



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

TADEU GONÇALVES DE LIMA

**ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS, DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA,
AUTOIMUNIDADE E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE
PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO**

FORTALEZA/CE

- 2019 -

TADEU GONÇALVES DE LIMA

**ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS, DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA,
AUTOIMUNIDADE E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE
PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia (Profissional) da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Área: Farmacologia Clínica

Orientadora: Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute

FORTALEZA/CE

2019

TADEU GONÇALVES DE LIMA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L711a Lima, Tadeu Gonçalves de.
ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS, DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, AUTOIMUNIDADE E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO / Tadeu Gonçalves de Lima. – 2019.
121 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Ana Rosa Pinto Quidute.

1. Sobrecarga de ferro. 2. Hemossiderose. 3. Hemocromatose. 4. Qualidade de vida. I. Título.

CDD 615.1

**ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS, DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA,
AUTOIMUNIDADE E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE
PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia (Profissional) da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Área: Farmacologia Clínica

Aprovado em: 03/05/2019.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Ana Rosa Pinto Quidute (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Herivaldo Ferreira da Silva
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico este trabalho à minha família. Aos meus pais, que sempre se sacrificaram pela minha educação. À minha esposa, sem a qual esse trabalho não seria possível, por sua ajuda técnica, científica, emocional e pela paciência nos momentos de ausência ou de aflição.

AGRADECIMENTOS

Aos meu pais **Maria de Fátima Gonçalves de Lima** e **João Tarcísio de Lima** por sempre priorizarem minha educação.

À minha esposa **Fernanda Luna Neri Benevides**, minha companheira científica e na vida, por todo o apoio e companheirismo.

À **Dra. Ana Angélica Pierre Bittencourt**, que abriu as portas do seu ambulatório para a pesquisa e muitas vezes serviu como ponte para o contato com os pacientes.

Ao **Dr. Herivaldo Ferreira da Silva**, que além de abrir as portas de seu ambulatório, ajudou desde o momento da elaboração da pesquisa e por todas as observações feitas na qualificação.

Aos **pacientes** que participaram dessa pesquisa, por sua disponibilidade e vontade de colaborar.

Aos colegas de pesquisa **Dr. André Rodrigues Façanha Barreto** e **Dra. Cláudia Ciarlini Martins**, responsáveis diretos pelo contato com a radiologia do HUWC e pela realização das ultrassonografias de tireóide.

Às equipes do **HEMOCE** e do **HUWC**, pelo apoio à realização desse projeto, mesmo além das suas obrigações.

Ao **Dr. Leonardo José Araújo Macedo de Alcântara** e toda a equipe da **radiologia do HUWC**, por todo apoio na realização das ultrassonografias de tireóide.

Ao **Dr. Fernando Barroso Duarte**, **Antônio Martônio Amorim Corrêia** e toda a equipe do **Laboratório CAC**, por todo o apoio na realização dos exames laboratoriais.

Ao **Dr. Jesus Irajacy Fernandes da Costa**, **Kalita Feitosa** e toda equipe da **clínica RADIUS**, por todo o apoio na realização das densitometrias ósseas.

Ao **Dr. Manoel Ricardo Alves Martins** e a **equipe de pesquisa da endocrinologia**, por todo o apoio, desde a elaboração do projeto até o final.

À **Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele** por todo seu apoio à esse projeto desde o início e todas as observações feitas na qualificação.

À **Dra. Ana Karina de Melo Bezerra Sodré**, por sua disponibilidade de participação na qualificação e todas as sugestões realizadas.

À minha orientadora **Dra. Ana Rosa Pinto Quidute**, que me instigou à realização desse projeto desde que terminei a residência médica e que sempre fez todo o possível para a realização do mesmo.

Aos meus **colegas de mestrado**, que percorreram comigo toda essa árdua jornada e a tornaram um pouco menos árdua.

Agradeço ao **Departamento de Fisiologia e Farmacologia**, ao **Núcleo de Produção e Desenvolvimento de Medicamentos**, ao **corpo docente** e à **Universidade Federal do Ceará**, pela oportunidade e pelos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado.

“A vida é curta, a arte é longa, a oportunidade é fugaz, a experiência, enganosa, o julgamento, difícil.”

Hipócrates de Cós, Aforismos I

RESUMO

Introdução: O ferro é um elemento essencial ao metabolismo normal, mas seu potencial de danos em situações de sobrecarga resulta em prejuízo à função de diversos tecidos. **Objetivos:** Avaliar disfunção endócrina, alterações da densidade mineral óssea (DMO) e presença de autoanticorpos e seu impacto na qualidade de vida em portadores de sobrecarga de ferro. **Casuística e métodos:** Estudo observacional analítico, transversal, realizado no HUWC/Hemoce no período de Agosto/2017 a Junho/2018, em portadores de sobrecarga de ferro. Avaliamos aspectos epidemiológicos e clínicos com formulário específico e aspectos de qualidade de vida com o WHOQoL-Bref. Testes laboratoriais e revisão de prontuários foram utilizados para avaliar função gonadal e tireoidiana, metabolismo glicêmico e ósseo, autoimunidade e depósitos de ferro. Ultrassonografia (USG) foi utilizada para avaliar alterações tireoidianas estruturais e a densitometria óssea, para avaliar a DMO. **Resultados:** Foram incluídos 25 pacientes, com idade média de $50,9 \pm 3,4$ anos, 09 eram portadores de hemocromatose hereditária (HH) e 16, de hemossiderose secundária (HS). Dezesesseis (64%) eram mulheres, das quais 13 (81%) tinham HS. Dentre os 9 do sexo masculino, 6 (66,7%) possuíam diagnóstico de HH. Identificamos alguma endocrinopatia em 14 (56%) pacientes, sem predomínio entre HH e HS. *Diabetes mellitus* foi observado em 5 (20%) pacientes e intolerância à glicose em 2 (8%), sem maior prevalência de obesidade ou sobrepeso nesse grupo. Oito (32%) foram diagnosticados com hipogonadismo, onde 7 (87,5%) não tinham diagnóstico prévio. Quatro (16%) apresentaram alterações de função tireoidiana, com 01 caso de hipertireoidismo. A DMO foi alterada em 14, 8 com osteopenia e 6, osteoporose. Idade, idade ao diagnóstico e hipogonadismo relacionaram-se a DMO alterada. A prevalência de anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase (anti-TPO) foi de 44% e 12%, respectivamente. Disfunção tireoidiana associou-se a alterações no volume ($p < 0,0001$), ecotextura ($p = 0,003$), contornos ($p = 0,04$) e ecogenicidade ($p < 0,0005$) e presença de anti-TPO com alterações do volume ($p = 0,029$) e ecogenicidade ($p = 0,034$) ao USG. O grupo com alteração endócrina apresentou elevada frequência de níveis baixos de qualidade de vida. **Conclusão:** Observamos alta prevalência de alterações endócrinas e de DMO em portadores de sobrecarga de ferro. Hipogonadismo foi a endocrinopatia mais subdiagnosticada e está associada a alterações de DMO. Demonstramos ainda o impacto dessas doenças na qualidade de vida.

Palavras-chave: Sobrecarga de ferro; Hemossiderose; Hemocromatose; Qualidade de vida

ABSTRACT

Endocrine, bone mineral density, autoimmunity and its impact on the quality of life of patients with iron overload

Introduction: Iron is an essential element of normal metabolism, but its potential for damage in overload situations results in impairment of the function of various tissues.

Objectives: To evaluate endocrine dysfunction, changes in bone mineral density (BMD) and presence of autoantibodies and their impact on quality of life in patients with iron overload.

Patients and methods: An observational, cross-sectional study was performed at HUWC/Hemoce between August/2017 and June/2018, in iron overload patients. We evaluated epidemiological and clinical aspects with a specific form and aspects of quality of life with WHOQoL-Bref. Laboratory tests and review of medical records were used to evaluate gonadal and thyroid function, glycemic and bone metabolism, autoimmunity and iron deposits. Ultrasonography (USG) was used to evaluate structural thyroid changes and bone densitometry to assess BMD.

Results: Twenty-five patients, mean age 50.9 ± 3.4 years, were included in the study; 09 had hereditary hemochromatosis (HH) and 16 had secondary hemosiderosis (SH). Sixteen (64%) were women, of whom 13 (81%) had HS. Among the 9 males, 6 (66.7%) had a diagnosis of HH. We identified some endocrinopathy in 14 (56%) patients, with no predominance between HH and SH. Diabetes mellitus was observed in 5 (20%) patients and glucose intolerance in 2 (8%), with no higher prevalence of obesity or overweight in this group. Eight (32%) were diagnosed with hypogonadism, where 7 (87.5%) had no previous diagnosis. Four (16%) presented changes in thyroid function, with 01 case of hyperthyroidism. The BMD was altered in 14, 8 with osteopenia and 6 with osteoporosis. Age, age at diagnosis and hypogonadism were related to altered BMD. The prevalence of anti-thyroglobulin and anti-thyroperoxidase (anti-TPO) was 44% and 12%, respectively. Thyroid dysfunction was associated with changes in volume ($p < 0.0001$), echotexture ($p = 0.003$), contours ($p = 0.04$) and echogenicity ($p < 0.0005$) and presence of anti-TPO with volume ($p = 0.029$) and echogenicity ($p = 0.034$) changes in USG. The group with endocrine alterations presented a high frequency of low levels of quality of life.

Conclusion: We observed high prevalence of endocrine changes and BMD in iron overload patients. Hypogonadism was the most underdiagnosed endocrinopathy and is associated with BMD changes. We also demonstrate the impact of these diseases on quality of life.

Keywords: Iron overload; Hemosiderosis; Hemochromatosis; Quality of life.

LISTA DE FIGURAS

- **Figura 1** – História natural da sobrecarga de ferro.....8
- **Figura 2** – Flebotomia terapêutica.....15
- **Figura 3** – Quelantes do ferro.....16
- **Figura 4** – Fluxo de inclusão dos pacientes na pesquisa.....25
- **Figura 5** – Distribuição dos pacientes incluídos na pesquisa, por naturalidade.....28
- **Figura 6** –Distribuição dos pacientes com hemocromatose hereditária por genótipo.....29
- **Figura 7** –Distribuição dos pacientes com hemossiderose secundária por diagnóstico.....30
- **Figura 8** – Curva ROC da ferritina como preditor de endocrinopatia.....43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Causas de sobrecarga de ferro (2,6–8)	3
Quadro 2 – Critérios de sobrecarga de ferro definidos pelo estudo <i>The Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study</i> (20).....	20
Quadro 3 - Testes laboratoriais realizados nos pacientes incluídos na pesquisa.....	21
Quadro 4 - Características clínicas e demográficas da população incluída na pesquisa por diagnóstico.....	26
Quadro 5 – Medidas antropométricas da população incluída na pesquisa por diagnóstico.	27
Quadro 6 – Prevalência de tabagismo, etilismo e sedentarismo na população incluída na pesquisa.....	29
Quadro 7 – Idade ao diagnóstico e tempo de diagnóstico da sobrecarga de ferro.....	30
Quadro 8 – Níveis de ferritina iniciais e no momento da pesquisa por tratamentos realizados nos pacientes incluídos no estudo.....	31
Quadro 9 – Quantidade de concentrados de hemácias transfundidas nos últimos 2 anos em pacientes com HS, por doença.	32
Quadro 10 – Eventos adversos relatados pelos pacientes em uso de Deferasirox (N=11)...	33
Quadro 11 - Manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro previamente detectadas nos pacientes incluídos na pesquisa (N = 25).	33
Quadro 12 - Manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro em pacientes com HH, por genótipo (N = 9).	34
Quadro 13 - Manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro em pacientes com HS, por doença de base (N = 16).	34
Quadro 14 – Qualidade de vida avaliada pelo WHOQoL-Bref.	35
Quadro 15 - Avaliação da qualidade de vida pelo WHOQoL-Bref, divididas por categorias propostas por Bani-Issa (126).	36
Quadro 16 – Resultados de exames complementares por diagnóstico (n = 25).	37
Quadro 17 – Resultados de ferritina por sexo (n = 25).	38
Quadro 18 - Frequência de endocrinopatias detectadas, por diagnóstico (n= 25).....	39

Quadro 19 - Características clínicas e antropométricas da população com e sem endocrinopatia.....	40
Quadro 20 - Características clínicas e antropométricas da população com endocrinopatias observadas na pesquisa (n = 14).....	41
Quadro 21 - Avaliação da qualidade de vida através do WHOQoL-Bref nos pacientes com endocrinopatias, nas categorias propostas por Bani-Issa (126).	44
Quadro 22 - Avaliação da qualidade de vida pelo WHOQoL-Bref nos pacientes com alterações glicêmicas, divididas por categorias propostas por Bani-Issa (126)	46
Quadro 23 – Características clínicas e níveis hormonais nos pacientes com hipogonadismo	47
Quadro 24 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com alterações funcionais da tireoide.	49
Quadro 25 – Avaliação quantitativa e nas categorias propostas por Bani-Issa (126) da qualidade de vida dos pacientes com alterações tireoidianas.	50
Quadro 26 – Características ultrassonográficas da tireoide na população incluída n pesquisa (n = 23).....	51
Quadro 27 - Prevalência de alterações de densidade mineral óssea e do metabolismo ósseo observadas nos pacientes incluídos na pesquisa.	52
Quadro 28 - Características demográficas, antropométricas e clínicas da população com baixa massa óssea x massa óssea normal.....	54
Quadro 29 - Características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais da população com baixa massa óssea x massa óssea normal	55
Quadro 30 - Avaliação da qualidade de vida pelo WHOQoL-Bref nos pacientes com baixa massa óssea baixa, divididas por categorias propostas por Bani-Issa (126) (n = 14).....	56
Quadro 31 - Prevalência de autoanticorpos na população incluída no estudo.....	57
Quadro 32 - Frequência (%) de manifestações clínicas prévias em pacientes com sobrecarga de ferro (n=25) comparados com a literatura.	62
Quadro 33 - Frequência de endocrinopatias (%) em pacientes com sobrecarga de ferro comparados com a literatura.	63

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ANOVA – *Analisis Of VAriance*

Anti-TPO – Antitireoperoxidase

Anti-TG – Antitireoglobulina

CAC- Central de Análises Clínicas

cm – Centímetro

DCytB – Citocromo redutase duodenal B

DM – *Diabetes mellitus*

DMT1 – Transportador de metais divalentes 1

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DP – Desvio Padrão

DXA - Absorciometria por dupla emissão de raios-X

E - Especificidade

F - Feminino

FAN – Fator antinuclear

FPN – Ferroportina

FRAX – *Fracture risk assessment tool* – Ferramenta de avaliação de risco de fratura

FSH – Hormônio folículo-estimulante

GDF15 – Fator de crescimento/diferenciação 15

HAMP - Hepcidina

HbA1c – Hemoglobina glicada

HEMOCE - Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará

HEIRS – *Hemochromatosis and iron overload screening* – *Screening* de hemocromatose e sobrecarga de ferro

HFE – *High Ferrum* – Gene ligado à hemocromatose hereditária tipo 1

HH – Hemocromatose hereditária

HJV - Hemojuvelina

HLA – Antígeno leucocitário humano

HPLC – Cromatografia líquida de alta performance

HS – Hemossiderose secundária

HUWC - Hospital Universitário Walter Cantídeo

IC95% – Intervalo de confiança de 95%

Id - Idade

IL-6 – Interleucina 6

kg - quilograma

LH – Hormônio luteinizante

LPI – *pool* de ferro lábil

M – Masculino

Min – Mínimo

Max - Máximo

mL - mililitro

N – número

ng – nanograma

NR – Não relatado

NTBI – Ferro não ligado à transferrina

mmHg – milímetros de mercúrio

mSv – miliSievert

mRNA – RNA mensageiro

PTH – Paratormônio

RELATH - *Retrospective epidemiological study of Latin American patients with transfusional hemosiderosis* – Estudo retrospectivo de pacientes da América Latina com hemossiderose transfusional

RNA – *Ribonucleic acid* – Ácido ribonucléico

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

ROS – *Reactive oxygen species* – Espécies reativas de oxigênio

S - Sensibilidade

Sx - Sexo

T4 – Tetraiodotironina

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TfR1 – Receptor de transferrina do tipo 1

TfR2 – Receptor de transferrina do tipo 2

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

TSG1 – Fator de gastrulação torcida 1

TSH – Hormônio tireoestimulante

VR – Valor(es) de referência

WHOQoL-Bref – *World Health Organization quality of life* – Questionário breve de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

RESUMO.....	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE QUADROS.....	xii
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS	xiv
SUMÁRIO.....	xvii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Etiologia	1
1.2 Epidemiologia	2
1.3 Fisiopatologia	5
1.4 Apresentação Clínica	7
1.4.1 Endocrinopatias	8
1.4.1.1 Diabetes mellitus.....	9
1.4.1.2 Hipogonadismo.....	10
1.4.2 Alterações na densidade mineral óssea	12
1.4.3 Alterações no sistema imune.....	14
1.5 Tratamento	15
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 Objetivo Geral.....	18
3.2 Objetivos específicos	18
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
4.1 Tipo de estudo	19
4.2 Cenário da Pesquisa.....	19
4.3 População Estudada	19
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	19
4.5 Procedimentos	20
4.6 Instrumentos.....	22
4.7 Método estatístico	23
4.8 Aspectos Éticos	23

5. RESULTADOS	25
5.1 População estudada	25
5.2 Dados sociodemográficos e antropométricos	25
5.3 Hábitos e vícios	27
5.4 Etiologias e Diagnóstico da Sobrecarga	29
5.5 Tratamento da Sobrecarga de Ferro	30
5.6 Apresentações clínicas	33
5.7 Qualidade de Vida	35
5.8 Resultados de exames complementares	37
5.9 Endocrinopatias	38
5.9.1 Diagnósticos	38
5.9.2 Características Clínicas	39
5.9.3 Ferritina como preditor de endocrinopatia	42
5.9.5 Alterações glicêmicas	44
5.9.5.1 Qualidade de vida	45
5.9.6 Hipogonadismo	46
5.9.6.1 Qualidade de Vida	48
5.9.7 Alterações tireoidianas	48
5.9.7.1 Qualidade de Vida	50
5.9.7.2 Achados Ultrassonográficos	50
5.10 Alterações do metabolismo ósseo	51
5.10.1 Diagnóstico	51
5.10.2 Qualidade de Vida	56
5.11 Autoimunidade	57
5.11.1 Diagnóstico	57
6. DISCUSSÃO	59
6.1 Dados Sociodemográficos	59
6.2 Dados Antropométricos e Clínicos	59
6.3 Etiologias e Tratamento	60
6.4 Apresentações Clínicas Prévias	62
6.5 Endocrinopatias	63
6.5.1 Diabetes mellitus	64
6.5.2 Hipogonadismo	64

6.5.3 Alterações Tireoidianas.....	65
6.6 Alterações do metabolismo ósseo	65
6.7 Qualidade de vida	66
6.8 Limitações do Estudo.....	66
6.9 Direcionamentos Futuros	67
7. CONCLUSÃO	68
8. REFERÊNCIAS	69
9. ANEXOS E APÊNDICES	82
Apêndice A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	82
Apêndice B – Formulário Clínico-Epidemiológico	85
Apêndice C – Endocrinopatias, DMO e autoanticorpos observados na pesquisa	91
Anexo A – Escala de Qualidade de Vida WHOQoL-Bref.....	93
Anexo B – Parecer Consubstanciado do CEP	97
Anexo C – Carta de aceite do artigo “Treatment of Iron Overload syndrome: a general review” submetido à Revista da Associação Médica Brasileira.....	102

1. INTRODUÇÃO

O ferro é um elemento essencial a diversos processos metabólicos das células dos mamíferos. Ele é necessário ao transporte do oxigênio sendo um componente importante da hemoglobina (1–3). É também utilizado na síntese do DNA, respiração celular e diversas reações catalíticas através do sistema do citocromo p450 (1,2,4).

Essa participação do ferro em diversas reações orgânicas se dá através de seu potencial em aceitar e doar elétrons, alternando entre suas formas ferrosa (Fe^{2+}) e férrica (Fe^{3+}) (1,4,5). No entanto, a mesma capacidade oxirredutiva, importante para o funcionamento normal dos tecidos, pode ser danosa em situações de acúmulo, através da produção excessiva de radicais livres (1–3).

1.1 Etiologia

As síndromes de sobrecarga de ferro são um amplo espectro de doenças ocasionadas por níveis excessivos desse mineral nos tecidos. Esse depósito excessivo de ferro pode ter origem mais comumente genética ou por transfusões repetidas(2,6–8).

O **Quadro 1** resume algumas das principais causas hereditárias e adquiridas de sobrecarga de ferro.

O primeiro relato de pacientes com sobrecarga de ferro foi feito por Armand Trousseau em 1865. Na ocasião foi descrito o caso de um paciente com cirrose hepática, fibrose pancreática e hiperpigmentação cutânea (9–11). Em 1871, Charles Troisier e em 1886, Victor Hannot descreveram novos casos (11). Essa manifestação de doença avançada recebeu a alcunha de “*diabete bronze et cirrhose pigmentaire*” (diabetes bronzeada e cirrose pigmentar), que se tornou o padrão de diagnóstico da sobrecarga de ferro (10,11).

Apenas em 1889 a causa das disfunções orgânicas e da hiperpigmentação começou a ser elucidada. O patologista alemão Friedrich Daniel von Recklinghausen foi identificou depósitos de ferro em 12 pacientes. Na ocasião ele associou os depósitos de ferro com hemorragias ou hemólise e cunhou o termo hemocromatose (9–11).

No início do século XX, o gerontologista inglês Joseph Sheldon, ao analisar 311 casos de hemocromatose, desenvolveu a teoria que o mecanismo patológico inicial era na verdade um distúrbio metabólico congênito, com excesso de absorção de ferro. Essa teoria, que contrastava com as teorias vigentes na época foi confirmada posteriormente por avaliações do balanço de ferro (9–11).

A teoria de Sheldon abriu a base para a avaliação da hemocromatose hereditária (HH) como uma doença metabólica de origem genética (9,10). Em 1976, Simon *et al* (12) relataram a associação do fenótipo da HH com o antígeno leucocitário humano (HLA), no cromossomo 6. Pesquisas posteriores identificaram o gene *HFE* (*High Ferrum* – ferro elevado) e de suas mutações em 1996 (13). A maioria dos pacientes com fenótipo de HH apresentam uma mutação pontual do tipo *missense*, com a permuta da cisteína por tirosina na posição 282 do gene *HFE* (C282Y) (2), possibilitando o diagnóstico precoce de HH. Com o passar do tempo outras mutações no gene *HFE* e outros genes envolvidos no metabolismo do ferro foram identificados (2,6–8).

Além de causas hereditárias, também se observam causas adquiridas para sobrecarga de ferro, sendo a principal delas a relacionada a múltiplas transfusões. A história natural das hemoglobinopatias, como talassemia e anemia falciforme, e de outras doenças que produzam anemia crônica, como a síndrome mielodisplásica, foi alterada de forma dramática com as modernas técnicas de hemotransfusão (14). A expectativa e a qualidade de vida desses pacientes melhoraram de forma significativa nos últimos anos. Essa modalidade de tratamento, no entanto, traz consigo o risco de sobrecarga de ferro (2,14–16).

Cada unidade de hemácias apresenta por volta de 180 a 200 mg de ferro. A depender do regime transfusional, esse valor supera facilmente os estoques normais de ferro do organismo, em torno de 40 a 50 mg/kg. Sinais significativos de sobrecarga são observados em pacientes que receberam mais de 25 a 50 unidades de hemácias (2,14–16).

1.2 Epidemiologia

Enquanto o diagnóstico era essencialmente clínico, a HH era considerada uma doença rara (9,11). Estudo realizado na Dinamarca (17) acessando registros nacionais de 1948 a 1985 identificou 179 pacientes com diagnóstico de HH. O avanço no conhecimento das bases genéticas e a identificação do gene *HFE*, a tornaram uma das condições genéticas mais comuns observadas (2,9,18).

A prevalência de mutações no *HFE* é especialmente comum em populações com ascendência no norte europeu, onde a mutação C282Y é bastante prevalente, provavelmente por efeito de alelo de fundador relacionado com as migrações dos *vikings* (9,11,19). Outros grupos étnicos apresentam prevalências menores de mutações no *HFE* (20).

Quadro 1 - Causas de sobrecarga de ferro (2,6–8)	
Causas hereditárias	Causas adquiridas
<p><i>Causas genéticas</i></p> <p>Hemocromatose hereditária</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1: <i>HFE</i> • Tipo 2: Hemocromatose juvenil <ul style="list-style-type: none"> ○ 2A: <i>HJV</i> ○ 2B: <i>HAMP</i> • Tipo 3: <i>TFR2</i> • Tipo 4: <i>FPNI</i> <p>Aceruloplasmina</p> <p>Atransferrinemia</p> <p>Ataxia de Friedreich</p> <p>Porfíria cutânea tarda</p> <p><i>Eritropoese ineficaz</i></p> <p>Talassemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-Talassemia <i>major</i> • Hemoglobina E/β-talassemia • Hemoglobina H <p>Anemias diseritropoéticas congênitas</p> <p>Anemia sideroblástica hereditária (ligada ao X)</p> <p>Deficiência de piruvato quinase</p>	<p><i>Transfusões múltiplas</i></p> <p>Anemia aplásica</p> <p>Hemoglobinúria paroxística noturna</p> <p>Anemia de Blackfan-Diamond</p> <p>Anemia Falciforme</p> <p>β-Talassemia <i>major</i></p> <p>Mielodisplasias</p> <p><i>Eritropoese ineficaz</i></p> <p>Anemia Sideroblástica Adquirida</p> <p>Mielodisplasia</p> <p>Anemias hemolíticas crônicas</p> <p><i>Suplementação</i></p> <p>Suplementação oral crônica</p> <p>Suplementação parenteral</p> <p><i>Doença hepática crônica</i></p> <p>Hepatopatia alcoólica</p> <p>Esteatoepatite não alcoólica</p> <p>Hepatite C</p> <p><i>Outras causas</i></p> <p>Sobrecarga de ferro africana</p> <p>Sobrecarga de ferro da Melanésia</p> <p>Hemocromatose neonatal aloimune</p> <p>Hemodiálise crônica</p> <p><i>Shunt portocava</i></p>
<p>Siglas: <i>FPNI</i>: Ferroportina 1; <i>HAMP</i>: Hpcidina; <i>HFE</i>: Gene <i>high ferrum</i>; <i>HJV</i>: hemojuvelina; <i>TFR2</i>: receptor da transferrina tipo 2.</p> <p>Fonte: Adaptado de Thacill et al (2013), Pietrangelo (2007), Brissot et al (2008) e Witte et al (1996)</p>	

Estudos de base populacional tem avaliado a prevalência de mutações no gene *HFE*, bem como sua penetrância no fenótipo bioquímico (níveis elevados de saturação

da transferrina e ferritina) e clínico (principalmente alterações hepáticas). O estudo HealthIron (21), realizado na Austrália, avaliou mais de 41 mil pessoas, dos quais 29.676 foram submetidas à genotipagem do gene *HFE*. Dentre esses, foram encontrados 203 indivíduos homozigotos para a mutação C282Y do *HFE*, 3295 foram heterozigotos para essa mutação e 719 foram heterozigotos compostos para as mutações C282Y e H63D.

Dentre os pacientes homozigotos para C282Y, 142 foram avaliados clinicamente em uma consulta de seguimento. Desses, 45 de 55 (81,8%) homens e 36 de 65 (55,4%) mulheres apresentavam níveis elevados de ferritina e 40 de 55 (72,7%) homens e 45 de 65 (69,2%) mulheres apresentavam níveis elevados de saturação de transferrina. Apresentaram manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro 21 de 74 (28,4%) homens e 1 de 84 (1,2%) mulheres (21).

Outro estudo de base populacional, o HEIRS (Hemochromatosis and Iron Overload *Screening*) (20) avaliou aproximadamente 100 mil pessoas nos Estados Unidos e no Canadá e identificou, respectivamente, 299 indivíduos homozigotos C282Y, 5681 heterozigotos C282Y, 1017 heterozigotos compostos C282Y/H63D, 1270 homozigotos H63D e 15829 heterozigotos H63D. Todas as mutações do gene *HFE* foram mais comuns na população branca não hispânica. Negros, nativos das ilhas do pacífico e asiáticos tiveram a menor prevalência para todas as mutações do gene *HFE* (22).

Dos pacientes homozigotos C282Y, 88% dos homens e 57% das mulheres apresentavam níveis elevados de ferritina e 84% dos homens e 73% das mulheres apresentavam níveis elevados de saturação de transferrina. Esse estudo demonstrou maior prevalência de doença hepática nos pacientes homozigotos C282Y comparados a controles, no entanto, não conseguiu demonstrar uma maior prevalência de outros sintomas classicamente associados à sobrecarga de ferro (22).

Em um estudo brasileiro por Bittencourt *et al* (23) com 15 pacientes do sexo masculino com sobrecarga de ferro, 8 (53%) pacientes eram homozigotos C282Y e 1 (17%) era heterozigoto C282Y. Pacientes homozigotos C282Y tiveram uma tendência a níveis mais altos de ferritina e menor idade de início das manifestações da doença.

Outro estudo brasileiro, publicado em 2007 por Cançado *et al* (24), com 50 pacientes atendidos ao longo de aproximadamente 4 anos no Hemocentro da Santa Casa de São Paulo encontrou uma frequência de mutações do gene *HFE* de 76%, sendo 30% da população estudada de homozigotos C282Y, 14% de heterozigotos compostos

C282Y/H63D e heterozigotos C282Y, 16% de heterozigotos H63D e 2% de homozigotos H63D. Os pacientes com homozigose C282Y novamente apresentaram níveis maiores de ferritina e saturação de transferrina.

A prevalência de hemossiderose secundária é variável e depende da prevalência das doenças de base associadas. A prevalência dessas doenças, principalmente as hemoglobinopatias é maior em certos grupos étnicos, como a talassemia na população do Mediterrâneo e alguns países asiáticos ou a anemia falciforme em populações originária da África (14–16).

De forma geral a talassemia *major* é a principal doença associada à hemossiderose secundária, com a maior parte do conhecimento advindos de estudos com pacientes com talassemia. Pacientes que iniciam a terapia de transfusão crônica apresentam níveis elevados de ferro hepático por volta dos 10 anos de idade (14–16).

Outra condição relacionada a sobrecarga transfusional é a anemia falciforme. No entanto, como os pacientes não apresentam eritropoese ineficaz tão exuberante quanto nas talassemias, os regimes transfusionais são menores e pela ocorrência de hemólise intravascular com hemoglobinúria, os pacientes com anemia falciforme geralmente apresentam níveis de sobrecarga de ferro menos exuberantes e mais tardios que os pacientes com talassemia *major* (14–16).

O estudo RELATH (Retrospective Epidemiological study of Latin American patients with Transfusional Hemosiderosis) (25) avaliou o impacto da sobrecarga transfusional na América Latina, tendo alguns dos principais centros de pesquisa localizados no Brasil. Foram avaliados 960 pacientes, dos quais 541 (56,4%) foram brasileiros. As principais doenças relacionadas à HS no estudo foram a anemia falciforme (48,3%), talassemia (24%) e síndrome mielodisplásica (7,2%).

1.3 Fisiopatologia

Devido à sua potencial toxicidade, a homeostase do ferro é estritamente controlada. Como o organismo humano, diferente de outros mamíferos, não apresenta formas de eliminar naturalmente o ferro, o principal ponto de controle na homeostase do ferro se dá na sua absorção (1,2,4,26).

O ferro dietético se apresenta de duas maneiras. O ferro ligado a proteínas, também conhecido como ferro heme ou ferro orgânico, representa aproximadamente 10 a 50% do ferro ingerido e é absorvido diretamente de forma intacta, por mecanismos ainda não totalmente elucidados. O ferro não ligado a proteínas, também conhecido por

ferro não-heme ou ferro inorgânico, representa 50 a 90% do ferro ingerido e necessita de um amplo mecanismo metabólico para sua absorção e transporte (1,2,26).

Após a transformação dos íons férricos em ferrosos pela citocromo redutase duodenal B (DCytB), e transporte para o meio intracelular pela ação da proteína transportadora de metais divalentes 1 (DMT1), o ferro pode ser armazenado sob a forma de ferritina ou exportado para a circulação através da ação da ferroportina (FPN) (1,2,4,26). A regulação da ferroportina foi um dos grandes passos para o entendimento do metabolismo do ferro e da fisiopatologia da HH e de outras condições como a sobrecarga de ferro secundária à eritropoese ineficaz e da anemia da inflamação.

A hepcidina é uma proteína que desempenha um importante papel na regulação da absorção de ferro. Sua síntese ocorre no fígado e é regulada por diversos fatores e elementos de resposta ao ferro (2,4,6,9). Ao ligar-se à ferroportina, promove sua internalização e degradação inibindo, portanto, a absorção do ferro no intestino e sua mobilização de tecidos (1,2,4,9,11,26).

Dentre os genes envolvidos na regulação da síntese da hepcidina, destaca-se o gene *HFE*, responsável pela forma mais comum de HH e que atua como um agente responsivo aos níveis corporais de ferro (2,9,11). Outros genes estão envolvidos em formas menos comuns de HH (2,5,9). Mutações do gene da hemojuvelina (HJV) e do próprio gene da hepcidina (HAMP) estão relacionados com formas graves e precoces de sobrecarga de ferro, denominada hemocromatose juvenil (2,5,7,19).

Outros fatores, como anemia, hipóxia tecidual e resposta inflamatória, também estão relacionados à síntese de hepcidina, independente dos níveis corporais de ferro (14–16). Condições que favoreçam a anemia e a hipóxia tecidual, bem como a eritropoese ineficaz presente em algumas doenças como a talassemia, inibem sua síntese, resultando em aumento da absorção do ferro. Pacientes com eritropoese ineficaz podem absorver de 5 a 10 vezes mais ferro que indivíduos normais (14).

Outra forma de acúmulo de ferro no organismo se dá através da infusão parenteral, através de compostos de ferro de uso farmacêutico ou de transfusões de repetição, um evento comum no manejo de pacientes com anemia crônica. Esse mecanismo contribui para a mortalidade de indivíduos com hemoglobinopatias como a talassemia *major* e a anemia falciforme (14–16).

Quando a quantidade de ferro excede a capacidade de ligação da apoferritina e apotransferrina surge uma fração livre de ferro denominado ferro não ligado à transferrina (NTBI). Uma fração do NTBI, denominado *pool* de ferro lábil (LPI), possui

potencial de oxirredução e, através das reações de Fenton e Haber-Weiss, o íon ferroso interage com o peróxido de hidrogênio, gerando radicais hidroxila (OH•). Essas espécies reativas de oxigênio (ROS) levam a uma peroxidação de lipídeos, danos a organelas e ao DNA (4,5,16). O LPI é considerado o principal vilão da patogênese da síndrome de sobrecarga de ferro (1,15,16).

O ferro em excesso tende a se depositar em tecidos diversos, destacando-se o hepático, o muscular cardíaco e o de diversas glândulas como o pâncreas e a hipófise (2,15,16,22). Outras manifestações ainda não totalmente compreendidas são a possível relação dos depósitos de ferro com neoplasias não hepáticas (15,16).

1.4 Apresentação Clínica

Didaticamente podemos dividir a evolução da sobrecarga de ferro em quatro etapas, definidas a partir do estudo da HH (**Figura 1**) (2,7). A primeira etapa é caracterizada pelo acúmulo de ferro no organismo. Nos pacientes com HH se deve à presença da mutação genética que predispõe à sobrecarga de ferro ocasiona um aumento na taxa de absorção do ferro oral, e nos pacientes com HS, o início da terapia transfusional, ocasionando um aumento da oferta de ferro parenteral (2,7).

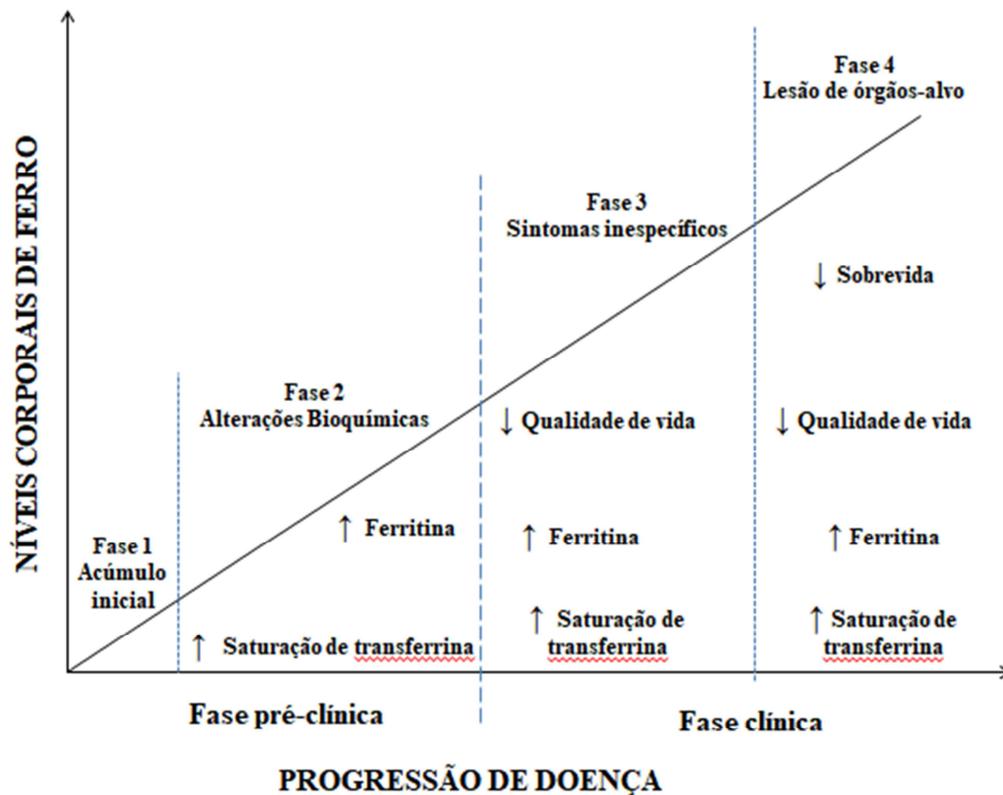
A segunda etapa é caracterizada pela presença de evidências bioquímicas de sobrecarga de ferro, mas ainda sem evidências de sintomas ou de lesão de órgão-alvo. Dentre os testes normalmente utilizados para avaliar o metabolismo do ferro, o primeiro a se alterar é o índice de saturação de transferrina. A ferritina, utilizado clinicamente como um marcador dos estoques corporais de ferro, eleva-se posteriormente (2,7).

Na terceira etapa temos o início de sintomas inespecíficos, mas ainda não se observam lesão de órgão-alvo (2,7). Os achados clínicos mais citados são fadiga crônica, sensação de mal-estar, dor abdominal, hiperpigmentação, artralgia e artrite. A doença articular associada à sobrecarga de ferro foi descrita inicialmente por Schumacher (27) em 1964 e ocorre tipicamente nas segundas e terceiras articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, quadril e joelhos. Também podemos observar elevação de marcadores de lesão hepática, sem sinais de fibrose ou disfunção hepática (2,7).

A presença de lesão de órgão-alvo caracteriza a quarta etapa na história natural da sobrecarga de ferro. Os mais relatados são o fígado, o coração e as glândulas endócrinas.

O acometimento hepático é um dos mais bem documentados e varia de cirrose hepática a neoplasia hepática, como o carcinoma hepatocelular. As complicações hepáticas são as principais causas de mortalidade nos pacientes com HH tipo 1 (2,7).

Figura 1 – História natural da sobrecarga de ferro.



As manifestações cardíacas podem se manifestar na forma de cardiomiopatia, podendo ser do tipo restritiva ou dilatada, ou na forma de arritmias, com distúrbios da condução cardíaca. A doença cardíaca é uma das principais causas de mortalidade em pacientes com hemocromatose juvenil (HH Tipo 2) e com HS (2,7).

As glândulas endócrinas são frequentemente relatadas como sítios para deposição de ferro e relacionam-se com níveis mais altos de depósitos de ferro e doença mais avançada (28,29). Dentre os pacientes com HS, os pacientes talassêmicos apresentam uma maior prevalência de alterações endócrinas comparados com pacientes com anemia falciforme (30). Essas alterações serão detalhadas a seguir.

1.4.1 Endocrinopatias

As manifestações endocrinológicas mais comuns são as relacionadas ao pâncreas e aos gonadotrofos na hipófise anterior, resultando em hipogonadismo hipogonadotrófico. Outras manifestações endocrinológicas são descritas, porém

incomuns. Muitos desses pacientes são assintomáticos e o diagnóstico dessas alterações endocrinológicas pode depender de testes específicos de estimulação (28,29).

1.4.1.1 *Diabetes mellitus*

O diabetes mellitus é considerado a forma mais comum de acometimento endocrinológico na sobrecarga de ferro (28,29). Antes considerada condição *sine qua non* para o diagnóstico clínico, estudos em pacientes com sobrecarga de ferro tem demonstrado uma prevalência de 40 a 63% (28,31,32).

Com o advento da pesquisa genética para HH e do diagnóstico e tratamento mais precoces essa prevalência vem diminuindo, sendo considerada atualmente em torno de 13 a 23% (28,31,32). O estudo HEIRS (22) encontrou uma prevalência de relatos de diabetes em homozigotos para a mutação C282Y do *HFE* variando de 9,9 a 16,1%, valor que não apresentava significância significativa quando comparado com os pacientes do grupo controle.

Em pacientes com HH do tipo 2 a prevalência de alterações do metabolismo da glicose é bem mais elevada, sendo estimada em 58%. Outras formas de HH têm prevalências semelhantes às da HH do tipo 1 (29). Pacientes com HS apresentam prevalência de 6,4 a 40% de alterações no metabolismo glicídico (31,33–36).

Dois importantes fatores parecem estar relacionados com a base fisiopatológica do diabetes *mellitus* nos pacientes com sobrecarga de ferro: diminuição da liberação de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas e diminuição da sensibilidade periférica dos tecidos à insulina. A origem da sobrecarga e o estágio da doença estão relacionados com os mecanismos presentes.

Em estudos *post-mortem* feitos no início do século XX pacientes com HH apresentavam importantes sinais de sobrecarga de ferro no pâncreas, principalmente nas ilhotas de Langerhans e nos ácinos. Estudos posteriores demonstraram a predileção dos depósitos de ferro pelas células β , que expressam níveis elevados de receptores de transferrina do tipo 1 (TfR1), responsáveis pela captação de ferro ligado à transferrina, e de DMT1, responsável pela captação de ferro não ligado a transferrina e de outros metais divalentes como o zinco, cobre e manganês.

O dano oxidativo relacionado à presença do ferro é relacionado a diminuição da resposta das células β à glicose, com estudos em modelos animais demonstrando dessensibilização da liberação de insulina frente à glicose e aumento da apoptose das células β . A menor absorção de cobre e manganês pelas células β em condições de

sobrecarga de ferro também parecem estar relacionadas a esse dano oxidativo, através da diminuição da ação das enzimas citocromo c oxidase, dependente do cobre, e da superóxido dismutase dependente de manganês.

A sensibilidade periférica à insulina encontra-se alterada de formas diferentes de acordo com a fase da doença e com a etiologia de base. Aqueles com diabetes *mellitus* manifesto demonstram resistência à ação da insulina, mas aqueles em fase de pré-diabetes apresentam diferentes perfis de sensibilidade, dependendo da doença de base.

Indivíduos com HH demonstram inicialmente aumento compensatório da sensibilidade à insulina, estando a evolução para diabetes *mellitus* manifesto relacionada à presença de outros fatores que possam alterar a sensibilidade à insulina, como a obesidade. Indivíduos com HS, no entanto, apresentam resistência à insulina, mesmo na ausência de outros fatores relacionados.

Esse comportamento da sensibilidade à insulina entre as diferentes doenças de base parece estar relacionada aos níveis de hepcidina e à relação do tecido adiposo com o ferro (29,31,36,37). Pessoas com HH apresentam níveis baixos de hepcidina, o que aumentaria a expressão de ferroportina nos adipócitos, propiciando uma menor concentração de ferro nessas células (29,31,36). Aqueles com HS têm a síntese de hepcidina estimulada, causando maior concentração de ferro nos adipócitos (29,31,36).

Estudo por Gabrielsen *et al* (37) demonstrou que os níveis elevados de ferro em ratos e em culturas de adipócitos em meios ricos em ferro eram capazes de inibir a transcrição do mRNA responsável pela síntese da adiponectina, uma adipocina com ação sensibilizadora à insulina, o que provocava o aumento da resistência à insulina.

1.4.1.2 Hipogonadismo

O hipogonadismo é considerado a segunda complicação endócrina mais comum dentre os pacientes com sobrecarga de ferro (28,29). Embora casos de hipogonadismo com lesão hipotalâmica e gonadal tenham sido descritos, a maioria dos casos é ocasionado por lesão hipofisária, ocasionando hipogonadismo hipogonadotrófico (29). Estudos de necropsia demonstram uma predileção dos depósitos de ferro pelos gonadotrofos (38).

Estudos realizados nas décadas de 1970 a 1990 mostram uma grande variação na prevalência do hipogonadismo, desde estudos com uma baixa prevalência de 10% até estudos com 100% de prevalência de hipogonadismo (39–45). Estudo mais recente de McDermott e Walsh (46) em pessoas com HH tipo 1 na Irlanda mostrou uma

prevalência de hipogonadismo de 6,4% em homens e 5,2% em mulheres. Indivíduos com hipogonadismo tinham níveis mais elevados de ferritina e outras complicações decorrentes da sobrecarga de ferro, como cirrose hepática e diabetes *mellitus*.

Estudos com hemocromatose juvenil e talassemia major, condições que se associam a grandes níveis de sobrecarga de ferro, demonstram maiores prevalências de hipogonadismo (29,47). Em trabalho de De Gobbi *et al* (47) com 26 pacientes com hemocromatose juvenil demonstrou uma prevalência de 96% de hipogonadismo ao final da segunda década de vida. Estudos com talassemia mostram uma prevalência variando de 38,7% a 65,5% (28,30,48–53). Indivíduos com anemia falciforme tiveram uma menor prevalência comparado àqueles com talassemia (4% x 40%) em trabalho de Fung *et al* (30).

As principais manifestações clínicas relacionadas com o hipogonadismo dependem da idade de instalação e do sexo (28). Pacientes com início precoce da sobrecarga e do hipogonadismo, como aqueles com talassemia, podem apresentar atraso puberal, amenorreia primária e baixa estatura (22,28).

Adultos do sexo masculino apresentam principalmente sensação de fadiga, perda da libido e disfunção erétil. Adultos do sexo feminino relatam perda da libido e alterações do ciclo menstrual (28). Alterações de fertilidade podem acontecer, sendo mais comuns nos homens (28,54,55). O hipogonadismo também parece predispor a alterações de densidade mineral óssea (26,56).

1.4.1.3 Outras alterações endocrinológicas

As manifestações tireoidianas são infrequentes entre pessoas com sobrecarga de ferro. Os casos de hipotireoidismo são mais comuns, mas existem relatos também de hipertireoidismo. Encontramos na literatura relatos de cinco casos de neoplasia de tireoide, do tipo histológico papilar (57,58).

O estudo HEIRS (59) não conseguiu demonstrar uma maior prevalência de disfunção tireoidiana nos homozigotos C282Y, comparados a um grupo controle. Estudo por Murphy e Walsh (60) na Irlanda conseguiu demonstrar apenas um caso de hipotireoidismo primário entre 154 indivíduos com HH, ele apresentava o anticorpo antimicrosomal em altos títulos (1:100).

Naqueles com HS os relatos de doença tireoidiana são mais comuns. Em um estudo (61) identificou-se hipotireoidismo em 26 (36%) de 72 pacientes seguidos por oito anos, demonstrando, inclusive uma associação estatística dos níveis de ferritina

com doença tireoidiana. Outro estudo demonstrou um comportamento anormal da tireóide de eutireoidianos com sobrecarga de ferro frente à exposição ao iodo (62).

O papel dos autoanticorpos direcionados à tireoide ainda permanece controverso. Apesar de Barton e Barton (63) terem demonstrado tireoidite autoimune em 19 das 235 pessoas com sobrecarga de ferro que seguiram por 10 anos, outros estudos não são capazes de demonstrar uma prevalência maior de anticorpos anti-tireoidianos quando comparados a controles (64,65).

Nas glândulas adrenais, o ferro tende a se depositar predominantemente na zona glomerulosa, com potencial efeito sobre a liberação de aldosterona e sua função mineralocorticoide (66). As manifestações clínicas dessa alteração, no entanto, são raras e restritas a relatos de caso (29). Os depósitos na zona fasciculada geralmente tendem a ser mais leves, com poucos relatos de pacientes com deficiência de produção de glicocorticoides (29).

Hipoparatiroidismo tem sido relatado esporadicamente em casos de sobrecarga de ferro. O estudo RELATH (25) identificou uma prevalência de menos de 5%. Estudo de Pawlotski *et al* (67) evidenciou elevação de níveis de PTH em 7 (26%) de 27 pacientes estudados, apenas um apresentando alterações de níveis de cálcio. Observam-se relatos de níveis elevados de um fragmento do PTH, contendo a região 44-68. Esse fragmento, apesar de não apresentar o potencial de elevar o cálcio, apresenta uma correlação positiva com alterações osteoarticulares.

1.4.2 Alterações na densidade mineral óssea

Estudos com sobrecarga de ferro mostram prevalência de alterações da densidade mineral óssea de aproximadamente 50% a 80% (26,56,68–71), sendo uma importante causa de morbidade nesses pacientes. Estudos com talassêmicos mostram o aumento da incidência de fraturas, mesmo naqueles indivíduos mais jovens (52,68).

Estudos com uso de histomorfometria e microtomografia demonstram alterações qualitativas na estrutura óssea. Estudos com modelos animais demonstram uma menor fração de osso trabecular, bem como trabéculas menos numerosas e espessas e regiões corticais mais delgadas. O fenótipo clássico da doença óssea na sobrecarga de ferro demonstra baixa massa óssea, alterações microarquiteturais e de biomecânica e uma maior incidência de fraturas (69).

Os mecanismos relacionados às alterações ósseas ainda não são completamente entendidos e provavelmente apresentam natureza multifatorial. Níveis de vitamina D e

PTH geralmente se mostram normais (70,71). O hipogonadismo tem se mostrado como um fator de risco importante relacionado à doença óssea associada à sobrecarga de ferro (26,56). Cirrose hepática e eritropoese ineficaz acelerada também parecem estar implicadas (72).

No entanto, um efeito deletério do ferro sobre a remodelação óssea vem ganhando destaque (70). Estudo por Ebrahimpour *et al* (73) demonstrou correlação entre a densidade mineral óssea e os valores de ferritina e a concentração cardíaca de ferro avaliada por ressonância magnética.

O primeiro relato da sobrecarga de ferro como um fator de risco independente para perda de massa óssea foi publicado por Sinigaglia *et al* (72) em 1997. Desde então, diversos estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado diversos pontos nos quais o ferro pode influenciar diretamente o equilíbrio do remodelamento ósseo. Três são os mecanismos observados: osteoclastogênese aumentada, inibição da diferenciação e função dos osteoblastos e alterações diretas da mineralização óssea (68,69,74).

Os osteoclastos são derivados dos macrófagos da linha mielóide da medula óssea (69). São as células responsáveis por promover a reabsorção, ao acidificar o meio facilitando a desmineralização da matriz óssea e digerir a matriz com enzimas proteolíticas (69,74,75).

Estudos *in vitro* (75,76) e *in vivo* (77,78) demonstram uma correlação direta das concentrações de ferro na proliferação, diferenciação e atividade dos osteoclastos. A presença de receptores de transferrina do tipo 1 (TfR1) e a captação de ferro parecem ser um fator crucial para a diferenciação dos osteoclastos. A grande demanda metabólica dos osteoclastos, com um grande número de mitocôndrias, cujas proteínas contêm altos níveis de ferro, também parece estar relacionada (69,74).

As ROS geradas pelo LPI parecem estar relacionadas a estimulação da osteoclastogênese. Trabalho de Tsay *et al* (75) em modelos murinos de sobrecarga demonstrou uma maior concentração de radicais carbonil, IL-6 e TNF- α . O uso de n-acetil-cisteína, um *scavenger* de radicais livres, mostrou ter um efeito protetor na perda de massa óssea. A reabsorção óssea relacionada à sobrecarga de ferro foi aumentada em condições de hipoestrogenismo em modelo murinho (77), o efeito *scavenger* de ROS do estrogênio parece estar relacionado.

Os osteoblastos são derivados das células tronco mesenquimais multipotentes da medula óssea e são responsáveis pela formação e mineralização da matriz óssea (69,79,80). Estudos *in vitro* (79–82) demonstram que altas concentrações de ferro são

capazes de inibir a diferenciação em osteoblastos, demonstrando-se que a expressão dos genes que marcam o padrão de diferenciação estava inibida. Trabalho de Liu *et al* (83) em cultura de fibroblastos demonstrou aumento da expressão do gene DMT1 e um aumento de marcadores de autofagia e apoptose. Modelos animais (84) parecem confirmar os achados dos estudos *in vitro*.

Estudo *in vitro* (85,86) em um modelo acelular e não enzimático de calcificação demonstrou que sais de ferro podem impedir o crescimento de cristais de hidroxiapatita por incorporação do ferro no cristal. Esse dado sugere um papel direto do ferro na inibição da mineralização do osteóide.

Além das alterações diretas ocasionadas pelo ferro no remodelamento ósseo, estudos têm apontado a hepcidina como um elemento importante no metabolismo ósseo normal. Estudo em cultura de fibroblasto por Xu *et al* (87) mostrou que a exposição dos osteoblastos em cultura à hepcidina leva ao aumento do cálcio intracelular através da ativação de canais de cálcio de longa duração. Modelos animais de deficiência de hepcidina em *zebrafish* (88) e ratos (89,90) demonstraram também um aumento da reabsorção óssea.

1.4.3 Alterações no sistema imune

Estudos demonstram alterações em quantidade e função de células do sistema imune induzidas pelo excesso de ferro e a função do ferro na proliferação e diferenciação de células do sistema imune (3,91–95). Uma manifestação típica correlacionada a essas alterações imunológicas é a predisposição desses pacientes a infecções.

Outra manifestação da sobrecarga de ferro sobre o sistema imune é a perda da autotolerância, levando à autoimunidade. Diversos relatos de caso ao longo dos anos têm relatado episódios de doenças autoimunes em pacientes com sobrecarga de ferro, principalmente naqueles com HH (64,96–113).

Em um estudo de 2015 (63), 235 pacientes homocigotos para a mutação C282Y do gene *HFE* foram seguidos por um período médio de 19,6 anos. Trinta e cinco (14,9%) pacientes foram diagnosticados com alguma doença autoimune, alguns com mais de uma doença simultaneamente. Foram diagnosticadas 19 doenças autoimunes diferentes, sendo as mais comuns a tireoidite de Hashimoto, diagnosticada em 19 pacientes, e a artrite reumatóide, diagnosticada em quatro pacientes.

O gene *HFE*, correlacionado com a HH tipo 1, é um gene que se localiza na região não clássica da classe 1 do HLA, no cromossomo 6 (9,12,63,114). As mutações do *HFE* ocorrem em desequilíbrio de ligação com alguns haplótipos específicos do HLA-A e HLA-B (63). Essa correlação pode demonstrar uma propensão genética a doenças autoimunes em pacientes com HH tipo 1.

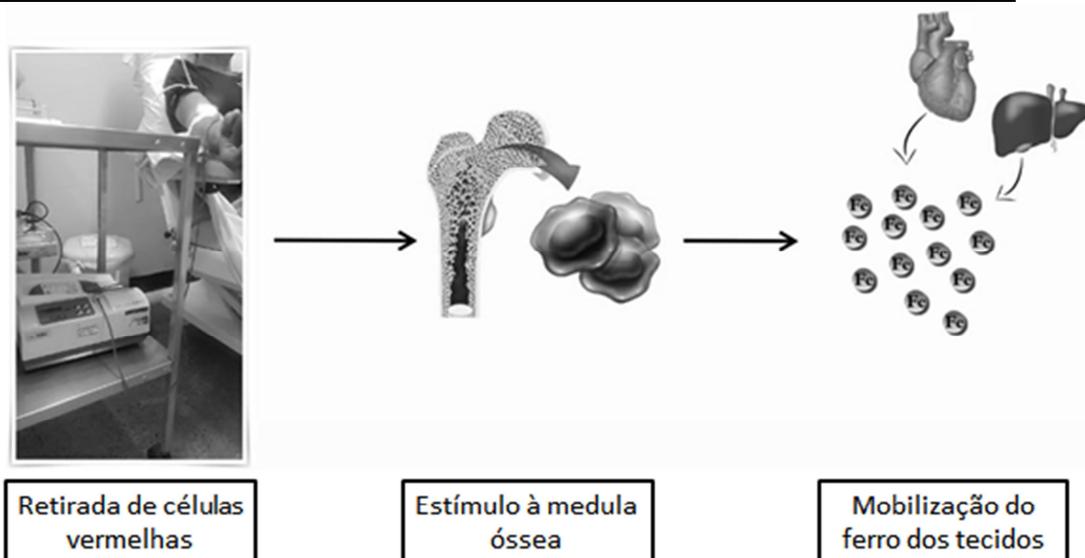
Outro mecanismo proposto está relacionado com a interação do ferro e de proteínas relacionadas ao seu metabolismo com elementos da resposta imune (91,94,95,114). Um mecanismo em destaque na atualidade é a ação do gene *Slc11a1*, que codifica um transportador de cátions divalentes e participante do metabolismo do ferro adquirido pelas células do sistema retículoendotelial (115,116) que vem sendo correlacionado com doenças autoimunes como artrite reumatoide e *diabetes mellitus* tipo 1 (114–117).

Uma terceira hipótese consiste na correlação entre inflamação e autoimunidade (118). A resposta inflamatória poderia expor epítomos críticos de diversos antígenos para o sistema imune, podendo levar à resposta imunológica (114). Alterações da regulação do sistema imune pela condição inflamatória, aumentando a ativação do sistema imune e levando a condições de autoimunidade em indivíduos com predisposição genética também podem estar relacionadas (118).

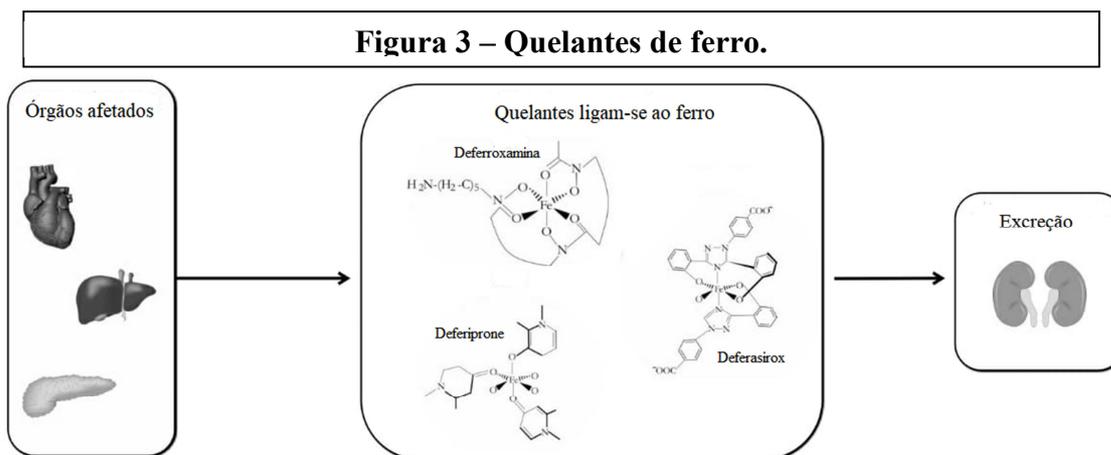
1.5 Tratamento

Atualmente, o tratamento padrão para pacientes com HH é a flebotomia terapêutica (**Figura 2**) e para os com HS são os quelantes de ferro (**Figura 3**) (1,119,120). Por sua meia vida maior e por ser utilizada por via oral, o deferasirox é a droga mais utilizada na prática clínica em nosso Estado.

Figura 2 – Flebotomia terapêutica.



Fonte: Próprio Autor



Fonte: Próprio Autor

Embora existam diversas pesquisas com o tratamento da sobrecarga de ferro no controle dos depósitos no fígado e no coração, menos trabalhos foram realizados para a pesquisa do efeito do tratamento sobre a sobrecarga de ferro em glândulas endócrinas e seus resultados são controversos (1,119,120).

Dois relatos de caso descrevem pacientes com hemocromatose hereditária (HH) com hipotireoidismo secundário (HS) e panhipotiuitarismo, respectivamente, e reversão após flebotomias. Estudo de Sharma *et al* (53) em adolescentes indianos com talassemia em uso de deferiprone não demonstrou diminuição na prevalência de endocrinopatia. Estudos realizados em Taiwan (49) e na Itália (52) mostraram uma menor incidência de novos casos de endocrinopatias em pacientes em uso de quelação com deferasirox.

2. JUSTIFICATIVA

As manifestações da sobrecarga de ferro são variadas e tendem a apresentar-se de formas diversas nas diferentes populações estudadas, conforme demonstrado anteriormente. Dessa forma, torna-se necessário avaliar a prevalência de disfunções endócrinas, da densidade mineral óssea e de autoimunidade em pacientes portadores de HH tipo 1 ou com sobrecarga de ferro secundária, e o impacto dessas alterações na qualidade de vida.

O presente estudo é inédito em nossa região, que apresenta uma realidade diferente de padrões raciais, miscigenação e prevalência de doenças de base em relação aos demais estudos realizados no Brasil e no mundo.

A inclusão de pacientes com sobrecarga de ferro secundária e não apenas pacientes com HH pode contribuir para a maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados, bem como avaliar se existem diferenças entre pacientes com uso de quelação com deferasirox e outros pacientes.

Na realidade do SUS, esse trabalho contribuirá para o desenvolvimento de protocolos de acompanhamento com otimização de custos para detecção precoce de complicações endócrinas, de metabolismo ósseo ou autoimunes em portadores de sobrecarga de ferro, assegurando assim uma melhor assistência com redução da morbidade nessa população específica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar disfunção endócrina, alterações da densidade mineral óssea e presença de autoanticorpos e seu impacto na qualidade de vida de pacientes com sobrecarga de ferro.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência de disglucemias, com avaliação dos níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) e de glicemia de jejum;
- Avaliar a prevalência de disfunção gonadal, com avaliação de níveis séricos de testosterona em homens, estradiol em mulheres e de FSH e LH;
- Avaliar a prevalência de disfunção tireoidina, com avaliação de níveis séricos de TSH e T4 livre, e alterações estruturais, através de ultrassonografia de tireóide;
- Avaliar a prevalência de alterações da densidade mineral óssea com a avaliação de níveis séricos de cálcio, fósforo, albumina, vitamina D, PTH e de realização de densitometria óssea;
- Avaliar a prevalência de autoanticorpos através da pesquisa de fator anti-nuclear (FAN), anticorpos antitireoglobulina, antitireoperoxidase (Anti-TPO) e anti-ilhota;
- Comparar a frequência dessas alterações entre pacientes com sobrecarga de ferro agrupados por etiologia (hemocromatose hereditária ou secundária a múltiplas transfusões) e por terapia (sangria ou quelação ou sem terapia).
- Avaliar a qualidade de vida da população com sobrecarga de ferro através do uso da ferramenta WHOQoL-Bref.
- Comparar os resultados da qualidade de vida entre pacientes com sobrecarga de ferro e endocrinopatias e seus pares sem endocrinopatias.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal que avaliou a prevalência de disfunções endócrinas, de metabolismo ósseo e de autoanticorpos e seu impacto na qualidade de vida da população acometida por sobrecarga de ferro.

4.2 Cenário da Pesquisa

A pesquisa se realizou no ambiente do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), através de seu convênio com a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) e o serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC).

Trata-se de centro de referência em Hematologia e Hemoterapia no estado do Ceará, responsável pelo tratamento dos pacientes com sobrecarga de ferro (flebotomias e quelação medicamentosa) e ambiente de ensino e pesquisa ligado diretamente à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Os pacientes foram captados nos ambulatórios especializados em sobrecarga de ferro (desenvolvido pela dra. Ana Angelica Lustosa Bittencourt de Araújo), aplasia medular, hemoglobinúria paroxística noturna (desenvolvidos pelo dr. Herivaldo Ferreira da Silva) e transfusão (coordenado pela dra. Fernanda Luna Neri Benevides).

A análise das amostras coletadas foi realizada através de laboratório de apoio (Laboratório CAC), de ultrassonografia no serviço de radiologia do HUWC e de densitometria óssea na Clínica Radius.

4.3 População Estudada

Foram convidados a participar do estudo pacientes com diagnóstico prévio de síndrome acompanhados nos ambulatórios do HUWC/Hemoce.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

- *Critérios de inclusão:*
 - Pacientes com mais de 18 anos e que preenchiam o critério de sobrecarga de ferro como definido no estudo *The Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study* (20) (**Quadro 2**);
 -

Quadro 2 – Critérios de sobrecarga de ferro definidos pelo estudo <i>The Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study</i> (20)		
	Homens	Mulheres
Índice de saturação de transferrina	>50%	>45%
Ferritina sérica	>300 µg/mL	>200 µg/mL
	Ambos os sexos	
Gene <i>HFE</i>	Presença de mutações em homozigose ou heterozigose composta	

- *Critérios de exclusão:*

Pela interferência dessas condições na função endocrinológica, foram excluídos do estudo os pacientes:

- Com histórico de doença neoplásica e que tenham feito uso de quimioterapia;
- Gestantes ou puérperas, na vigência do estudo;
- Em uso de outras terapias que possam alterar a função endocrinológica ou imunológica (glicocorticoides, imunossupressores, etc);

4.5 Procedimentos

Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante os atendimentos ambulatoriais após checagem dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizado o esclarecimento aos participantes e obtido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**).

Foram avaliados aspectos epidemiológicos e clínicos através do preenchimento de formulário específico para este fim (**Apêndice B**) e realizada a avaliação de qualidade de vida com o uso do formulário WHOQoL-Bref (121) (**Anexo A**), medidas da pressão arterial, peso, altura e medidas de circunferência cervical e abdominal.

Para a avaliação da circunferência abdominal utilizamos como valor de referência de 102 cm para homens e de 88 cm para mulheres (122). Para a circunferência cervical utilizamos a referência de 42 cm em homens e de 36 cm em mulheres (123).

A coleta de amostras de sangue foi realizada no HEMOCE. As amostras de soro foram encaminhadas ao laboratório CAC. Os testes laboratoriais realizados encontram-se resumidos no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Testes laboratoriais realizados nos pacientes incluídos na pesquisa.				
	Teste	Referência	Método	
Função gonadal	LH	0,56 a 89 mUI/mL	Quimioluminescência	
	FSH	1,4 a 16,7 mUI/mL		
	Testosterona	175 a 781 ng/dL		
	Estradiol	21 a 649 pg/mL		
Função tireoidiana	TSH	0,35 a 5 mUI/mL		
	T4 livre	0,7 a 1,48 ng/dL		
Autoimunidade	Anti-tireoglobulina	≤4,11 UI/mL		Imunofluorescência indireta
	Anti-TPO	≤5,61UI/mL		
	FAN	Não Reagente		
	Anti-ilhota	Negativo		
Metabolismo glicêmico	Hemoglobina glicada (HbA1C)	<ul style="list-style-type: none"> - Normal ≤5,6% - Intolerância à Glicose: 5,7% a 6,5% - Diabetes >6,5% (124) 	Cromatografia líquida de alta performance (HPLC)	
Metabolismo ósseo	Fósforo	2,3 a 4,7 mg/dL	UV Cinético	
	Cálcio	8,4 a 10,2 mg/dL	Fotométrico - arsenazo III	
	PTH	4 a 58 pg/mL	Quimioluminescência	
	25-hidróxi-vitamina D	30 a 100 ng/mL		
	Albumina	3,5 a 5 g/dL		
Depósitos de Ferro	Ferritina	♂ - 21,81 a 300 ng/mL ♀ - 4,63 a 200 ng/mL	Quimioluminescência	
Siglas: LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculoestimulante; TSH: hormônio tireotrófico; T4: tiroxina; anti-TG: antitireoglobulina; anti-TPO: antitireoperoxidase; FAN: fator antinuclear; PTH: paratormônio				

As ultrassonografias de tireóide foram realizadas no setor de radiologia do HUWC, pelos mesmos radiologistas (Dr. André Rodrigues Façanha Barreto e Dra. Cláudia Ciarlini Martins), que desconheciam o diagnóstico dos pacientes, com a utilização de transdutor linear com frequência de 13 MHz em aparelho GE Logiq P6. Durante a avaliação foram analisados volume, ecogenicidade, contorno, ecotextura da tireóide e a presença de nódulos.

As densitometrias ósseas foram realizadas na clínica RADIUS através da técnica de absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) realizada em aparelho da GE Healthcare modelo Prodigy Primo com análise de coluna lombar e fêmur proximal. Os resultados foram analisados pelas dras. Rita Maria Taumaturgo da Costa e Denislene da Silva Eduardo, as profissionais desconheciam o diagnóstico dos participantes da pesquisa.

Os prontuários dos pacientes foram então revisados para se obter dados suplementares referentes ao passado médico, como ferritina, glicemia, hemoglobina e necessidade transfusional.

4.6 Instrumentos

- TCLE (**Apêndice A**);
- Formulário clínico-epidemiológico desenvolvido pelos pesquisadores especificamente para a pesquisa (**Apêndice B**);
- Questionário WHOQoL-Bref (**Anexo A**) desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde para análise de qualidade de vida através da análise de 26 questões envolvendo qualidade de vida total, satisfação com a saúde e domínios de saúde física, psicológica, relações sociais e meio ambiente em uma escala de Likert de 5 pontos (121) e analisada através de planilha do Microsoft Excel[®] desenvolvida com esta finalidade (125).;
- Analisadores D-10 Bio-Rad, Architect C8000, Architect CI4100 e Architect i2000SR para os exames laboratoriais (laboratório CAC);
- Aparelho de ultrassonografia GE Logiq P6 (HUWC);
- Aparelho de densitometria óssea da GE Healthcare modelo Prodigy Primo (Clínica RADIUS);
- *Software* IBM SPSS Statistics[®] 20;
- *Software* Microsoft Excel[®] 2010;
- *Software* GraphPad Prism[®] 7.

4.7 Método estatístico

As análises estatísticas dos dados foram realizadas com o auxílio dos *softwares* Microsoft Excel® 2010, GraphPad Prism® 7 e IBM SPSS Statistics® 20, conforme a complexidade e o objetivo da análise desejada. Como critério de significância estatística admitimos como limite de erro α o valor de 5% ($p < 0,05$).

Variáveis numéricas (peso, altura, dosagens hormonais...) foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para definição de distribuição gaussiana (normal). Variáveis que apresentaram distribuição normal foram descritas como média, desvio padrão, mínimo e máximo. Para a análise de subgrupos foram utilizados o teste t para amostras independentes e a análise de variância (ANOVA), com teste pos-hoc de Bonferroni. Os dados foram ainda comparados com dados da literatura através do cálculo do intervalo de confiança e do teste t de amostra única, quando apropriado. Correlações entre variáveis numéricas foram calculadas através do teste de correlação de Pearson.

Variáveis que não sejam de distribuição gaussiana foram descritas como mediana, valores mínimos e máximos, bem como percentis 25 e 75. A análise dos subgrupos se deram através da utilização dos testes não paramétricos de Mann-Whitney (teste U) e de Kruskal-Wallis. A análise pós-hoc se deu através do teste de Dunn. Correlações entre variáveis numéricas foram calculadas através do teste de correlação de Spearman.

Variáveis categóricas (sexo, positividade para autoanticorpos, presença de endocrinopatias...) foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Os dados foram comparados com os da literatura através do cálculo do intervalo de confiança e do cálculo do valor de z, quando apropriado. As análises intergrupos se deram através de tabelas de contingência 2x2, com cálculos de risco relativo e avaliação através dos testes χ^2 , de McNemar e teste exato de Fischer, quando apropriados.

Dados de testes diagnósticos (ferritina, presença de anticorpos...), foram avaliadas quanto à sensibilidade e especificidade, além da área sob a curva ROC.

4.8 Aspectos Éticos

O referido estudo encontra-se em conformidade com os aspectos éticos nacionais de acordo com a Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que rege a pesquisa envolvendo seres humanos e com o disposto no Capítulo XII do Código de Ética Médica.

O projeto do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio sob o CAAE nº. 67181817.3.0000.5045, tendo sido aprovado em 17 de julho de 2017 com o parecer nº. 2.175.536 (**Anexo B**).

4.8.1 Riscos e Benefícios

Os riscos relacionados à punção venosa são mínimos podendo ocorrer dor leve e hematomas no local da punção. A ultrassonografia de tireóide é um exame indolor, não invasivo, em que não há exposição a radiações ionizantes, não resultando em riscos adicionais para os participantes. A densitometria óssea é um exame indolor, não invasivo, em que não haverá exposição a contrastes radiológicos; havendo exposição a mínima quantidade de radiação ionizante (0,01 mSv - 10 vezes menor que a quantidade de radiação de uma radiografia de tórax).

O risco potencial de compartilhamento das informações pessoais e dos dados obtidos através da revisão de prontuário e da aplicação do questionário é minimizado pelo compromisso dos autores em manutenção do sigilo e da utilização restrita das informações para fins de estudo.

O benefício individual para os participantes da pesquisa foi o possível diagnóstico precoce de uma doença em estágio inicial, facilitando o tratamento, sendo superior ao risco para os pacientes com síndrome de sobrecarga de ferro e o justificando.

5. RESULTADOS

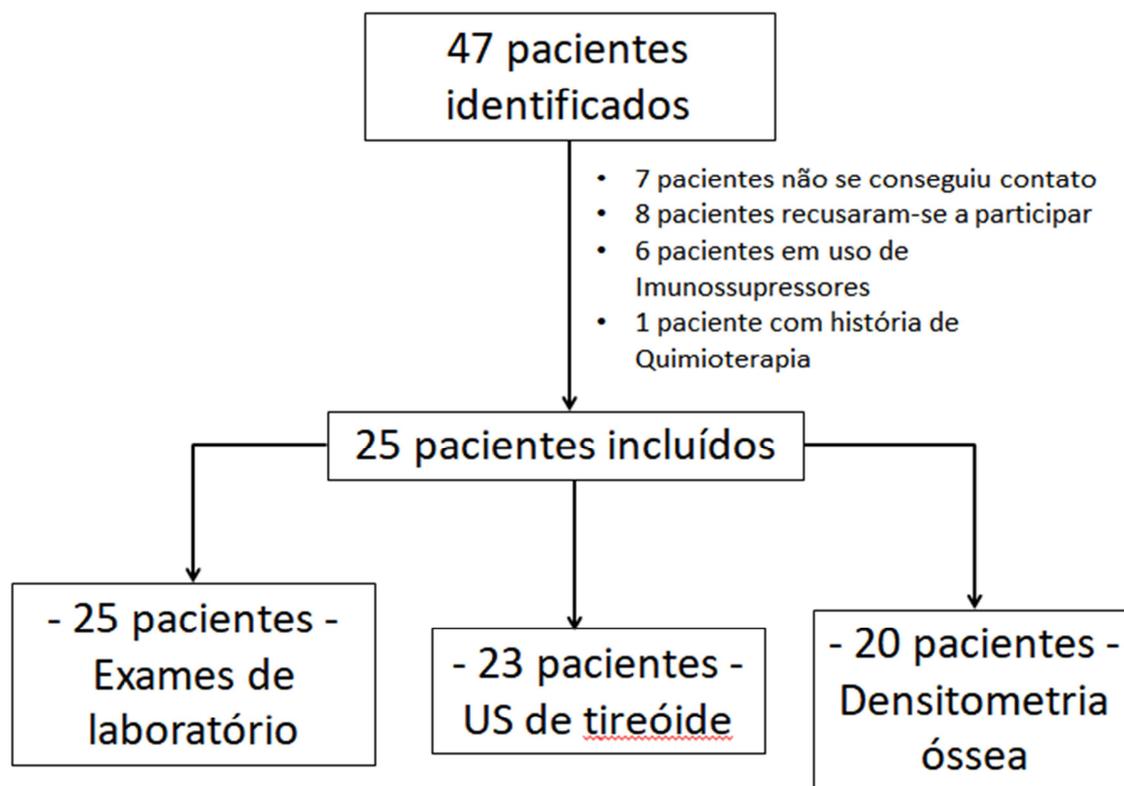
5.1 População estudada

Durante o período do estudo de Agosto/2017 a Junho/2018, foram identificados 47 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. Destes, sete pacientes não compareceram durante o período e não se conseguiu contato telefônico.

Dos 40 pacientes restantes, 6 pacientes apresentavam sobrecarga transfusional após transplante renal, estando em uso de imunossupressores, e 1 paciente apresentava-se em quimioterapia por neoplasia de próstata. Esses pacientes foram eliminados como definido pelos critérios de exclusão

Dentre os 33 pacientes restantes, 8 pacientes não concordaram com a participação na pesquisa, sendo incluídos na pesquisa 25 pacientes. O fluxo da inclusão de pacientes encontra-se resumido na **Figura 4**.

Figura 4 - Fluxo de inclusão dos pacientes na pesquisa.



Fonte: Próprio autor

5.2 Dados sociodemográficos e antropométricos

As características sociodemográficas e antropométricas dos pacientes incluídos na pesquisa encontram-se resumidas nos **Quadros 4 e 5**.

Quadro 4 - Características clínicas e demográficas da população incluída na pesquisa por diagnóstico.					
Parâmetro	Subgrupos	Geral N (%)	Diagnósticos		
			HH (N=9) N (%)	HS (N=16) N (%)	P
Sexo	Masculino	9 (36)	6 (66,7)	3 (18,8)	0,03*
	Feminino	16 (64)	3 (33,3)	13 (81,2)	
Etnia	Branco	6 (24)	4 (44,4)	2 (12,5)	0,09
	Pardo	15 (60)	5 (55,6)	10 (62,5)	
	Negro	4 (16)	0	4 (25)	
Naturalidade	Fortaleza	9 (36)	2 (22,2)	7 (43,8)	0,51
	Interior	13 (52)	6 (66,7)	7 (43,8)	
	Outro Estado	3 (12)	1 (11,1)	2 (12,5)	
Ocupação	Desempregado	11 (44)	3 (33,3)	8 (50)	0,7
	Empregado	2 (8)	1 (11,1)	1 (6,2)	
	Aposentado	12 (48)	5 (55,6)	7 (43,8)	
IMC	Baixo Peso	3 (12)	0	3 (18,8)	0,28
	Normal	12 (48)	4 (44,4)	8 (50)	
	Sobrepeso	9 (36)	5 (55,6)	4 (25)	
	Obesidade	1 (4)	0	1 (6,2)	
Circunferência Abdominal	Normal	12 (50)	3 (33,3)	9 (60)	0,4
	Elevada	12 (50)	6 (66,7)	6 (40)	
Circunferência Cervical	Normal	21 (87,5)	6 (66,7)	15 (100)	0,04*
	Elevada	3 (12,5)	3 (33,3)	0	
Pressão Arterial	Normal	7 (28)	2 (22,2)	5 (31,2)	0,78
	PA Elevada	4 (16)	2 (22,2)	2 (12,5)	
	Hipertensão	14 (56)	5 (55,6)	9 (56,2)	
Tratamento da Hipertensão	Sim	9 (36)	5 (55,6)	11 (68,8)	0,67
	Não	16 (64)	4 (44,4)	5 (31,2)	

Siglas: N: Número; HH: Hemocromatose Hereditária; HS: Hemossiderose Secundária; IMC: Índice de Massa Corpórea; * - Significativo no nível de 0,05
Testes estatísticos utilizados: Teste de χ^2 , Teste exato de Fischer

Foram incluídos 25 paciente, 16 (64%) pacientes do sexo feminino. A idade média foi de $50,9 \pm 3,4$ anos. Dezesesseis (64%) eram portadores de hemossiderose secundária (HS) e 9 (36%), hemocromatose hereditária (HH). Destacamos as diferenças entre as populações com HH e HS com relação a distribuição por sexo.

Nove pacientes (36%) eram naturais de Fortaleza/CE e 4 pacientes (16%) eram originários de outros municípios da zona metropolitana de Fortaleza. Nove pacientes (36%) eram naturais de diversas regiões do interior do estado do Ceará, sendo 1 da região Norte, 2 da região do sertão central e Inhamuns, 2 da região do Cariri e 4 da região Jaguaribana. Outros três pacientes (12%) eram originários de outros estados,

sendo um natural do estado do Maranhão, um de São Paulo e um do Rio de Janeiro (Figura 5).

Quadro 5 – Medidas antropométricas da população incluída na pesquisa por diagnóstico.					
Parâmetro		Grupos			P
		Geral (N=25)	Hemocromatose Hereditária (N=9)	Hemossiderose Secundária (N=16)	
Idade atual (anos)	Média ± DP	50,96 ± 3,39	58,33 ± 5,18	46,8 ± 4,176	0,104
	Min - Max	20-84	32 – 74	20 - 84	
	IC95%	43,97 – 70,29	46,38 – 70,29	37,91 – 55,71	
IMC (kg/m²)	Média ± DP	23,57 ± 0,86	25,26 ± 0,94	22,63 ± 1,19	0,146
	Min - Max	16,14-34,37	21,09-29,17	16,14-34,37	
	IC95%	21,8 – 25,35	23,1 – 27,41	20,08 – 25,17	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Média ± DP	117,96 ± 3,6	123,67 ± 6,1	114,75 ± 6,1	0,23
	Min - Max	78-160	100-160	78-140	
	IC95%	110,6 – 125,3	109,6 – 137,7	105,53 – 123,97	
Pressão arterial diastólica (mmHg)	Média ± DP	73,08 ± 1,89	74 ± 1,76	72,56 ± 2,82	0,72
	Min - Max	53-90	68-80	53-90	
	IC95%	69,18 – 76,98	69,93 – 78,07	66,55 – 78,57	

Siglas: N: Número; Min: Mínimo; Max: Máximo; DP: Desvio Padrão; HH: Hemocromatose Hereditária; HS: Hemossiderose Secundária; IMC: Índice de Massa Corpórea; * - Significativo no nível de 0,05; ** - Significativo no nível de 0,01; *** - Significativo no nível de 0,005

Testes estatísticos utilizados: Teste t de amostras independentes

A idade média dos pacientes foi de $50,9 \pm 3,4$ anos, e não foram observadas diferenças significativas quanto à idade em relação à etiologia da sobrecarga de ferro. Quatro foram aposentados por invalidez e tinham menos de 55 anos, o paciente aposentado mais jovem tinha 39 anos.

5.3 Hábitos e vícios

As frequências de etilismo e tabagismo, tanto atual como progressa, foram avaliadas, bem como a proporção de pacientes que praticava exercícios físicos. Os dados coletados encontram-se resumidos no **Quadro 6**.

Na população estudada apenas 1 (4%) paciente relatou ainda manter esses hábitos. Outros 9 (36%) relatam ingestão etílica prévia, muitos deles relacionando a parada desse hábito com o diagnóstico da doença de base.

A prática de exercícios físicos foi relatada por 6 (24%) pacientes. Destes, 5 relataram praticar atividades aeróbicas, sendo a caminhada a forma mais relatada de exercício. Exercício resistido (musculação) era praticado por apenas um. A prática de exercícios pelos 6 tinha uma duração média de $139 \pm 45,52$ minutos por semana (mínimo: 120, máximo: 200 minutos por semana).



Fonte: Próprio Autor

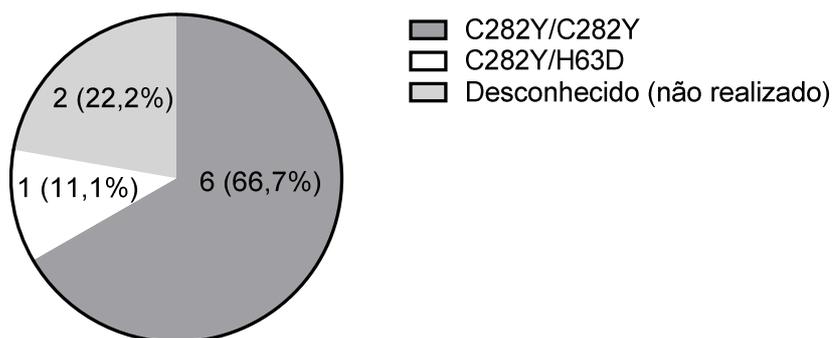
Quadro 6 – Prevalência de tabagismo, etilismo e sedentarismo na população incluída na pesquisa.					
Parâmetro	Subgrupos	Geral N (%)	Diagnósticos		
			Hemocromatose Hereditária N (%)	Hemossiderose Secundária N (%)	P
Etilismo	Não	15 (60)	3 (33,3)	12 (75)	0,085
	Sim, Atual	1 (4)	1 (11,1)	0	
	Sim, Prgresso	9 (36)	5 (55,6)	4 (25)	
Tabagismo	Não	18 (72)	5 (55,6)	13 (81,2)	0,245
	Sim, Atual	1 (4)	1 (11,1)	0	
	Sim, Prgresso	6 (24)	3 (33,3)	3 (18,8)	
Atividade Física	Sim	6 (24)	4 (44,4)	2 (12,5)	0,142
	Não	19 (76)	5 (55,6)	14 (87,5)	

Siglas: N: Número
Testes estatísticos utilizados: Teste de χ^2 e teste exato de Fischer

5.4 Etiologias e Diagnóstico da Sobrecarga

Dentre os pacientes com HH, 7 tiveram acesso a genotipagem do gene *HFE*, sendo encontrados 6 (66,7%) portadores de homozigoze para a mutação C282Y e 1 portador das mutações C282Y e H63D em heterozigoze composta (**Figura 6**).

Figura 6 - Distribuição dos de pacientes com hemocromatose hereditária por genótipo.

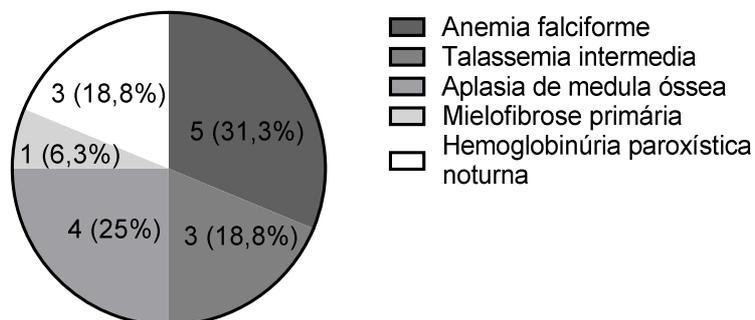


Total=9

Fonte: Próprio Autor

Dentre aqueles com HS, anemia falciforme estava presente em 5 (31,3%). O diagnóstico em 4 (25%) foi aplasia de medula óssea. Talassemia intermedia ou hemoglobinúria paroxística noturna foram as doenças de base de 3 (18,8%) pacientes e um (6,3%) era portador de mielofibrose primária (**Figura 4**).

Figura 7 - Distribuição dos pacientes com hemossiderose secundária por diagnóstico.



Total=16

Fonte: Próprio Autor

O **Quadro 7** mostra os dados relativos à idade e ao tempo de diagnóstico da sobrecarga de ferro. A idade média ao diagnóstico foi de 46,4 anos e o tempo médio de diagnóstico de 56 meses. A idade média e o tempo de diagnóstico não diferiram quanto ao tipo de sobrecarga ou o sexo.

Quadro 7 – Idade ao diagnóstico e tempo de diagnóstico da sobrecarga de ferro.					
Parâmetro		Grupos			P
		Geral (N=25)	Hemocromatose hereditária (N=9)	Hemossiderose secundária (N=16)	
Idade ao diagnóstico (anos)	Média ± DP	46,44 ± 3,54	54 ± 15,1	42,2 ± 18,05	0,111
	Min-Max	84	70	84	
	IC95%	39,14 – 53,74	42,39 – 65,61	32,57 – 51,81	
Tempo de diagnóstico (meses)	Média ± DP	56,12 ± 12,6	51,44 ± 16,3	58,75 ± 17,8	0,787
	Min-Max	213	168	213	
	IC95%	30,11 – 82,13	13,81 – 89,09	20,87 – 96,63	

Siglas: N: Número; Min: Mínimo; Max: Máximo; DP: Desvio Padrão
Testes estatísticos utilizados: Teste t para amostras independentes.

5.5 Tratamento da Sobrecarga de Ferro

Dentre os 25 pacientes incluídos na pesquisa, 20 (80%) já haviam realizado algum tratamento para a sobrecarga de ferro. No momento da captação dos pacientes,

17 (68%) ainda realizavam algum tipo de tratamento. Os dados dos pacientes em tratamento da sobrecarga de ferro estão resumidos no **Quadro 8**.

Quadro 8 – Níveis de ferritina iniciais e no momento da pesquisa por tratamentos realizados nos pacientes incluídos no estudo.						
		HH	HS			P
		Flebotomia terapêutica N = 9	Nunca tratou N = 5	Deferasirox no passado N = 3	Deferasirox atual N = 8	
Ferritina ao diagnóstico (ng/mL)	Mínimo	604	82,5	296,9	82,5	0,014* 0,112 [‡]
	Percentil 25	1469	126,75	296,9	826,98	
	Mediana	2255	355,42	1000	1223	
	Percentil 75	3239,5	521	1000	4115,04	
	Máximo	3807	617	1000	4906	
Ferritina atual (ng/mL)	Mínimo	128,21	56,75	441,84	335,52	0,004*** 0,006 ^{‡***}
	Percentil 25	149,99	93,6	441,84	819	
	Mediana	326,62	322,63	2318	2218,24	
	Percentil 75	727,8	594,38	3752,24	4084,7	
	Máximo	1946,31	721,2	5186,48	9385	
P		0,008**	0,686	0,285	0,401	-
Tempo de tratamento (meses)		49,11 ± 16,55	-	24	58,5 ± 24,61	0,706 [‡] 0,056 ⁺
<p>Siglas: N: Número; HH – Hemocromatose Hereditária; HS: Hemossiderose Secundária; ** - Significativo no nível de 0,01; *** - Significativo no nível de 0,005 [‡] - Considerando apenas os pacientes que já trataram ⁺ - Considerando apenas pacientes com história de tratamento com Deferasirox Testes estatísticos utilizados: ANOVA, Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis</p>						

Ao se realizar a avaliação estatística não se observam diferenças estatisticamente significativas entre os valores de ferritina ao diagnóstico nos 3 grupos que já realizaram tratamento ($p = 0,112$). O grupo que nunca tratou apresentava uma mediana de ferritina ao diagnóstico e atual significativamente menor ($p = 0,014$).

Todos os pacientes com HH encontravam-se em esquema de tratamento com flebotomias terapêuticas. Após um tempo médio de tratamento de $49,11 \pm 16,55$ meses até a inclusão na pesquisa, a mediana da ferritina deste grupo caiu para 326,62 ng/mL, uma queda estatisticamente significativa ($p = 0,008$).

No grupo de pacientes com HS, oito (50%) faziam uso de deferasirox e outros três (19,8%) relataram já ter feito uso prévio desse medicamento. A mediana da ferritina ao diagnóstico do grupo em uso de deferasirox era de 1223 ng/mL e a do grupo que

relatava uso de deferasirox previamente era de 1000 ng/mL. No momento da inclusão dos pacientes na pesquisa, a mediana da ferritina do grupo com uso atual de deferasirox era de 2218,24 ng/mL após uma média de $58,5 \pm 24,61$ meses de tratamento e a do grupo que já não estava em uso era de 2318 ng/mL após uma média de 24 meses de tratamento. Essas diferenças entre os valores iniciais e atuais de ferritina não tiveram significância estatística ($p = 0,421$ e $0,285$, respectivamente).

Dentre os fatores relacionados a essa ausência de resposta ao tratamento quelante, pesquisamos a necessidade transfusional dos pacientes com HS. Constatamos que os pacientes receberam uma média de $13,56 \pm 21,729$ concentrados de hemácias nos 2 anos anteriores à pesquisa. O volume transfundido não apresentou diferenças significativas ($p = 0,15$) por doença e encontra-se resumido no **Quadro 9**.

Quadro 9 – Quantidade de concentrados de hemácias transfundidas nos últimos 2 anos em pacientes com HS, por doença.			
	Mínimo	Mediana	Máximo
Talassemia intermedia	-	0	-
Anemia falciforme	0	13	27
Aplasia de medula óssea	0	16,5	80
Mielofibrose primária	-	42	-
HPN	0	0	7
Siglas: HS: Hemossiderose secundária; HPN – Hemoglobinúria paroxística noturna			

A baixa adesão é um importante fator que dificulta o sucesso da terapêutica com o deferasirox. Dos 11 pacientes tratados, sete (63,6) relatam efeitos colaterais, sendo os mais comuns os de natureza gastrointestinal, e quatro (36,4%) relatam ter necessitado interromper o tratamento de forma temporária ou definitiva em decorrência desses eventos. Outros quatro (36,4%) pacientes relatam ter necessitado parar o uso de forma temporária ou definitiva em decorrência da impossibilidade de aquisição da medicação.

Os eventos adversos relacionados ao Deferasirox encontram-se resumidos no **Quadro 10**.

Quadro 10 – Eventos adversos relatados pelos pacientes em uso de Deferasirox (N=11).	
	Frequência N (%)
Efeitos Colaterias	7 (63,6)
• Diarréia	5 (42,43)
• Plenitude gástrica	1 (9,08)
• Alterações renais	1 (9,08)
• Alterações hepáticas	1 (9,08)
Parada da medicação	8 (72,8)
• Intolerância GI	2 (18,2)
• Alterações hepáticas	1 (9,1)
• Alterações renais	1 (9,1)
• Falta	4 (36,4)
Siglas: N: Número; GI: Gastrointestinais	

5.6 Apresentações clínicas

As manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro previamente diagnosticadas nos pacientes da pesquisa encontram-se resumidas no **Quadro 11**.

Quadro 11 - Manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro previamente detectadas nos pacientes incluídos na pesquisa (N = 25).				
	Geral N (%)	Diagnósticos		
		HH N (%)	HS N (%)	P
Articulares Dor articular	10 (40)	4 (44,4)	6 (37,5)	1
Cardíacas Insuficiência cardíaca	4 (16)	2 (22,2)	2 (12,5)	0,602
Hepáticas Hepatopatia crônica	8 (32)	3 (33,3)	5 (31,2)	1
Diabetes mellitus	4 (16)	4 (44,4)	0	0,01**
Gonadais - Irregularidade menstrual	9 (36)	3 (33,3)	6 (37,5)	1
- Disfunção erétil	4 (16)	1 (11,1)	2 (12,5)	
- Menopausa precoce	1 (4)	1 (11,1)	-	
- Infertilidade	1 (4)	1 (11,1)	-	
- Infertilidade	2 (8)	-	2 (12,5)	
- Amenorréia secundária	1 (4)	-	2 (12,5)	
Tireoidopatias - Hipotireoidismo	4 (16)	1 (11,1)	3 (18,8)	1
- Hipertireoidismo	3 (12)	1 (11,1)	2 (12,5)	
- Hipertireoidismo	1 (4)	-	1	
Baixa massa óssea	2 (8)	1 (11,1)	1 (6,2)	1
Siglas: N: Número; HH: Hemocromatose Hereditária; HS: Hemossiderose Secundária; ** - Significativo no nível de 0,01				
Testes estatísticos utilizados: Teste exato de Fischer				

Ao analisarmos as manifestações clínicas relatadas pelos pacientes com HH quanto ao genótipo (**Quadro 12**), observamos que os homocigotos C282Y apresentaram manifestações clínicas mais frequentes e mais variadas. O paciente com heterozigose C282Y/H63D não relatou manifestações da doença.

Quadro 12 - Manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro em pacientes com HH, por genótipo (N = 9).			
Manifestações clínicas	C282Y/C282Y (N = 6)	C282Y/H63D (N = 1)	Desconhecido (n = 2)
Articulares	3 (50%)	0	1 (50%)
Cardíacas	2 (33,3%)	0	0
Hepáticas	3 (50%)	0	0
Diabetes <i>mellitus</i>	3 (50%)	0	1 (50%)
Gonadais	2 (33,3%)	0	1 (50%)
Tireoidopatia	1 (16,7%)	0	0
Osteoporose	1 (16,7%)	0	0

Siglas: N: Número; HH: Hemocromatose Hereditária

Avaliando as manifestações clínicas dos pacientes com HS por doença de base (**Quadro 13**), observamos manifestações clínicas mais variadas e frequentes nos pacientes com talassemia intermedia e anemia falciforme. Outras doenças de base apresentaram menores prevalências de manifestações clínicas.

Quadro 13 - Manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro em pacientes com HS, por doença de base (N = 16).					
Manifestações clínicas	Talassemia intermedia (N = 3)	Anemia falciforme (N = 5)	Aplasia de medula óssea (N = 4)	Mielofibrose primária (N = 1)	HPN (N = 3)
Articulares	1 (33,3%)	4 (80%)	0	0	1 (33,3%)
Cardíacas	0	2 (40%)	0	0	0
Hepáticas	3 (100%)	1 (20%)	1 (25%)	0	0
Gonadais	2 (66,7%)	3 (60%)	0	0	1 (33,3%)
Tireoidopatia	1 (33,3%)	1 (20%)	1 (25%)	0	0
Osteoporose	1 (33,3%)	0	0	0	0

Siglas: N: Número; HS: Hemossiderose Secundária; HPN: Hemoglobinúria paroxística noturna

5.7 Qualidade de Vida

Os dados obtidos da análise dos questionários WHOQoL-Bref (Anexo A) encontram-se resumidos no **Quadro 14**.

Quadro 14 – Qualidade de vida avaliada pelo WHOQoL-Bref.					
		Geral (N = 24)	HH (N = 9)	HS (N = 15)	P
Qualidade de vida total	Mínimo	35,58	56,73	35,58	0,138
	Percentil 25	54,57	58,46	50,96	
	Mediana	62,5	65,38	60,58	
	Percentil 75	68,27	76,44	65,38	
	Máximo	88,46	88,46	74,04	
Auto-avaliação da qualidade de vida	Mínimo	25	25	37,5	0,637
	Percentil 25	50	50	50	
	Mediana	62,5	75	75	
	Percentil 75	75	93,75	75	
	Máximo	100	100	100	
Qualidade de vida relacionada à saúde	Mínimo	0	0	0	0,598
	Percentil 25	50	50	25	
	Mediana	75	75	75	
	Percentil 75	75	75	75	
	Máximo	100	100	100	
Domínio 1 – físico	Mínimo	3,57	39,29	3,57	0,155
	Percentil 25	43,75	48,21	42,86	
	Mediana	53,57	60,71	50	
	Percentil 75	67,86	76,78	64,29	
	Máximo	92,86	92,86	75	
Domínio 2 – psíquico	Mínimo	29,17	54,17	29,17	0,155
	Percentil 25	55,21	62,5	54,17	
	Mediana	66,67	62,5	75	
	Percentil 75	75	81,25	75	
	Máximo	87,5	87,5	87,5	
Domínio 3 – social	Mínimo	33,3	66,67	33,3	0,048*
	Percentil 25	63,54	75	58,33	
	Mediana	75	83,3	75	
	Percentil 75	83,33	83,3	75	
	Máximo	100	100	100	
Domínio 4 – meio ambiente	Mínimo	28,13	43,75	28,13	0,123
	Percentil 25	53,91	59,38	46,88	
	Mediana	62,5	65,63	59,38	
	Percentil 75	71,1	78,12	65,63	
	Máximo	87,5	87,5	75	

Siglas: Min: Mínimo; Max: Máximo; HH: Hemocromatose hereditária; HS: Hemossiderose secundária; * - Significativo no nível de 0,05

Testes estatísticos utilizados: Mann-Whitney (teste U)

O único domínio em que se observa diferença significativa entre os subgrupos de acordo com etiologia foi com relação ao domínio social, composto por relações pessoais, suporte social e atividade sexual, que foi menor na população com HS.

Ao utilizarmos a classificação dos resultados do WHOQoL-Bref proposta por Bani-Issa(126), que classifica os resultados em baixa (≤ 45), moderada (>45 e ≤ 65) ou alta (>65) obtivemos os dados do **Quadro 15**. Observamos um predomínio de pacientes com avaliações classificadas como moderada ou alta em todos os domínios avaliados. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com HH e HS.

Quadro 15 - Avaliação da qualidade de vida pelo WHOQoL-Bref, divididas por categorias propostas por Bani-Issa (126).					
Domínio	Categorias	Geral N (%)	Diagnósticos		
			HH N (%)	HS N (%)	P
Qualidade de vida total	Baixa	1 (4,16)	0	1 (6,67)	0,47
	Moderada	13 (54,17)	4 (44,44)	9 (60)	
	Alta	10 (41,67)	5 (55,56)	5 (33,33)	
Auto-avaliação da qualidade de vida	Baixa	4 (16)	2 (22,22)	2 (12,5)	0,634
	Moderada	5 (20)	1 (11,11)	4 (25)	
	Alta	16 (64)	6 (66,67)	10 (62,5)	
Saúde	Baixa	6 (24)	1 (11,11)	5 (31,25)	0,468
	Moderada	6 (24)	3 (33,33)	3 (18,75)	
	Alta	13 (52)	5 (55,67)	8 (50)	
Domínio 1 – físico	Baixa	6 (25)	1 (11,11)	5 (33,33)	0,321
	Moderada	11 (45,83)	4 (44,44)	7 (46,67)	
	Alta	7 (29,17)	4 (44,44)	3 (20)	
Domínio 2 – psíquico	Baixa	3 (12,5)	0	3 (20)	0,226
	Moderada	7 (29,17)	2 (22,22)	5 (33,33)	
	Alta	14 (58,33)	7 (77,78)	7 (46,67)	
Domínio 3 – social	Baixa	1 (4,17)	0	1 (6,67)	0,091
	Moderada	5 (20,83)	0	5 (33,33)	
	Alta	18 (75)	9 (100)	9 (60)	
Domínio 4 – meio ambiente	Baixa	4 (16,66)	1 (11,11)	3 (20)	0,556
	Moderada	10 (41,67)	3 (33,33)	7 (46,67)	
	Alta	10 (41,67)	5 (55,56)	5 (33,33)	

Siglas: N: Número; HH: Hemocromatose hereditária; HS: Hemossiderose secundária.
Testes estatísticos utilizados: Teste de χ^2

5.8 Resultados de exames complementares

O resumo dos achados dos exames complementares e dos dados obtidos da revisão de prontuários podem ser vistos no **Quadro 16**.

Quadro 16 – Resultados de exames complementares por diagnóstico (n = 25).				
	Geral Média ± DP	Diagnósticos		
		HH Média ± DP	HS Média ± DP	P
HbA1c (%)	5,681 ± 1,66	6,24 ± 2,17	5,26 ± 1,06	0,185
Vitamina D (ng/mL)	32,2 ± 13,45	33,12 ± 11,07	31,74 ± 14,95	0,811
PTH (pg/mL)	29,1 ± 16,1	18,22 ± 6,36	35,19 ± 16,81	0,002***
Cálcio (mg/dL)	9,4 ± 0,45	9,49 ± 0,54	9,34 ± 0,39	0,447
TSH (mUI/mL)	1,9 ± 0,899	2,07 ± 0,75	1,867 ± 0,99	0,6
T4 livre (ng/dL)	1,0 ± 0,315	0,99 ± 0,2	1,06 ± 0,368	0,57
FSH (mUI/mL)	18,6 ± 23,38	15,88 ± 23,82	20,18 ± 23,77	0,669
LH (mUI/mL)	9,2 ± 9,35	5,91 ± 5,87	10,99 ± 10,55	0,198
Estradiol[♀] (pg/mL)	50,1 ± 59,42	39,67 ± 51,38	52,46 ± 62,78	0,503
Testosterona[♂] (ng/dL)	735 ± 361,1	797,87 ± 430,1	610 ± 180,67	0,749
DMO da Coluna Lombar (g/cm²)	1,023 ± 0,202	1,033 ± 0,135	1,017 ± 0,244	0,872
Z-score da Coluna Lombar	-0,72 ± 1,46	-0,8 ± 1,15	-0,667 ± 1,68	0,848
DMO do Fêmur Proximal (g/cm²)	0,91 ± 0,161	0,887 ± 0,129	0,923 ± 0,184	0,633
Z-score do Fêmur Proximal	-0,415 ± 0,977	-0,413 ± 0,83	-0,417 ± 1,1	0,993
Ferritina ao Diagnóstico^l (ng/mL) (Percentil 25-75)	1000 532,7 – 2577,5	2255 1469 – 3239,5	879,19 372,8 – 1334,5	0,014*
Ferritina Atual^l (ng/mL) (Percentil 25-75)	596,85 264,3 – 2132,2	326,62 150 – 727,8	828,53 362,1 – 3393,4	0,084
Ferritina Mínima^l (ng/mL) (Percentil 25-75)	326,62 134,2 – 768,3	326,62 134,2 – 986,4	329,07 141 – 788,9	1
Ferritina Máxima^l (ng/mL) (Percentil 25-75)	2255 790,4 – 3742,5	2530 1819 – 3239,5	2260,97 739 – 5116,4	0,934

^l - Variável com distribuição não Gaussiana – Valor de média substituído por mediana.
[♀] - Variável avaliada nas mulheres; [♂] - Variável avaliada nos homens
Siglas: N: Número; DP: Desvio Padrão; PTH: Paratormônio, TSH: Hormônio tireoestimulante; FSH: Hormônio folículo-estimulante; LH: Hormônio luteinizante; * - Significativo no nível de 0,05; *** - Significativo no nível de 0,005
Testes estatísticos utilizados: Mann-Whitney e Teste t de Amostras Independentes

Destaca-se a diferença significativa ($p = 0,004$) dos níveis de ferritina ao diagnóstico entre as populações de acordo com o sexo, com uma mediana na população masculina de 2200 ng/mL (Min: 1438 ng/mL; Max: 4906ng/mL) e a da população feminina de 695,89 ng/mL (Min: 82,5 ng/mL; Max:4840,72 ng/mL) (**Quadro 17**).

Essa diferença nos níveis de ferritina ao diagnóstico não implicou em diferenças estatisticamente significativas nos níveis de ferritina observados no momento da pesquisa (Mediana de 596,85 ng/mL em homens x 594,37 ng/mL; $p = 0,598$) ou nos níveis máximos (mediana de 2530 ng/mL em homens x 2252,1 ng/mL; $p = 0,718$) ou mínimos (mediana de 487,51 ng/ml em homens x 310,81 ng/ml ; $p = 1$) de ferritina (**Quadro 17**).

Quadro 17 – Resultados de ferritina por sexo (n = 25).				
		Diagnósticos		
		Masculino N = 9	Feminino N = 16	P
Ferritina ao Diagnóstico^l (ng/mL)	Percentil 25	1473	372,8	0,004***
	Mediana	2200	695,9	
	Percentil 75	3239,5	1000	
Ferritina Atual^l (ng/mL)	Percentil 25	149,99	323,62	0,598
	Mediana	596,85	594,37	
	Percentil 75	1377,85	3338	
Ferritina Mínima^l (ng/mL)	Percentil 25	134,17	135,47	1
	Mediana	487,51	310,81	
	Percentil 75	1092,76	660,58	
Ferritina Máxima^l (ng/mL)	Percentil 25	2048,47	640,75	0,718
	Mediana	2530	2252,1	
	Percentil 75	3239,5	4841,61	

Siglas: N: Número; *** - Significativo no nível de 0,005
Testes estatísticos utilizados: Mann-Whitney

5.9 Endocrinopatias

5.9.1 Diagnósticos (Quadro 18)

Foi identificada alguma endocrinopatia dentre as pesquisadas em 14 dos 25 pacientes, uma prevalência de 56%. A prevalência foi semelhante nos subgrupos com HH e HS.

Quadro 18 - Frequência de endocrinopatias detectadas, por diagnóstico (n= 25)				
	Geral N (%)	Diagnósticos		
		HH N (%)	HS N (%)	P
Endocrinopatias	14 (56)	5 (55,6)	9 (56,2)	1
Alterações glicêmicas	7 (28)	4 (44,4)	3 (18,75)	0,205
• Intolerância à glicose	2 (8)	0	2 (12,5)	0,054
• Diabetes mellitus	5 (20)	4 (44,4)	1 (6,25)	
Hipogonadismo	8 (32)	3 (33,3)	5 (31,2)	1
• Hipergonadotrófico	4 (16)	2 (22,2)	2 (12,5)	0,758
• Hipogonadotrófico	4 (16)	1 (11,1)	3 (18,8)	
Alterações Tireoidianas	4 (16)	1 (11,1)	3 (18,7)	1
• Hipotireoidismo	3 (12)	1 (11,1)	2 (12,5)	0,736
• Hipertireoidismo	1(4)	0	1 (6,2)	

Siglas: N: Número, HH: Hemocromatose hereditária; HS: Hemossiderose secundária
Testes estatísticos utilizados: Teste exato de Fischer e teste de χ^2

Dentre os pacientes avaliados, alguns não possuíam diagnóstico prévio de alteração endócrina. A endocrinopatia mais subdiagnosticada foi o hipogonadismo, onde 7 (87,5%) dos 8 pacientes não tinham diagnóstico prévio. Três pacientes que apresentavam alterações glicêmicas na pesquisa não apresentavam diagnóstico prévio. Dois apresentavam intolerância à glicose e um *diabetes mellitus*.

Cinco pacientes eram portadores de mais de uma manifestação endocrinológica. A associação mais comum entre endocrinopatias foi entre disglícemia e hipogonadismo, que ocorreu em 3 pacientes. Dois pacientes apresentaram hipotireoidismo e disglícemias simultaneamente.

5.9.2 Características Clínicas

As características da população com endocrinopatia estão relacionadas nos **Quadros 19 e 20**.

Quadro 19 - Características clínicas e antropométricas da população com e sem endocrinopatia					
Variáveis Quantitativas					
Parâmetro	Com endocrinopatia (N=14)		Sem endocrinopatia (N=11)		
	Média ± DP (IC95%)	Min-Máx	Média ± DP (IC95%)	Min-Máx	P
Idade (anos)	53,71 ± 13,38 (46 – 61,4)	32 – 74	47,45 ± 21	20 – 84	0,37
IMC (kg/m²)	23,11 ± 3,29	17,7 – 27,1	24,16 ± 5,4	16 – 34,4	0,559
PA sistólica (mmHg)	117,71 ± 14,65 (109,3 – 126,2)	90 – 140	118,27 ± 22 (103 – 133)	78 – 160	0,94
PA diastólica (mmHg)	71,86 ± 8,5 (67 – 76,8)	60 – 88	74,6 ± 10,8 (67,4 – 82)	53 – 90	0,477
Idade ao diagnóstico (anos)	48 ± 14,37 (39,7 – 56,3)	18 -70	44,5 ± 21,8	19 – 84	0,629
Tempo de diagnóstico (meses)	70,36 ± 61,07 (35,1 – 105,6)	3 - 204	38 ± 63,5	0 – 213	0,209
Tempo de tratamento (meses)	49 ± 43,47 (21,4 – 76,6)	12 – 168	49,25 ± 71 (-10 – 109)	2 – 213	0,992
Ferritina inicial[‡] (ng/mL)	1000 (921,2 – 2351)	171 – 3807	1438 (551–2826)	83 - 4906	0,809
Ferritina final[‡] (ng/mL)	765,36 (550 – 2505)	128 – 5186	467,55 (-298–3355)	128–5186	0,609
Ferritina mínima[‡] (ng/mL)	297,95 (194,1 – 776,2)	7,3 – 1946,3	335,5 (192–1057)	43 – 1920	0,647
Ferritina máxima[‡] (ng/mL)	3019,5 (2163 – 4051)	171 - 5796	1438 (400–4268)	83–10000	0,066
Concentrados de hemácias (2 anos)⁺	11,44 ± 26,24 (-8,7 – 31,6)	0 – 80	16,3 ± 15,7 (1,8 – 30,8)	0 – 42	0,674
Hemoglobina média⁺ (g/dl)	8,17 ± 2,93 (5,9 – 10,4)	3,2 – 12,1	8,15 ± 2,57 (5,8 – 10,5)	3,8 – 11,4	0,993

[‡] - Variável com distribuição não Gaussiana – Valor de média substituído por mediana.
⁺ - Apenas para pacientes com Hemossiderose Secundária
Siglas: DP – Desvio Padrão; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Min: Mínimo; Max: Máximo.
Testes estatísticos utilizados: Mann-Whitney e teste t para amostras independentes

O diagnóstico prévio de hepatopatia crônica foi associada à presença de alterações na função endócrina. Pacientes com endocrinopatia apresentaram uma incidência de alterações hepáticas de 87,5% x 12,5% na população sem doença endócrina (p = 0,042).

Quadro 20 - Características clínicas e antropométricas da população com endocrinopatias observadas na pesquisa (n = 14)				
Variáveis Qualitativas				
Parâmetro	Subgrupos	Frequência N (%)		P
		Com endocrinopatia (N=14)	Sem endocrinopatia (N=11)	
Sexo	Masculino	4 (44,4)	5 (55,6)	0,434
	Feminino	10 (62,5)	6 (37,5)	
Etnia	Branco	3 (50)	3 (50)	0,885
	Pardo	9 (60)	6 (40)	
	Negro	2 (50)	4 (50)	
IMC	Baixo peso	1 (33,3)	2 (66,7)	0,484
	Normal	8 (66,7)	4 (33,3)	
	Sobrepeso	5 (55,6)	4 (44,4)	
	Obesidade	0	1 (100)	
Circunferência abdominal	Normal	7 (58,3)	5 (41,7)	1
	Elevada	7 (58,3)	5 (41,7)	
Circunferência cervical	Normal	13 (61,9)	8 (38,1)	0,55
	Elevada	1 (33,3)	2 (66,7)	
Pressão arterial	Normal	4 (57,1)	3 (42,9)	0,672
	PA elevada	3 (75)	1 (25)	
	Hipertensão	7 (50)	7 (50)	
Doença de base	HH	5 (55,6)	4 (44,4)	1
	HS	9 (56,2)	7 (44,8)	
Tratamento da sobrecarga	Não	2 (40)	3 (60)	0,078
	Sangria	5 (55,6)	4 (44,4)	
	Deferasirox	7 (63,6)	4 (36,4)	
Ferritina	Normal	4 (66,7)	2 (33,3)	0,148
	Discretamente elevada	1 (16,7)	5 (83,3)	
	Elevada	4 (80)	1 (20)	
	Muito elevada	5 (62,5)	3 (37,5)	
Presença de auto-anticorpos	Presença	8 (72,7)	3 (27,3)	0,227
	Ausência	6 (42,9)	8 (57,1)	
Manifestações hepáticas	Presença	7 (87,5)	1 (12,5)	0,042*
	Ausência	7 (41,2)	10 (58,8)	
Manifestações cardíacas	Presença	3 (75)	1 (25)	0,604
	Ausência	11 (52,4)	10 (47,6)	
Manifestações articulares	Presença	6 (60)	4 (40)	1
	Ausência	8 (53,3)	7 (46,7)	
Densidade mineral óssea baixa	Presença	9 (64,3)	5 (35,7)	0,141
	Ausência	1 (16,7)	5 (83,3)	

Siglas: N: Número; IMC: Índice de Massa Corpórea; HH: Hemocromatose Hereditária; HS: Hemossiderose Secundária; * - Significativo no nível de 0,05.
Testes estatísticos utilizados: Teste exato de Fischer e Teste de χ^2

5.9.3 Ferritina como preditor de endocrinopatia

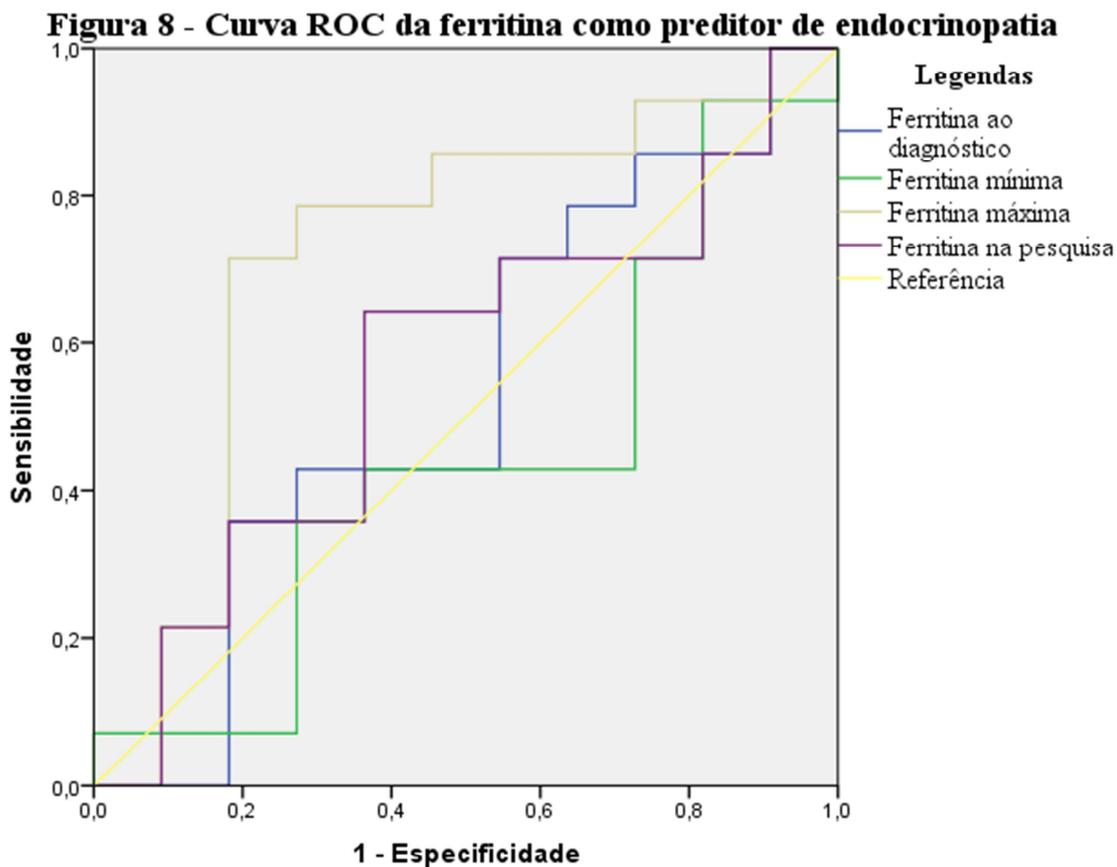
A mediana de ferritina no momento da pesquisa no grupo portador de endocrinopatia foi de 765,37 ng/mL x 467,55 ng/mL no grupo com função endócrina normal ($p = 0,61$). Ao analisarmos os prontuários para analisar os níveis de ferritina, temos uma mediana de ferritina máxima foi de 3019,5 ng/mL no grupo com disfunção glandular x 1438 ng/mL no grupo com função glandular normal ($p = 0,066$).

Analisamos a capacidade das medidas de ferritina de prever doença endócrina através da análise da área sob a curva ROC (**Figura 8**). Foram analisadas as capacidades diagnósticas dos valores de ferritina inicial, dos valores de ferritina no momento da coleta da pesquisa, que podem ser entendidos como a ferritina após o tratamento, e os níveis máximos e mínimos de ferritina registrados. A área sob a curva ROC foi avaliada para todo o grupo de pacientes e para os subgrupos de HH e HS.

O melhor parâmetro para predição de doença endócrina na análise global da pesquisa foi o valor de ferritina máxima, com uma área sob a curva ROC de 0,721. Esse parâmetro também teve uma boa acurácia diagnóstica na análise dos subgrupos, com uma área sob a curva ROC de 0,95 para os pacientes com HH, mas não foi um bom parâmetro nos pacientes com HS, obtendo uma área sob a curva de apenas 0,635. Os valores de ferritina, mínima e no momento da pesquisa também não obtiveram uma boa performance como preditores de endocrinopatias na população do estudo.

A ferritina ao diagnóstico foi o melhor parâmetro para a predição de endocrinopatia na população com HH, apresentando uma área sob a curva ROC de 1.

Na análise da ferritina máxima como ferramenta de *screening*, objetivando uma maior sensibilidade, temos o valor de ferritina máxima na população total da pesquisa de 1611 ng/mL, com sensibilidade de 85,7% e especificidade de 54,5% para endocrinopatias. Para o subgrupo de pacientes com HH o valor de 2227,5 ng/mL apresentou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 75% para endocrinopatias. Para a população de pacientes com HS o valor de 1295 ng/mL apresentou uma sensibilidade de 77,8% e uma especificidade de 67% para endocrinopatias.



.5.9.4 Qualidade de vida

A mediana da qualidade de vida desses pacientes foi de 58,46 x 65,38 dos pacientes sem endocrinopatias ($p = 0,108$). As medianas dos quesitos “qualidade de vida relacionada à saúde” foram de 50 x 75, “físico” de 50 x 62,5 e “psíquico” de 62,5 x 75.

Os dados do **Quadro 21** demonstram a comparação da qualidade de vida entre os pacientes com e sem endocrinopatia utilizando a classificação proposta por Bani-Issa (126). Observamos uma maior frequência de níveis inferiores de qualidade de vida em todas as categorias avaliadas no subgrupo de pacientes com endocrinopatias. Esses achados não conseguiram alcançar níveis de significância estatística, no entanto.

Quadro 21 - Avaliação da qualidade de vida através do WHOQoL-Bref nos pacientes com endocrinopatias, nas categorias propostas por Bani-Issa (126).				
Domínio	Categorias	Diagnósticos		
		Com endocrinopatia N (%)	Sem endocrinopatia N (%)	P
Qualidade de vida total	Baixa	1 (7,1)	0	0,255
	Moderada	9 (64,3)	4 (40)	
	Alta	4 (28,6)	6 (60)	
Auto-avaliação da qualidade de vida	Baixa	3 (21,4)	2 (18,2)	0,947
	Moderada	3 (21,4)	2 (18,2)	
	Alta	8 (57,1)	7 (63,6)	
Saúde	Baixa	4 (28,6)	2 (18,2)	0,587
	Moderada	4 (28,6)	2 (18,2)	
	Alta	7 (63,6)	6 (42,9)	
Domínio 1 – físico	Baixa	5 (35,7)	1 (10)	0,317
	Moderada	5 (35,7)	6 (60)	
	Alta	4 (28,6)	3 (30)	
Domínio 2 – psíquico	Baixa	2 (14,3)	1 (10)	0,111
	Moderada	6 (42,9)	1 (10)	
	Alta	6 (42,9)	8 (80)	
Domínio 3 – social	Baixa	1 (7,1)	0	0,642
	Moderada	3 (21,4)	3 (30)	
	Alta	10 (71,4)	7 (70)	
Domínio 4 – meio ambiente	Baixa	3 (21,4)	1 (10)	0,686
	Moderada	5 (35,7)	5 (50)	
	Alta	6 (42,9)	4 (40)	

Siglas: N: Número
Testes estatístico utilizados: Teste de χ^2

5.9.5 Alterações glicêmicas

Dos 25 pacientes incluídos, todos tiveram o prontuário avaliado para identificar resultados de glicemia e 21 tiveram resultados válidos de hemoglobina glicada (HbA1c). Dentre os pacientes avaliados, 7 (28%) pacientes apresentaram alterações glicêmicas.

Cinco foram definidos como sendo portadores de *diabetes mellitus* e 2 foram classificados como portadores de intolerância à glicose (pré-diabetes). Aqueles com intolerância à glicose não possuíam diagnóstico prévio, bem como 1 com *diabetes mellitus*.

Os quatro com diagnóstico prévio de *diabetes*, todos com HH, um era tratado com metformina, um com a associação de metformina e linagliptina, um com a associação de metformina e insulina e um com insulina isoladamente. Apesar do tratamento, esses pacientes apresentavam uma HbA1c média de 8,07 (DP: 2,04; Min: 5,9; Máx: 10,7), acima do valor recomendado pela ADA (127) de 7%. Aqueles sem o diagnóstico prévio apresentavam HbA1c Média de 6,18 (DP: 0,23; Min: 5,7; Max: 7,2).

Não se observam diferenças estatisticamente significativas de valores de IMC ($23,17 \pm 4,64$ x $24,62 \pm 3,33$; $p = 0,461$) ou prevalência de obesidade e sobrepeso ($57,1\%$ x $33,4\%$; $p = 0,493$) nos grupos com e sem alterações glicêmicas.

Não houve diferença de prevalência de alterações glicêmicas entre os subgrupos com HH e HS, mas observa-se uma maior prevalência de *diabetes mellitus* estabelecido no grupo com HH (4 casos - 44% dessa subpopulação) *versus* o grupo com HS (1 caso - 6,2% dessa população) e de intolerância à glicose no grupo com HS (2 casos - 12,5% dessa população) *versus* o grupo com HH, que não apresentou nenhum caso. Esse resultado não apresentou significância estatística por uma pequena margem ($p = 0,054$).

Ao avaliarmos a curva ROC utilizando o nível máximo de ferritina como preditor de alteração glicêmica temos uma área sob a curva de 0,603. O ponto de *cutoff* com melhor performance como *screening* foi o valor de 2227,5 ng/mL, com sensibilidade de 85,7% e especificidade de 55,6%. Houve ainda correlação positiva entre os valores de ferritina ao diagnóstico com os valores de HbA1c nos pacientes com HH com valor de r de 0,695 ($p = 0,038$).

5.9.5.1 Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida mostrou uma mediana de qualidade de vida nos pacientes com alterações glicêmicas de 58,27 x 65,38 nos pacientes sem alterações glicêmicas, esse resultado, no entanto, não apresentou significância estatística ($p = 0,26$). Os dados do **Quadro 22** demonstram a comparação da qualidade de vida entre os pacientes com e sem alteração glicêmica utilizando a classificação proposta por Bani-Issa(126).

Quadro 22 - Avaliação da qualidade de vida pelo WHOQoL-Bref nos pacientes com alterações glicêmicas, divididas por categorias propostas por Bani-Issa (126)				
Domínio	Categorias	Diagnósticos		
		Glicemia alterada N (%)	Glicemia normal N (%)	P
Qualidade de vida total	Baixa	0	1 (5,9)	0,135
	Moderada	6 (85,7)	7 (41,2)	
	Alta	1 (14,3)	9 (52,9)	
Auto-avaliação da qualidade de vida	Baixa	3 (42,9)	2 (11,1)	0,204
	Moderada	1 (14,3)	4 (22,2)	
	Alta	3 (42,9)	12 (66,7)	
Saúde	Baixa	3 (42,9)	3 (16,7)	0,279
	Moderada	2 (28,6)	4 (22,2)	
	Alta	2 (28,6)	11 (61,1)	
Domínio 1 – físico	Baixa	3 (42,9)	3 (17,6)	0,362
	Moderada	3 (42,9)	8 (47,1)	
	Alta	1 (14,3)	6 (35,3)	
Domínio 2 – psíquico	Baixa	0	3 (17,6)	0,392
	Moderada	3 (42,9)	4 (23,5)	
	Alta	4 (57,1)	10 (58,8)	
Domínio 3 – social	Baixa	1 (14,3)	0	0,254
	Moderada	2 (28,6)	4 (23,5)	
	Alta	4 (57,1)	13 (76,5)	
Domínio 4 – meio ambiente	Baixa	1 (14,3)	3 (17,6)	0,604
	Moderada	2 (28,6)	8 (47,1)	
	Alta	4 (57,1)	6 (35,3)	
Siglas: N: número. Testes estatísticos utilizados: Teste de χ^2				

5.9.6 Hipogonadismo

Foram detectados 8 casos de hipogonadismo (**Quadro 23**) na amostra avaliada. Dentre estes casos, 7 foram registrados em pacientes do sexo feminino e em um caso do sexo masculino.

As manifestação clínica predominante nas mulheres foram irregularidades menstruais, presente em 4 pacientes. Duas apresentaram infertilidade e uma apresentou menopausa precoce, aos 35 anos. O homem relatava diminuição da libido e disfunção erétil.

Dentre os 8 pacientes com hipogonadismo, 4 eram portadores de hipogonadismo hipogonadotrófico e 4, hipergonadotrófico. O paciente do sexo masculino teve

hipogonadismo hipogonadotrófico diagnosticado aos 64 anos, apresentava também *diabetes mellitus*, lesão hepática e osteoporose.

O tempo médio de diagnóstico da sobrecarga foi fator de risco para presença de hipogonadismo sendo maior no grupo com disfunção gonadal ($92,38 \pm 66,7$ meses) quando comparado aos eugonádicos ($39,06 \pm 55,15$ meses) ($p = 0,046$).

Quadro 23 – Características clínicas e níveis hormonais nos pacientes com hipogonadismo								
Paciente n°	Sx	Id	Histórico	Dx	Tipo de Hipogonadismo	FSH	LH	Hormônio Sexual[‡]
3	F	64	Irregularidade menstrual	HS	Hipogonadotrófico	1,91	1,3	<10
4	F	41	Irregularidade menstrual	HS	Hipogonadotrófico	0,05	0,04	<10
5	M	74 [□]	Disfunção erétil	HH	Hipogonadotrófico	<0,4	<0,5	8,32
8	F	62	Infertilidade	HS	Hipergonadotrófico	74,5	11,1	<10
9	F	53	Infertilidade	HS	Hipergonadotrófico	40,5	14,3	<10
10	F	35	Irregularidade menstrual	HS	Hipogonadotrófico	4,31	2,45	<10
11	F	68	Menopausa aos 35anos	HH	Hipergonadotrófico	57,3	19,4	<10
19	F	57	Irregularidade menstrual	HH	Hipergonadotrófico	58,2	11,2	<10

Siglas: N°: número; Id: Idade; Sx: Sexo; Dx: Diagnóstico; HS: Hemossiderose Secundária; HH: Hemocromatose Hereditária; F: Feminino; M - Masculino
Valores de Referência: FSH: 26,72 - 133,41 mUI/mL; LH: 5,16 - 61,99 mUI/mL; Estradiol: 21 – 649 pg/mL; Testosterona: 175 – 781 ng/dl
[‡] - Testosterona para Homens e Estradiol para mulheres
[□] – 64 anos ao diagnóstico do hipogonadismo

Outro fator de risco com significância estatística observado no estudo foram os valores máximos de ferritina. O grupo com hipogonadismo apresentava uma mediana de ferritina máxima de 3509 ng/mL *versus* uma mediana de ferritina máxima do grupo com função gonadal normal de 1896,95 ng/mL ($p = 0,023$).

Ao avaliarmos o uso dos níveis máximos de ferritina como preditor de hipogonadismo, temos uma área sob a curva ROC de 0,787. Ao tentarmos estabelecer níveis de *cutoff* para utilizar a ferritina como ferramenta de *screening*, temos o valor de 1611 ng/mL, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 47,1%.

A incidência de baixa massa óssea nos portadores de hipogonadismo foi de 100% versus 60% na população com função gonadal normal ($p = 0,004$). Porém, não podemos atribuir a presença de deficiência de vitamina D, uma vez que os portadores de hipogonadismo apresentavam níveis de vitamina maiores que o grupo de eugonádicos ($44,6 \pm 5,86$ ng/ml versus $26,4 \pm 1,51$ ng/ml; $p = 0,017$), dentre os pacientes deste grupo, 3 faziam uso de reposição desta vitamina.

5.9.6.1 *Qualidade de Vida*

A mediana da Qualidade de Vida dos pacientes com hipogonadismo foi de 58,46 x 63,94 dos pacientes eugonádicos ($p = 0,291$). Comparando a qualidade de vida entre os pacientes com e sem hipogonadismo utilizando a classificação proposta por Bani-Issa(126), não observamos diferenças com significância estatística entre os grupos.

5.9.7 *Alterações tireoidianas*

Dos 25 pacientes, quatro (16%) apresentaram alterações de função tireoidiana, todos com diagnóstico prévio da doença tireoidiana e já se encontravam em tratamento. As características observadas nesse grupo encontram-se no **Quadro 24**.

Hipotireoidismo foi identificado em 3 indivíduos, uma do sexo feminino e dois do sexo masculino. Dois eram portadores de HS e um portador de HH. Todos já se encontravam em tratamento com levotiroxina e TSH e T4 livre normais.

Aqueles com hipotireoidismo tinham diagnóstico da sobrecarga há mais de 2 anos e encontravam-se em tratamento específico com deferasirox ou sangria terapêutica. Apresentavam níveis diversos de ferritina inicial e ferritina no momento do teste, mas a ferritina máxima obtida através de revisão dos prontuários deste grupo foi consistentemente maior que 2500 ng/mL.

Em uma paciente foi identificado hipertireoidismo, diagnosticado poucos meses antes de sua inclusão na pesquisa. Era portadora de HS leve por anemia aplásica adquirida, já controlada e sem necessidade transfusional nos últimos dois anos. Encontrava-se em uso de metimazol e propranolol para o controle da doença mas ainda com níveis muito baixos de TSH nos exames realizados na época da pesquisa. A paciente foi submetida à radioiodoterapia no início de 2018 e atualmente encontra-se hipotireoidia e em uso de levotiroxina.

Um dos pacientes com hipotireoidismo apresentava ainda alterações da glicemia e baixa massa óssea. Manifestações hepáticas ocorriam em dois dos pacientes com

hipotireoidismo. A paciente com hipertireoidismo não apresentava outras manifestações sistêmicas da sobrecarga de ferro.

Quadro 24 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com alterações funcionais da tireoide.				
Parâmetros	Paciente 2	Paciente 13	Paciente 16	Paciente 21
Sexo	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino
Doença de base	HS	HS	HS	HH
Idade (anos)	47	32	53	72
Idade ao diagnóstico (anos)	36	32	51	70
Tempo de diagnóstico (meses)	120	3	36	31
Tratamento da sobrecarga	Deferasirox	Não	Deferasirox	Sangria
Tempo de tratamento (meses)	85	-	18	31
Status tireoidiano	Hipo	Hiper	Hipo	Hipo
Anti-TPO	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Anti-tireoglobulina	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
TSH (mUI/mL)	0,97	0,02	1,17	2,24
T4 livre (ng/dl)	1,09	2,31	0,98	1,42
Tratamento	Levotiroxina	Metimazol Propranolol	Levotiroxina	Levotiroxina
Ferritina inicial (ng/mL)	983,58	171	1938	3139
Ferritina final (ng/mL)	4220,25	130,45	809,53	596,85
Ferritina máxima (ng/mL)	5371	171	2625	3139
Manifestações hepáticas	Sim	Não	Sim	Não
Manifestações cardíacas	Não	Não	Não	Não
Manifestações articulares	Não	Não	Não	Não
Hemoglobina média⁺ (g/dl)	6,91	12,1	11	-
Valor da HbA1c(%)	4,4	4,9	4,4	8,5
DMO na coluna lombar(g/cm²)	1,051	1,004	0,967	0,915
Z-score na coluna lombar	-1	-1,2	-1,6	-2,1
DMO no fêmur proximal (g/cm²)	1,192	0,785	0,932	0,766
Z-score no fêmur proximal	1,2	-1,5	-0,2	-1,2

⁺ - Apenas nos pacientes com Hemossiderose secundária
Siglas: P: Paciente; HH: Hemocromatose Hereditária; HS: Hemossiderose Secundária; Hipo: Hipotireoidismo; Hiper: Hipertireoidismo; DMO: Densidade Mineral Óssea; Anti-TPO: Anti-tireoperoxidase; Anti-TG: Anti-tireoglobulina

5.9.7.1 *Qualidade de Vida*

O **Quadro 25** mostra a avaliação de qualidade de vida dos 4 pacientes portadores de alterações tireoidianas avaliadas através do WHOQoL-Bref e utilizando-se a categorização proposta por Bani-Issa (126).

Quadro 25 – Avaliação quantitativa e nas categorias propostas por Bani-Issa (126) da qualidade de vida dos pacientes com alterações tireoidianas.				
	P1	P2	P3	P4
Qualidade de vida total	65,38	45,19	88,46	60,58
	Alta	Moderada	Alta	Moderada
Auto-avaliação da qualidade de vida	75	37,5	87,5	75
	Alta	Baixa	Alta	Alta
Qualidade de vida relacionada à saúde	100	25	75	50
	Alta	Baixa	Alta	Moderada
Domínio 1 – Físico	60,71	42,86	92,86	75
	Moderada	Baixa	Alta	Alta
Domínio 2 – Psíquico	62,5	66,67	87,5	41,67
	Moderada	Alta	Alta	Baixa
Domínio 3 – Social	75	58,33	83,33	58,33
	Alta	Moderada	Alta	Moderada
Domínio 4 – Meio ambiente	62,5	28,13	87,5	62,5
	Moderada	Baixa	Alta	Moderada
Siglas: P: paciente				

5.9.7.2 *Achados Ultrassonográficos*

Ultrassonografia de tireóide foi realizada em 21 dos 25 pacientes incluídos. Oito eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino. Os achados da ultrassonografia de tireóide encontram-se resumidos no **Quadro 26**.

A positividade para o anti-TPO mostrou-se associada com alterações do volume ($p = 0,029$) e da ecogenicidade ($p = 0,034$) da tireóide. A presença de alterações funcionais associou-se de forma consistente com alterações no volume ($p < 0,0001$), ecotextura ($p = 0,003$), contornos ($p = 0,04$) e ecogenicidade ($p < 0,0005$).

Quadro 26 – Características ultrassonográficas da tireoide na população incluída n pesquisa (n = 23)					
Variáveis Quantitativas (Mediana)					
Parâmetro		Geral	Hemocromatose Hereditária	Hemossiderose Secundária	P
Volume da Tireóide (cm³)		6,7	5,9	6,9	0,369
Número de Nódulos		2	1,5	2	1
Tamanho do maior nódulo (cm)		0,75	0,6	1,05	0,143
Variáveis Qualitativas [N(%)]					
Parâmetro		Geral	Hemocromatose Hereditária	Hemossiderose Secundária	P
Volume da Tireóide	Aumentada	1 (4,8)	0	1 (7,1)	0,21
	Diminuída	8 (38,1)	5 (55,6)	3 (21,4)	
Ecotextura Heterogênea		6 (28,6)	0	4 (28,6)	0,127
Contornos Irregulares		4 (19)	0	4 (28,6)	0,127
Hipoecogenicidade		3 (14,3)	0	3 (21,4)	0,253
Presença de Nódulos Tireoidianos		8 (38,1)	2 (22,2)	6 (42,9)	0,4
Siglas: N: número					
Testes estatísticos utilizados: Mann-Whitney, Teste exato de Fischer, Teste de χ^2					

5.10 Alterações do metabolismo ósseo

5.10.1 Diagnóstico

Dos 25 pacientes incluídos no estudo, todos fizeram dosagens de cálcio, fósforo, vitamina D e PTH. Vinte (80%) desses pacientes compareceram para a realização da densitometria óssea.

Os resultados dos achados de alterações do metabolismo ósseo encontram-se no **Quadro 27**. Destacamos a alta prevalência de alterações da densidade mineral, achado observado em 14 (70%) dos pacientes avaliados. Destes, 8 (40% dos pacientes que fizeram a densitometria óssea) apresentavam osteopenia e 6 (30%) osteoporose.

Dos pacientes com alterações de densidade mineral óssea, 12 (60%) não apresentavam diagnóstico prévio. Destes, 7 (35%) apresentavam osteopenia na densitometria óssea e 5 (25%) osteoporose.

Outro achado frequente nos pacientes do estudo foram os níveis baixos de vitamina D. Utilizando como referência o valor de 30 ng/mL, de acordo com o Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D – Atualização de 2018 (128), por entendermos se

tratar de uma população de risco, temos de níveis baixos de vitamina D em 12 (48%) da amostra do estudo.

Quadro 27 - Prevalência de alterações de densidade mineral óssea e do metabolismo ósseo observadas nos pacientes incluídos na pesquisa.				
	Geral N (%)	Diagnósticos		
		Hemocromatose hereditária N (%)	Hemossiderose secundária N (%)	P
Densidade mineral óssea baixa	14 (70)	6 (75)	8 (66,7)	0,754
• Osteopenia	8 (40)	4 (50)	4 (33,3)	0,757
• Osteoporose	6 (30)	2 (25)	4 (33,3)	
Vitamina D baixa	12 (48)	3 (33,3)	9 (56,2)	0,344
Fósforo alto	2 (8)	0	2 (12,5)	0,28
PTH elevado	2 (8)	0	2 (12,5)	0,28
Siglas: N: Número; PTH: Paratormônio				
Testes estatísticos utilizados: Teste exato de Fischer; Teste de χ^2				

Duas pacientes apresentaram níveis de PTH discretamente elevados com relação ao limite superior do laboratório (ambas com 65 pg/ml), esse discreta elevação do PTH estava associada a níveis baixos de vitamina D. Não foram observados valores alterados de cálcio sérico. Ao avaliarmos as alterações do metabolismo ósseo com relação à doença de base não observamos diferenças significativas na prevalência dessas alterações entre os grupos com HH e HS.

Não observamos associação estatisticamente significativa entre essas alterações. No entanto, ao avaliarmos os valores de vitamina D e os resultados da densitometria encontramos uma correlação estatisticamente significativa entre o valor da vitamina D e o *Z-score* da coluna lombar (coeficiente de correlação de Spearman igual a -0,533; $p = 0,016$). O uso de suplementação de vitamina D foi observado em 3 pacientes com baixa massa óssea.

As características observadas nos pacientes com baixa massa óssea encontram-se resumidas nos **Quadros 28 e 29**. Entre os fatores de risco estudados, destacamos o hipogonadismo e a idade. A prevalência de hipogonadismo nos pacientes com baixa massa óssea foi de 35,7%, enquanto nenhum paciente com massa óssea normal apresentou hipogonadismo ($p = 0,004$). O risco relativo calculado foi de 1,667 (IC95%: 1,1025 – 2,5194; $p = 0,0154$)

Os pacientes com baixa massa óssea foram mais velhos que os pacientes com massa óssea normal, $58,14 \pm 4,23$ anos *versus* $33,33 \pm 4,39$ anos, respectivamente ($p = 0,003$). Ao analisarmos as relações entre a idade e os resultados da densitometria observamos correlações estatisticamente significativas entre a idade e o T-score do colo do fêmur ($r: -0,526$; $p = 0,017$), densidade mineral óssea na coluna lombar ($r: -0,45$; $p = 0,046$) e o T-score da coluna lombar ($r: -0,5502$; $p = 0,024$).

Outros fatores de risco como sexo, etnia, IMC, tabagismo, atividade física, tratamento da sobrecarga de ferro e níveis de ferritina inicial, máxima ou no momento da pesquisa não apresentaram significância estatística.

Quadro 28 - Características demográficas, antropométricas e clínicas da população com baixa massa óssea x massa óssea normal.				
Variáveis Qualitativas				
Parâmetro	Subgrupos	Freqüência N (%)		P
		Baixa massa óssea	Massa óssea normal	
Sexo	Masculino	6 (42,9)	2 (33,3)	0,754
	Feminino	8 (57,1)	4 (66,7)	
Etnia	Branco	3 (21,4)	2 (33,3)	0,421
	Pardo	9 (64,3)	2 (33,3)	
	Negro	2 (14,3)	2 (33,3)	
IMC	Baixo Peso	2 (14,3)	1 (16,7)	0,292
	Normal	7 (50)	1 (16,7)	
	Sobrepeso	5 (35,7)	3 (50)	
	Obesidade	0	1 (16,7)	
Circunferência abdominal	Normal	8 (57,1)	3 (60)	0,109
	Elevada	6 (42,9)	2 (40)	
Circunferência cervical	Normal	11 (78,6)	5 (100)	0,53
	Elevada	3 (21,4)	0	
Pressão arterial	Normal	4 (29,6)	2 (33,3)	0,961
	PA Elevada	3 (21,4)	1 (16,7)	
	Hipertensão	7 (50)	3 (50)	
Tabagismo	Atual	1 (7,1)	0	0,643
	Passado	4 (29,6)	1 (16,7)	
	Não	9 (64,3)	5 (83,3)	
Etilismo	Atual	1 (7,1)	0	0,241
	Passado	7 (50)	1 (16,7)	
	Não	6 (42,9)	5 (83,3)	
Atividade física	Sim	3 (21,4)	2 (33,3)	0,613
	Não	11 (78,6)	4 (66,7)	
Tratamento da Sobrecarga	Não	3 (21,4)	1 (16,7)	0,836
	Sangria	6 (42,9)	2 (33,3)	
	Deferasirox	5 (35,7)	3 (50)	
Manifestações hepáticas	Presença	3 (21,4)	2 (33,3)	1
	Ausência	11 (78,6)	4 (66,7)	
Manifestações cardíacas	Presença	1 (7,1)	1 (16,7)	0,521
	Ausência	13 (92,9)	5 (83,3)	
Manifestações articulares	Presença	6 (42,9)	1 (16,7)	0,354
	Ausência	8 (57,1)	5 (83,3)	
Hipogonadismo[‡]	Presença	5 (35,7)	0	0,004***
	Ausência	9 (64,3)	6 (100)	

[‡] - Risco Relativo: 1,667; IC95%: 1,1025 – 2,5194; p = 0,0154
Siglas: N: número; IMC: índice de Massa Corpórea; PA: Pressão Arterial; *** - Significativo ao nível de 0,005;
Testes estatísticos utilizados: Risco relativo, Teste exato de Fischer, Teste de χ^2

Quadro 29 - Características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais da população com baixa massa óssea x massa óssea normal					
Variáveis Quantitativas					
Parâmetro	Com endocrinopatia (N=14)		Sem endocrinopatia (N=11)		
	Média ± DP (IC95%)	Min-Máx	Média ± DP (IC95%)	Min-Máx	P
Idade (anos)	58,14 ± 15,8 (49,01 – 67,27)	32 – 84	33,3 ± 10,8 (22,1–44,6)	20 – 47	0,003***
IMC (kg/m²)	22,6 ± 1,06 (20,31 – 24,89)	16,1 – 29,2	25,76 ± 5,8	17,6–34,5	0,172
Circunferência abdominal (cm)	86,61 ± 4,05 (77,85 – 95,37)	67 – 110	89,2 ± 10,6 (76 – 102,4)	74 – 99	0,731
Circunferência cervical (cm)	34,79 ± 1,46 (31,64 – 37,93)	28 – 46	35,6 ± 4,14 (30,5–40,8)	31,5 – 41	0,766
PA sistólica (mmHg)	121,14 ± 5,09 (110,2 – 132,1)	78 – 160	118,8 ± 15 (102,7–135)	100 – 140	0,797
PA diastólica (mmHg)	73,5 ± 2,465 (68,18 – 78,82)	53 – 88	71,33±11,8 (59 – 83,7)	60 – 90	0,662
Idade ao diagnóstico (anos)	52,93 ± 4,96 (42,22 – 63,63)	18 – 84	31,4 ± 9,8 (19,1–43,6)	19 – 45	0,012*
Tempo de diagnóstico (meses)	65,5 ± 19,74 (22,9 – 108,2)	2 – 213	44 ± 53,5 (-22,5–110)	2 – 120	0,398
Tempo de tratamento (meses)	63,09 ± 20,03 (18,5 – 107,7)	12 -213	35,8 ± 42 (-16,3 – 88)	2 – 85	0,417
Ferritina inicial[‡] (ng/mL)	1719 (1222 – 3122)	171 – 4906	879,18 (246–1784)	82,5–2200	0,179
Ferritina final[‡] (ng/mL)	765,36 (215 – 3046)	130,5–9385	331,1 (-564–2889)	56,7–4220	0,353
Ferritina mínima[‡] (ng/mL)	474,43 (301 – 1042)	7,32 – 1946	331 (-28–1084)	56,7–1446	0,779
Ferritina máxima[‡] (ng/mL)	2810,13 (1672 – 4440)	171 – 10000	1335,86 (-186–3832)	82,5–5371	0,153
Vitamina D (ng/mL)	32,65 ± 16,8 (22,94 – 42,36)	16,8 – 70,3	28 ± 5,2 (22,6 – 3,5)	20,7 – 34	0,552
PTH (pg/mL)	30,85 ± 18,14 (20,38 – 41,33)	12 – 65	24,67 ± 3,4 (21 – 28)	19 – 28	0,239
Concentrados de hemácias (2 anos)⁺	7,5 ± 4,158 (-2,3 – 17,3)	0 – 27	13,8 ± 19,8 (-17,8–45,2)	0 – 42	0,502
Hemoglobina média⁺ (g/dl)	9,3 ± 2,25 (7,41 – 11,2)	5,71 – 12,1	7,92 ± 3,31 (2,6 – 13,2)	3,8 – 11,4	0,412

‡ - Variável com distribuição não Gaussiana – Valor de média substituído por mediana.
⁺ - Apenas nos pacientes com Hemossiderose secundária
Siglas: Min: Mínimo; Max: Máximo; DP: Desvio Padrão; IC95: Intervalo de Confiança de 95%; IMC: Índice de Massa Corpórea; PA: Pressão Arterial* - Significativo no nível de 0,05; *** - Significativo no nível de 0,005
Testes estatísticos utilizados: Teste t para amostras independentes, Mann-Whitney

5.10.2 Qualidade de Vida

Ao analisarmos a qualidade de vida dos pacientes que realizaram a densitometria óssea podemos observar uma menor qualidade de vida total dos pacientes com baixa massa óssea. Os pacientes com baixa massa óssea tiveram uma mediana do *escore* final do WHOQoL-Bref de 60,58 *versus* uma mediana de 65,38 do grupo com massa óssea normal ($p = 0,031$).

Avaliando-se os grandes domínios do WHOQoL-Bref, observam-se medianas de qualidade de vida menores nos domínios “Físico” (53,57 x 60,71), “Psíquico” (66,67 x 75) e “Social” (75 x 91), essas diferenças, no entanto, não tiveram significância estatística.

Quadro 30 - Avaliação da qualidade de vida pelo WHOQoL-Bref nos pacientes com baixa mineral óssea baixa, divididas por categorias propostas por Bani-Issa (126) (n = 14)				
Domínio	Categorias	Diagnósticos		
		DMO baixa N (%)	DMO normal N (%)	P
Qualidade de vida total	Baixa	0	0	0,033*
	Moderada	9 (64,3)	0	
	Alta	5 (35,7)	5 (100)	
Auto-avaliação da qualidade de vida	Baixa	4 (28,6)	1 (16,7)	0,275
	Moderada	0	1 (16,7)	
	Alta	10 (71,4)	4 (66,7)	
Saúde	Baixa	2 (14,3)	2 (33,3)	0,595
	Moderada	4 (28,6)	1 (16,7)	
	Alta	8 (57,1)	3 (50)	
Domínio 1 – físico	Baixa	1 (7,1)	1 (20)	0,647
	Moderada	8 (57,1)	3 (60)	
	Alta	5 (35,7)	1 (20)	
Domínio 2 – psíquico	Baixa	2 (14,3)	0	0,654
	Moderada	3 (21,4)	1 (20)	
	Alta	9 (64,3)	4 (80)	
Domínio 3 – social	Baixa	1 (7,1)	0	0,298
	Moderada	4 (28,6)	0	
	Alta	9 (64,3)	5 (100)	
Domínio 4 – meio ambiente	Baixa	2 (14,3)	1 (20)	0,917
	Moderada	5 (35,7)	2 (40)	
	Alta	7 (50)	2 (40)	

Siglas: DMO: Densidade Mineral Óssea; N: número; * - Significativo no nível de 0,05
Testes estatísticos utilizados: Teste exato de Fischer

Os Domínios “Auto-avaliação da Qualidade de Vida” e “Qualidade de Vida relacionada à Saúde” não apresentaram diferenças de mediana entre os grupos e o “Meio Ambiente” apresentou uma mediana maior para o grupo com baixa massa óssea (64,05 x 62,5), mas sem significância estatística.

Os dados do **Quadro 30** demonstram a comparação da qualidade de vida entre os pacientes com massa óssea baixa ou normal utilizando a classificação proposta por Bani-Issa (126). Novamente observamos diferença com significância estatística entre os grupos no quesito “Qualidade de Vida Total”, com uma maior frequência de níveis mais baixos de qualidade de vida nos pacientes com baixa massa óssea ($p = 0,033$). Ao analisarmos os demais domínios do WHOQoL-Bref não observamos diferenças significativas.

5.11 Autoimunidade

5.11.1 Diagnóstico

Autoanticorpos dirigidos às glândulas foram detectados em 11 (44%) pacientes (**Quadro 31**).

Quadro 31 - Prevalência de autoanticorpos na população incluída no estudo.				
	Geral N (%)	Diagnósticos		
		HH N (%)	HS N (%)	P
Auto-imunidade	11 (44)	3 (33,3)	8 (50)	0,677
FAN	1 (4)	0	1 (6,2)	1
Anti-TPO	3 (12)	1 (11,1)	2 (12,5)	1
Antitireoglobulina	11 (44)	3 (33,3)	8 (50)	0,677
Anti-ilhota	0	-	-	-
Siglas: N: Número; HH: Hemocromatose Hereditária; HS: Hemossiderose Secundária; FAN: Fator Antinuclear; Anti-TPO: Antitireoperoxidase Testes estatísticos utilizados: Teste exato de Fischer				

O alvo predominante foi a tireóide, com todos os 11 pacientes apresentando anticorpos dirigidos a essa glândula. Anticorpos antitireoglobulina foram detectados nos 11 pacientes com pesquisa de autoanticorpos positiva e anticorpos antitireoperoxidase em 3 (12%) dos pacientes.

Ao analisarmos a presença de autoanticorpos e sua capacidade de prever a doença tireoidiana, observamos que o anticorpo anti-tireoglobulina foi positivo em 11 pacientes, dos quais 1 tinha hipotireoidismo, 1 hipertireoidismo e 9 função tireoidiana normal. A sensibilidade do anti-tireoglobulina para doença tireoidiana foi de 50% e sua especificidade foi de 57,14%.

O anticorpo anti-TPO foi positivo em três casos, dos quais 1 tinha hipotireoidismo, 1 hipertireoidismo e 1 função tireoidiana normal. A sensibilidade do anti-TPO para doença tireoidiana foi de 50% e especificidade de 95,24%.

Um dos pacientes, com anemia falciforme, apresentou FAN positivo no título de 1:640, com padrão nuclear pontilhado fino denso. Esse paciente era também positivo para o antitireoglobulina e o antitireoperoxidase e apresentava hipotireoidismo. Avaliação de autoimunidade dirigida ao pâncreas com a realização do anticorpo anti-ilhota não obteve nenhum resultado positivo.

Observamos uma maior prevalência de autoanticorpos nas pacientes do sexo feminino (72,7% x 27,3%), com diagnóstico de HS (72,7% x 22,3%) e com ferritina elevada ou muito elevada (54,6% x 45,4%). No entanto, na comparação com o grupo sem autoanticorpos não se observou diferenças estatisticamente significativas.

Não conseguimos estabelecer uma relação entre os níveis de ferritina ao diagnóstico ($p = 0,434$), ferritina máxima ($p = 0,536$), mínima ($p = 1$) ou os níveis de ferritina no momento do estudo ($p = 1$) e a presença de autoanticorpos.

6. DISCUSSÃO

6.1 Dados Sociodemográficos

Utilizando os dados de 2015 da Pesquisa Nacional e por Amostra de Domicílios do IBGE (129,130) para o estado do Ceará, temos uma proporção de homens de aproximadamente 49% e de mulheres de aproximadamente 51%, proporção semelhante à encontrada em nossa pesquisa com 36% de homens e 64% de mulheres.

Essa distribuição dos pacientes contrasta com dados na literatura que apontam a sobrecarga de ferro como uma doença predominantemente masculina (2,131,132), compatível com a diferença na história natural da doença entre os sexos. Indivíduos do sexo feminino são protegidas do acúmulo de ferro pelas perdas menstruais.

Essa distribuição populacional pode ser relacionada à presença de pacientes com HS, que apresentou uma distribuição predominantemente feminina (13 de 16 pacientes - 81,3%) quando comparada com pacientes com HH, que apresentou uma distribuição predominantemente masculina (6 de 9 pacientes - 66,7%), como esperado (2,131,132).

Utilizando-se os mesmos dados do IBGE (129,130) para avaliar a distribuição racial dos nossos pacientes temos uma proporção de 28,35% de brancos, 67,01% de pardos e 4,09% de negros. Em nossa pesquisa a proporção de brancos foi de 24%, a de pardos foi de 60% e a de negros foi de 16%.

Apesar de a HH ser classicamente relacionada à raça branca, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na proporções étnicas entre pacientes com HH e HS ($p = 0,09$). Nenhum paciente com HH se autodeclarou como negro.

Essa maior proporção de pacientes negros está relacionada aos pacientes com HS. Enquanto os pacientes com HH apresentavam 44,4% de brancos e nenhum negro, pacientes com HS, grupo composto predominantemente por pacientes com hemoglobinopatias, apresentavam 25% de negros e 62,5% de pardos.

6.2 Dados Antropométricos e Clínicos

Ao compararmos os dados antropométricos dos pacientes do estudo com os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil 2008-2009 do IBGE (133), não encontramos diferenças estatisticamente significativas na altura média observada da população do sexo masculino de 167,44 cm com o valor de referência de 165,9 cm ($p = 0,649$) ou na do sexo feminino de 153,37 cm com o valor de referência de 1,55 cm ($p = 0,373$).

Os valores de peso das pacientes do sexo feminino foram significativamente menores, com um peso médio observado de 51,38 kg, quando comparados com a referência do IBGE (133) de 59,68 kg ($p = 0,007$). Essa diferença não se observou na população do sexo masculino, com um peso médio observado de 75 kg, quando comparados com a referência do IBGE (133) de 69,4 kg ($p = 0,106$).

Utilizando os dados do Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal (134), temos uma prevalência de sobrepeso nos cearenses de 36,5% e de obesidade de 20%.

Em nossos pacientes foram observadas prevalências de sobrepeso e de 36% e de obesidade de 4%. Essa menor prevalência de obesidade em pacientes com sobrecarga de ferro é compatível com estudo publicado por Abbas *et al* (135) em que a sobrecarga de ferro foi correlacionada como um fator diabetogênico, mas antiobesidade. Os mecanismos relacionados com esse achado ainda não estão bem elucidados.

Ao avaliarmos a prevalência de hipertensão arterial sistêmica pelo VIGITEL (134) e comparando com os pacientes da nossa pesquisa, observamos uma prevalência de hipertensão arterial de 56% na nossa amostra *versus* 22,1% na população brasileira. Essa maior prevalência de hipertensão em pacientes com sobrecarga de ferro é corroborada por relatos na literatura (136–140).

6.3 Etiologias e Tratamento

Ao observarmos a frequência de genótipos de HH, 2 (22,2%) pacientes não conseguiram realizar o teste genético, apresentando genótipo desconhecido.

Comparados a outros estudo brasileiros (23,24), observamos uma frequência do genótipo em homozigose C282Y 85,7% dos paciente com estudo de mutação, frequência maior que a observada na literatura 30 a 53% (23,24). O genótipo de heterozigose C282Y/H63D teve uma frequência de 14,2% dos pacientes que realizaram o estudo geneético, semelhante ao observado na literatura (23,24) de 14 a 17%.

Dentre os pacientes com HS observamos uma prevalência de anemia falciforme de 31,3%; talassemia intermedia de 18,8%; aplasia de medula óssea de 25%; HPN: 18,8% e mielofibrose primária de 6,3%. Ao compararmos com os dados do estudo RELATH (25) observamos: anemia falciforme (48,3%), talassemia (24%) e síndrome mielodisplásica (7,2%), anemia aplásica (9%) e outras condições (11,5%). Como os

pacientes com SMD foram excluídos do nosso estudo, consideramos nossa estatística semelhante com os do estudo RELATH.

Ao avaliarmos as diferenças entre os valores de ferritina ao diagnóstico e a avaliada no momento da pesquisa, observamos uma redução estatisticamente significativa nos valores do grupo tratado com flebotomias, fato que não se observa no grupo com história de tratamento com deferasirox, onde 5 (45,4%) dos 11 pacientes apresentaram aumento dos níveis de ferritina.

Pacientes em regime de sangria terapêutica apresentaram uma mediana de redução de ferritina de 2059,86 ng/mL (Min: 277,38; Max: 3180,16). Essa significativa diminuição da ferritina representa uma mediana de redução percentual de aproximadamente 81% (Min: 42,74%; Max: 95,21%). Ao compararmos com dados da literatura (141–144), observamos uma mediana de redução de ferritina de 1277 ng/mL (Min: 580; Max: 3317); com uma redução percentual mediana de 96,36% (Min: 85,12%; Max: 98,15%).

Pacientes que fizeram uso de deferasirox apresentaram um aumento mediano de ferritina de 450,95 ng/mL (Min: diminuição de 1128,47; Máx: aumento de 4544,28). Esse valor contrasta com resultados de estudos com deferasirox em dose terapêutica (145,146), que demonstram uma redução de ferritina sérica entre 517 e 706 ng/mL.

Um elemento fundamental para compreender a falência terapêutica do deferasirox é a baixa adesão à terapêutica. Dentre os aspectos que contribuíram para esta baixa adesão destacam-se o fornecimento irregular dessa medicação de alto custo pelo SUS, dos pacientes com HS que apresentaram aumento da ferritina, 2 relatam suspensão da medicação por falta, e os eventos adversos.

Ao observarmos os dados de efeitos colaterais do deferasirox compilados em artigo de revisão por Stumpf (147) e compará-los com os dos pacientes de nosso estudo, observamos uma maior prevalência de diarreia em nosso estudo (42,43%) quando comparado aos dados revisados (11,8%). Observamos ainda uma menor prevalência de alterações renais (9,08%), quando comparados aos dados de Stumpf (147) (40,5%). Alterações hepáticas e plenitude gástrica tiveram frequências semelhantes entre nossos pacientes e os dados compilados por Stumpf (147).

O número de pacientes que precisaram suspender a medicação por efeitos colaterais foi maior entre os nossos pacientes (36,4%), quando comparados aos dados revisados por Stumpf (147) (5,7%).

Aliado aos fatores já citados para a falta de sucesso na redução dos níveis de ferritina no grupo tratado com deferasirox destacamos a necessidade desses pacientes em continuar recebendo transfusões. Dos pacientes com HS que apresentaram aumento de ferritina, três receberam transfusões nos últimos dois anos, um recebeu sete unidades, outro 13 e um recebeu 25 concentrados. A anemia e a hipóxia tecidual resultam em aumento da absorção intestinal de ferro decorrente da inibição da síntese da hepcidina ocasionada por esses estímulos.

6.4 Apresentações Clínicas Prévias

Comparamos os dados de manifestações clínicas previamente diagnosticadas em nossos pacientes com o estudo brasileiro em pacientes com HH de Bittencourt *et al*(23) e com o estudo latino-americano sobre sobrecarga transfusional, RELATH(25). O resumo dessa comparação encontra-se no **Quadro 32**.

Nos pacientes com HH observamos uma maior frequência de relatos de manifestações articulares e uma menor de alterações hepáticas, quando comparados aos dados de Bittencourt *et al* (23), é importante frisar que hepatopatia grave foi um critério de exclusão em nosso trabalho e que o trabalho de Bittencourt *et al* (23) se desenvolveu em um ambulatório de Hepatologia, o que pode ter contribuído para essa diferença. As manifestações pancreáticas e cardíacas foram mais frequentes nos pacientes do nosso estudo. A frequência de relatos de manifestações gonadais foi bastante semelhante entre os estudos. Bittencourt *et al* (23) não avaliaram hipotireoidismo.

Quadro 32 - Frequência (%) de manifestações clínicas prévias em pacientes com sobrecarga de ferro (n=25) comparados com a literatura.				
Manifestações	Diagnósticos			
	HH	Bittencourt (23)	HS	RELATH (25)
Articulares	44,4	7	37,5	3,9
Cardíacas	22,2	7	12,5	4,9
Hepáticas	33,3	73	31,2	21,9
Glicêmicas	44,4	20	0	9
Gonadais	33,3	20	37,5	5,7
Tireoidianas	11,1	NR	18,8	4,3
Síglas: N: Número; HH: Hemocromatose hereditária; HS: Hemossiderose secundária; NR: Não relatado.				
Fonte: Próprio autor; Bittencourt <i>et al</i> (2002); Lobo <i>et al</i> (2011)				

Nos pacientes com HS observamos maior frequência de relatos de manifestações articulares e gonadais e menor frequência de alterações glicêmicas quando comparados aos dados do estudo RELATH (25). As manifestações cardíacas e tireoidianas foram mais frequentes nos pacientes do nosso estudo, mas as frequências apresentadas no estudo RELATH (25) estão compreendidas dentro do intervalo de confiança de 95%. A frequência de relatos de manifestações hepáticas foi bastante semelhante entre os estudos.

6.5 Endocrinopatias

Comparamos os dados de frequência de endocrinopatias que obtivemos com dados relatados na literatura nacional e internacional sobre endocrinopatias em pacientes com HH e HS. O resumo dessa comparação pode ser visto no **Quadro 33**. A grande variação nas prevalências relatadas na literatura tornam difícil a demonstração de diferenças com significância estatística entre esses dados.

Quadro 33 - Frequência de endocrinopatias (%) em pacientes com sobrecarga de ferro comparados com a literatura.				
	Diagnósticos			
	HH	Prevalência na Literatura (Referências)	HS	Prevalência na Literatura (Referências)
Endocrinopatias (n = 25)	55,6	-	56,2	7,8 a 73,3 (30,52,53)
Alterações glicêmicas (n = 25)	44,4	13 a 23 (28,31,32)	18,7	6,4 a 40 (31,33–36)
Hipogonadismo hipogonadotrófico (n = 25)	11,1	10 a 100 (39–45)	18,8	38,7 a 65,5 (28,30,48–53)
Hipotireoidismo (n = 25)	11,1	0,6 – 1,7 (29,59)	12,5	36 (61)
Baixa massa óssea (n = 20)	75	66,7 -78,9 (56,71)	66,7	40-61 (68)
Siglas: N: Número; HH: Hemocromatose hereditária; HS: Hemossiderose secundária				

Trabalho de Poggi *et al* (52) em pacientes com talassemia encontrou a ferritina inicial como um fator preditor de endocrinopatia, com uma área sob a curva ROC de 0,81 e valores de ferritina de 1300 ng/mL como o melhor ponto de corte para a predição de endocrinopatia.

Em nosso trabalho os valores de ferritina máxima tiveram o melhor desempenho como preditor de endocrinopatia, com uma área sob a curva ROC de 0,721. Considerando o valor da ferritina como um teste de triagem, elegemos o valor de corte de 1611 ng/mL, com sensibilidade de aproximadamente 85,7% e especificidade de aproximadamente 54,5%.

6.5.1 *Diabetes mellitus*

Observamos frequência aumentada de prevalência de *diabetes mellitus* em pacientes com HH, comparados com a literatura (28,31,32) (**Quadro 33**). Ao compararmos nossos dados com a série histórica compilada por Barton em seu trabalho de revisão sobre *diabetes mellitus* em indivíduos com mutações do *HFE* (32), observamos que nossa prevalência é semelhante a dados internacionais do período prévio à descoberta do gene *HFE*. Não observamos diferenças significativas nas frequências de alterações glicêmicas quando comparados com estudos com pacientes HS (31,33–36) (**Quadro 33**).

A frequência de *diabetes mellitus* observada na população do estudo foi maior que a relatada pelo Vigitel (134), com uma prevalência de 8,2%, *versus* 20% em nosso estudo.

Em nosso estudo indivíduos com HH apresentaram frequência maior de *diabetes mellitus*, enquanto os pacientes com hemossiderose secundária foram classificados como intolerância à glicose. Esse achado não é consistente com a literatura, onde postula-se que aqueles com HS seriam mais suscetíveis, tendo em vista a resistência periférica aumentada neste grupo, apesar de alguns trabalhos (28,31–36) não demonstrarem diferenças significativas de prevalência.

6.5.2 *Hipogonadismo*

A prevalência observada de hipogonadismo hipogonadotrófico em nosso estudo foi de 11,1% para pacientes com HH e de 18,8% em pacientes com HS. Esses valores são compatíveis com os dados da literatura estudada para HH (39–45), mas inferiores aos observados nos pacientes com HS (28,30,48–53) (**Quadro 33**).

O hipogonadismo hipergonadotrófico foi relativamente comum em nosso estudo, com uma frequência de 16%. Esse dado contrasta com o relatado na literatura, onde a prevalência de hipogonadismo hipergonadotrófico não é bem definida, ficando restrita a

relatos de casos (29). Em trabalhos futuros pretendemos avaliar melhor esses pacientes do ponto de vista clínico, laboratorial e radiológico.

6.5.3 Alterações Tireoidianas

Destacamos maior prevalência de hipotireoidismo nos pacientes com HH, comparados com a literatura (29,59) e menor prevalência de hipotireoidismo naqueles com HS, comparados com a literatura (61) (**Quadro 33**). A prevalência de hipertireoidismo em pacientes com sobrecarga de ferro não é bem definida na literatura, estando restrita a relatos de casos (28,29). Diferentemente do relatado em trabalho de Chirico *et al* (61) não conseguimos demonstrar relação entre os níveis de ferritina e a presença de doença tireoidiana.

Ao compararmos nossos dados com dados de prevalência de doenças tireoidianas na população brasileira (148), não observamos diferenças na prevalência de hipotireoidismo (12%) versus 12,3 a 15,9%. A nossa prevalência observada de hipertireoidismo (4%) também não apresentou diferença significativa com os dados observados na literatura brasileira (148) de 4,5 a 7,3% para a população com mais de 40 anos.

A prevalência de autoanticorpos direcionados à tireóide em nossa amostra foi de 44% para o antitireoglobulina e de 12% para o anti-TPO. Essa frequência é semelhante à observada na população geral (9 a 30,4%) (148,149). Comparados com pacientes com hipotireoidismo e sem sobrecarga de ferro observamos frequência semelhante de antitireoglobulina (54,54) e menor para o anti-TPO (54,86).

Não observamos aumento da prevalência de nódulos tireoidianos (34,8%) quando comparados com a prevalência de nódulos tireoidianos detectados por ultrassonografia em trabalho de Furlanetto *et al* (150) em população brasileira, de 35%.

6.6 Alterações do metabolismo ósseo

Comparando os dados de osteoporose dos pacientes do nosso estudo com os dados da população brasileira (151,152), observamos uma prevalência aumentada dessa complicação 30% *versus* 4,4 a 6% de prevalência relatada.

Não observamos diferenças significativas nas frequências de alterações de densidade mineral óssea nos pacientes do nosso estudo quando comparados a estudos de pacientes com HH (56,71) ou HS (68) (**Quadro 33**).

Esperamos observar em estudos futuros a relação da baixa massa óssea e a presença de hipogonadismo e se há algum impacto no tratamento com reposição hormonal com o ganho de massa óssea.

6.7 Qualidade de vida

Avaliando os resultados da qualidade de vida geral avaliado pelo WHOQoL-Bref da população do estudo com os resultados de qualidade de vida na região Nordeste em trabalho publicado por Almeida-Brasil *et al* (153), temos medianas de qualidade de vida comparáveis: 62,5 x 68,2 ± 19,4.

Pacientes com endocrinopatia apresentaram mediana inferior (58,46) quando comparados aos seus pares sem endocrinopatia (65,38) e inferior aos participantes do estudo de Almeida-Brasil *et al* (153). Ao utilizarmos o ponto de corte proposto por Silva *et al* (154) em seu estudo com idosos brasileiros, caracterizamos uma mediana de qualidade de vida mais baixa na população estudada.

As principais endocrinopatias relacionadas com baixa qualidade de vida ao utilizarmos o parâmetro proposto por Silva *et al* (154) foram as alterações do metabolismo da glicose (58,27) e o hipogonadismo (58,46). Pacientes com hipotireoidismo não tiveram redução considerável de qualidade de vida, provavelmente explicada pelo diagnóstico e tratamento prévio.

Indivíduos com alterações de metabolismo ósseo tiveram valores de mediana de qualidade de vida de 60,58, inferiores à observada na população com densidade mineral óssea normal de 65,38, ($p = 0,031$).

6.8 Limitações do Estudo

Por tratar-se de um estudo transversal realizado em um único centro de referência, nossos dados podem não refletir a realidade em outras unidades com menor capacidade de atendimento e tratamento. Também não podemos estabelecer relações claras de causa e efeito dentre os dados obtidos. Inferências realizadas com relação à resposta das complicações com o tratamento também são de difícil interpretação.

A não disponibilidade de alguns exames em nosso serviço, principalmente a densitometria óssea, levou alguns pacientes a não os realizar. Em uma amostra pequena como a nossa, essas abstenções podem mascarar alguns achados significativos.

A indisponibilidade de alguns exames e o subfinanciamento da pesquisa também limitaram os exames realizados na população do estudo. Avaliação de resistência à

insulina, com dosagem dos níveis séricos de insulina, cálculo de índice HOMA-IR e painel imunológico com anti-GAD, fator reumatoide, antigliadina e antitransglutaminase são alguns dos exames que tiveram que ser suprimidos por questões orçamentárias.

A avaliação de sensibilidade e a análise da curva ROC dos valores de ferritina não foi um dos objetivos principais do nosso trabalho e os resultados, apesar de promissores devem ser melhor avaliados em trabalhos planejados para esse fim.

6.9 Direcionamentos Futuros

Nosso estudo demonstrou a importância de atendimento integrado e interdisciplinar para os indivíduos com sobrecarga de ferro. Até o momento ainda não existe um fluxo definido entre os serviços de forma a atender essa demanda. Esperamos iniciar um fluxo entre os serviços, envolvendo hematologia, endocrinologia, hepatologia e reumatologia, de forma a facilitar interconsultas e a interdisciplinariedade assistencial e científica.

O acompanhamento longitudinal dessa coorte de pacientes permitirá avaliar a evolução das endocrinopatias ao longo do tratamento e a incidência de alterações tireoidianas em pacientes com auto-anticorpos, que ainda não apresentaram alterações funcionais.

7. CONCLUSÃO

Em nosso estudo pudemos demonstrar uma alta prevalência de doenças endocrinológicas em pacientes com sobrecarga de ferro, independente da etiologia subjacente à essa sobrecarga. Demonstramos ainda o impacto que essas doenças endocrinológicas representam na qualidade de vida de nossos pacientes.

Alterações glicêmicas foram bastante frequentes em nossa pesquisa, principalmente na população com HH, que apresentou *diabetes mellitus* com mais frequência. Nenhum dos pacientes foi positivo para a pesquisa do anti-ilhota, sugerindo que os autoanticorpos possam não ter uma função importante na lesão às ilhotas pancreáticas em pacientes com sobrecarga de ferro.

A frequência de hipogonadismo foi semelhante ao descrito na literatura, mas com uma proporção aumentada de hipogonadismo hipergonadotrófico, o que requer maior esclarecimento.

As alterações tireoidianas foram semelhantes àquelas observadas na população geral, no entanto a baixa prevalência de autoanticorpos na população afetada sugere envolvimento de sobrecarga de ferro na fisiopatologia da disfunção tireoidiana. Alterações estruturais na tireóide também foram comuns, sugerindo agressão à glândula.

Alterações de densidade mineral óssea foram as alterações mais prevalentes, não sendo detectadas alterações do metabolismo ósseo, como hiperparatireoidismo, que pudessem ocasioná-las. Observou-se uma forte correlação entre as alterações ósseas e a presença de hipogonadismo e a idade.

Não observamos diferenças significativas na prevalência de endocrinopatias entre os dois grupos de etiologias e de tratamentos. O diagnóstico tardio, com manifestação clínica avançada e com lesão irreversível, podem ser um fator importante nessa ausência de diferença de prevalência.

A qualidade de vida dos pacientes que apresentavam endocrinopatias foi considerada baixa, principalmente naqueles portadores de alterações glicêmicas, gonadais e do metabolismo ósseo.

Esperamos que a identificação e o tratamento precoce dessas complicações contribua favoravelmente para o prognóstico desses pacientes. Além disso, a maior consciência das alterações endocrinológicas entre a população médica de nosso serviço (HEMOCE/HUWC) pode contribuir para o diagnóstico de outros pacientes no futuro.

8. REFERÊNCIAS

1. Mair SM, Weiss G. New pharmacological concepts for the treatment of iron overload disorders. *Curr Med Chem.* 2009;16(5):576–90.
2. Jecko Thachill, Lawrence A. Solberg, Marck J. Khan, Jr, Keith R. McCrae. Iron metabolism, iron overload and the porphyrias. In: *ASH-SAP: American Society of Hematology self-assessment program.* Washington, DC: American Society of Hematology; 2013.
3. Baker JF, Ghio AJ. Iron homeostasis in rheumatic disease. *Rheumatology.* 1º de novembro de 2009;48(11):1339–44.
4. Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends Biochem Sci.* março de 2016;41(3):274–86.
5. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *The Lancet.* agosto de 2016;388(10045):706–16.
6. Pietrangelo A. Hemochromatosis: An endocrine liver disease. *Hepatology.* outubro de 2007;46(4):1291–301.
7. Brissot P, Troade M-B, Bardou-Jacquet E, Lan CL, Jouanolle A-M, Deugnier Y, et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev.* julho de 2008;22(4):195–210.
8. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 28 de fevereiro de 1996;245(2):139–200.
9. Barton JC. Hemochromatosis and Iron Overload: From Bench to Clinic. *Am J Med Sci.* novembro de 2013;346(5):403–12.
10. Geller SA, Campos FPF de. Hereditary hemochromatosis. *Autopsy Case Rep.* 2015;5(1):7–10.
11. Ulvik RJ. Hereditary haemochromatosis through 150 years. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke.* dezembro de 2016;136(23–24):2017–21.
12. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut.* maio de 1976;17(5):332–4.
13. 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.* agosto de 1996;13(4):399–408.

14. Marsella M, Borgna-Pignatti C. Transfusional Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassemia Major and Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* agosto de 2014;28(4):703–27.
15. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med.* julho de 2014;72:23–40.
16. Porter JB, Garbowski M. The Pathophysiology of Transfusional Iron Overload. *Hematol Oncol Clin North Am.* agosto de 2014;28(4):683–701.
17. Milman N, Pedersen P, á Steig T, Byg K-E, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948–1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol.* dezembro de 2001;80(12):737–44.
18. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med.* 28 de abril de 2005;352(17):1769–78.
19. Hannuksela J. Hereditary hemochromatosis. With a special emphasis on HFE genotyping. Oulun yliopisto, Oulu, 2004.
20. McLaren CE, Barton JC, Adams PC, Harris EL, Acton RT, Press N, et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care-based adults. *Am J Med Sci.* fevereiro de 2003;325(2):53–62.
21. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-Overload–Related Disease in *HFE* Hereditary Hemochromatosis. *N Engl J Med.* 17 de janeiro de 2008;358(3):221–30.
22. McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *Hematology.* 1º de janeiro de 2009;2009(1):195–206.
23. Bittencourt PL, Palácios SA, Couto CA, Cançado ELR, Carrilho FJ, Laudanna AA, et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* março de 2002;35(3):329–35.
24. Cançado RD, Guglielmi ACO, Vergueiro CSV, Rolim EG, Figueiredo MS, Chiattonne CS. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. *Rev Bras Hematol E Hemoter [Internet].* dezembro de 2007 [citado 25 de setembro de 2018];29(4). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000400007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
25. Lobo C, Ǻngulo IL, Aparicio LR, Drelichman GI, Zanichelli MA, Cancado R, et al. Retrospective epidemiological study of Latin American patients with transfusional

hemosiderosis: the first Latin American epidemiological study in iron overload – the RELATH study. *Hematology*. setembro de 2011;16(5):265–73.

26. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. janeiro de 2005;202(2):199–211.

27. Schumacher HR. HEMOCHROMATOSIS AND ARTHRITIS. *Arthritis Rheum*. fevereiro de 1964;7:41–50.

28. Young J. Conséquences endocrines des hémochromatoses. *Presse Médicale*. setembro de 2007;36(9):1319–25.

29. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest*. agosto de 2016;39(8):837–47.

30. Fung EB, Harmatz PR, Lee PDK, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol*. novembro de 2006;135(4):574–82.

31. Creighton Mitchell T, McClain DA. Diabetes and Hemochromatosis. *Curr Diab Rep* [Internet]. maio de 2014 [citado 26 de setembro de 2018];14(5). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0488-y>

32. Barton JC, Acton RT. Diabetes in *HFE* Hemochromatosis. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1–16.

33. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol*. novembro de 2013;163(4):520–7.

34. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Pepe A, Kattamis C, El Kholy M, et al. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassaemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(4):401–8.

35. Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassaemia major. *Am J Hematol*. fevereiro de 2012;87(2):155–60.

36. Simcox JA, McClain DA. Iron and Diabetes Risk. *Cell Metab*. março de 2013;17(3):329–41.

37. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 1º de outubro de 2012;122(10):3529–40.

38. Peillon F, Racadot J. [Histopathological in the hypophysis in 6 cases of hemochromatosis]. *Ann Endocrinol*. dezembro de 1969;30(6):800–7.

39. Walsh CH, Wright AD, Williams JW, Holder G. A study of pituitary function in patients with idiopathic hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* outubro de 1976;43(4):866–72.
40. Tournaire J, Fevre M, Mazenod B, Ponsin G. Effects of clomiphene citrate and synthetic LHRH on serum luteinizing hormone (LH) in men with idiopathic hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* junho de 1974;38(6):1122–4.
41. Stocks AE, Martin FIR. Pituitary function in haemochromatosis. *Am J Med.* 1º de dezembro de 1968;45(6):839–45.
42. Charbonnel B, Chupin M, Le Grand A, Guillon J. Pituitary function in idiopathic haemochromatosis: hormonal study in 36 male patients. *Acta Endocrinol (Copenh).* outubro de 1981;98(2):178–83.
43. Kley HK, Stremmel W, Niederau C, Hehrmann R, Shams O, Strohmeyer G, et al. Androgen and estrogen response to adrenal and gonadal stimulation in idiopathic hemochromatosis: evidence for decreased estrogen formation. *Hepatology Baltim Md.* abril de 1985;5(2):251–6.
44. Piperno A, Rivolta MR, D’Alba R, Fargion S, Rovelli F, Ghezzi A, et al. Preclinical hypogonadism in genetic hemochromatosis in the early stage of the disease: evidence of hypothalamic dysfunction. *J Endocrinol Invest.* junho de 1992;15(6):423–8.
45. Duranteau L, Chanson P, Blumberg-Tick J, Thomas G, Brailly S, Lubetzki J, et al. Non-responsiveness of serum gonadotropins and testosterone to pulsatile GnRH in hemochromatosis suggesting a pituitary defect. *Acta Endocrinol (Copenh).* abril de 1993;128(4):351–4.
46. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in Hereditary Hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2005;90(4):2451–5.
47. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, Mariani R, Alberti F, Papanikolaou G, et al. Natural history of juvenile haemochromatosis. *Br J Haematol.* junho de 2002;117(4):973–9.
48. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:72–9.
49. Wang C-H, Wu K-H, Tsai F-J, Peng C-T, Tsai C-H. Comparison of Oral and Subcutaneous Iron Chelation Therapies in the Prevention of Major Endocrinopathies in β -Thalassemia Major Patients. *Hemoglobin.* janeiro de 2006;30(2):257–62.
50. Casale M, Citarella S, Filosa A, De Michele E, Palmieri F, Ragozzino A, et al. Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with β -thalassemia major: Endocrine function during DFX therapy in TM. *Am J Hematol.* dezembro de 2014;89(12):1102–6.

51. Merchant RH, Shirodkar A, Ahmed J. Evaluation of Growth, Puberty and Endocrine Dysfunctions in Relation to Iron Overload in Multi Transfused Indian Thalassemia Patients. *Indian J Pediatr.* junho de 2011;78(6):679–83.
52. Poggi M, Sorrentino F, Pugliese P, Smacchia MP, Daniele C, Equitani F, et al. Longitudinal changes of endocrine and bone disease in adults with β -thalassemia major receiving different iron chelators over 5 years. *Ann Hematol.* abril de 2016;95(5):757–63.
53. Sharma R, Seth A, Chandra J, Gohain S, Kapoor S, Singh P, et al. Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. *Paediatr Int Child Health.* 2 de janeiro de 2016;36(1):22–7.
54. Singer ST, Killilea D, Suh JH, Wang ZJ, Yuan Q, Ivani K, et al. Fertility in transfusion-dependent thalassemia men: Effects of iron burden on the reproductive axis: Thalassemia Male Fertility. *Am J Hematol.* setembro de 2015;90(9):E190–2.
55. Bajoria R, Chatterjee R. Hypogonadotropic Hypogonadism and Diminished Gonadal Reserve Accounts for Dysfunctional Gametogenesis in Thalassaemia Patients with Iron Overload Presenting with Infertility. *Hemoglobin.* outubro de 2011;35(5–6):636–42.
56. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int.* abril de 2009;20(4):549–55.
57. De Sanctis V, Campisi S, Fiscina B, Soliman A. Papillary thyroid microcarcinoma in thalassaemia: an emerging concern for physicians? *Georgian Med News.* setembro de 2012;(210):71–6.
58. Poggi M, Sorrentino F, Pascucci C, Monti S, Lauri C, Bisogni V, et al. Malignancies in β -Thalassemia Patients: First Description of Two Cases of Thyroid Cancer and Review of the Literature. *Hemoglobin.* agosto de 2011;35(4):439–46.
59. Barton JC, Leiendecker-Foster C, Reboussin DM, Adams PC, Acton RT, Eckfeldt JH. Thyroid-Stimulating Hormone and Free Thyroxine Levels in Persons with *HFE* C282Y Homozygosity, a Common Hemochromatosis Genotype: The HEIRS Study. *Thyroid.* agosto de 2008;18(8):831–8.
60. Murphy MS, Walsh CH. Thyroid function in haemochromatosis. *Ir J Med Sci.* março de 2004;173(1):27–9.
61. Chirico V, Antonio L, Vincenzo S, Luca N, Valeria F, Basilia P, et al. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *Eur J Endocrinol.* dezembro de 2013;169(6):785–93.
62. Alexandrides T, Georgopoulos N, Yarmenitis S, Vagenakis AG. Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with

beta-thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* setembro de 2000;143(3):319–25.

63. Barton JC, Barton JC. Autoimmune Conditions in 235 Hemochromatosis Probands with HFE C282Y Homozygosity and Their First-Degree Relatives. *J Immunol Res.* 2015;2015:453046.

64. Tamagno G, De Carlo E, Murialdo G, Scandellari C. A possible link between genetic hemochromatosis and autoimmune thyroiditis. *Minerva Med.* dezembro de 2007;98(6):769–72.

65. Mariotti S, Pigliaru F, Cocco MC, Spiga A, Vaquer S, Lai ME. β -thalassemia and thyroid failure: is there a role for thyroid autoimmunity? *Pediatr Endocrinol Rev PER.* março de 2011;8 Suppl 2:307–9.

66. Hempenius LM, Van Dam PS, Marx JJ, Koppeschaar HP. Mineralocorticoid status and endocrine dysfunction in severe hemochromatosis. *J Endocrinol Invest.* maio de 1999;22(5):369–76.

67. Pawlotsky Y, Roussey M, Hany Y, Simon M, Bourel M. [Increased blood parathormone levels in idiopathic hemochromatosis]. *Nouv Presse Med.* 20 de julho de 1974;3(28):1757–8.

68. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol.* outubro de 2004;127(2):127–39.

69. Jeney V. Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 25 de setembro de 2018];8. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00077/full>

70. Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis. *BioMetals.* 2 de novembro de 2006;19(6):633–5.

71. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int.* dezembro de 2005;16(12):1809–14.

72. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol.* setembro de 1997;24(9):1809–13.

73. Ebrahimpour L, Akhlaghpour S, Azarkayvan A, Salehi M, Morteza A, Alinaghi R. Correlation between bone mineral densitometry and liver/heart iron overload evaluated by quantitative T2* MRI. *Hematology.* setembro de 2012;17(5):297–301.

74. Li GF, Pan YZ, Sirois P, Li K, Xu YJ. Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical implications. *Osteoporos Int.* outubro de 2012;23(10):2403–8.

75. Tsay J, Yang Z, Ross FP, Cunningham-Rundles S, Lin H, Coleman R, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood*. 7 de outubro de 2010;116(14):2582–9.
76. Rossi F, Perrotta S, Bellini G, Luongo L, Tortora C, Siniscalco D, et al. Iron overload causes osteoporosis in thalassemia major patients through interaction with transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels. *Haematologica*. 1º de dezembro de 2014;99(12):1876–84.
77. Xiao W, Beibei F, Guangsi S, Yu J, Wen Z, Xi H, et al. Iron overload increases osteoclastogenesis and aggravates the effects of ovariectomy on bone mass. *J Endocrinol*. setembro de 2015;226(3):121–34.
78. Guggenbuhl P, Fergelot P, Doyard M, Libouban H, Roth M-P, Gallois Y, et al. Bone status in a mouse model of genetic hemochromatosis. *Osteoporos Int*. agosto de 2011;22(8):2313–9.
79. Balogh E, Tolnai E, Nagy B, Nagy B, Balla G, Balla J, et al. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. setembro de 2016;1862(9):1640–9.
80. Borriello A, Caldarelli I, Speranza MC, Scianguetta S, Tramontano A, Bencivenga D, et al. Iron overload enhances human mesenchymal stromal cell growth and hampers matrix calcification. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj*. junho de 2016;1860(6):1211–23.
81. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett*. dezembro de 2009;191(2–3):211–5.
82. Messer JG, Kilbarger AK, Erikson KM, Kipp DE. Iron overload alters iron-regulatory genes and proteins, down-regulates osteoblastic phenotype, and is associated with apoptosis in fetal rat calvaria cultures. *Bone*. novembro de 2009;45(5):972–9.
83. Liu F, Zhang W-L, Meng H-Z, Cai Z-Y, Yang M-W. Regulation of DMT1 on autophagy and apoptosis in osteoblast. *Int J Med Sci*. 2017;14(3):275–83.
84. Doyard M, Chappard D, Leroyer P, Roth M-P, Loréal O, Guggenbuhl P. Decreased Bone Formation Explains Osteoporosis in a Genetic Mouse Model of Hemochromatosis. Pantopoulos K, organizador. *PLOS ONE*. 1º de fevereiro de 2016;11(2):e0148292.
85. Maciejewska K, Drzazga Z, Kaszuba M. Role of trace elements (Zn, Sr, Fe) in bone development: energy dispersive X-ray fluorescence study of rat bone and tooth tissue. *BioFactors Oxf Engl*. agosto de 2014;40(4):425–35.
86. Guggenbuhl P, Filmon R, Mabileau G, Baslé MF, Chappard D. Iron inhibits hydroxyapatite crystal growth in vitro. *Metabolism*. julho de 2008;57(7):903–10.

87. Xu Y, Li G, Du B, Zhang P, Xiao L, Sirois P, et al. Heparin increases intracellular Ca²⁺ of osteoblast hFOB1.19 through L-type Ca²⁺ channels. *Regul Pept.* dezembro de 2011;172(1–3):58–61.
88. Jiang Y, Yan Y, Wang X, Zhu G, Xu Y-J. Heparin inhibition on the effect of osteogenesis in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun.* julho de 2016;476(1):1–6.
89. Sun L, Guo W, Yin C, Zhang S, Qu G, Hou Y, et al. Heparin deficiency undermines bone load-bearing capacity through inducing iron overload. *Gene.* junho de 2014;543(1):161–5.
90. Xu Z, Sun W, Li Y, Ling S, Zhao C, Zhong G, et al. The regulation of iron metabolism by heparin contributes to unloading-induced bone loss. *Bone.* janeiro de 2017;94:152–61.
91. Cherayil BJ. Iron and Immunity: Immunological Consequences of Iron Deficiency and Overload. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* dezembro de 2010;58(6):407–15.
92. Cruz E, Melo G, Lacerda R, Almeida S, Porto G. The CD8⁺ T-lymphocyte profile as a modifier of iron overload in HFE hemochromatosis: An update of clinical and immunological data from 70 C282Y homozygous subjects. *Blood Cells Mol Dis.* julho de 2006;37(1):33–9.
93. Wang L, Harrington L, Trebicka E, Shi HN, Kagan JC, Hong CC, et al. Selective modulation of TLR4-activated inflammatory responses by altered iron homeostasis in mice. *J Clin Invest* [Internet]. 5 de outubro de 2009 [citado 25 de setembro de 2018]; Disponível em: <http://www.jci.org/articles/view/39939>
94. Reuben A, Phénix M, Santos MM, Lapointe R. The WT hemochromatosis protein HFE inhibits CD8⁺ T-lymphocyte activation. *Eur J Immunol.* junho de 2014;44(6):1604–14.
95. Maia ML, Pereira CS, Melo G, Pinheiro I, Exley MA, Porto G, et al. Invariant Natural Killer T Cells are Reduced in Hereditary Hemochromatosis Patients. *J Clin Immunol.* janeiro de 2015;35(1):68–74.
96. Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. *Arch Intern Med.* outubro de 1983;143(10):1890–3.
97. Perdrup A, Poulsen H. HEMOCHROMATOSIS AND VITILIGO. *Arch Dermatol.* julho de 1964;90:34–7.
98. Aigner E, Schmid I, Osterreicher CH, Zwerina J, Schett G, Strasser M, et al. Contribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to the diagnosis of arthropathy in haemochromatosis. *Ann Rheum Dis.* setembro de 2007;66(9):1249–51.

99. Wernicke D, Seipelt E, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Manifestation of rheumatoid arthritis in a patient with hereditary haemochromatosis. *Rheumatol Int.* agosto de 2006;26(10):939–41.
100. Schedel J, Wimmer A, Friedrich A, Buttner R, Scholmerich J, Muller-Ladner U. Unusual co-occurrence of Heberden's and Bouchard's osteoarthritis, rheumatoid arthritis and haemochromatosis. *Rheumatol Oxf Engl.* setembro de 2003;42(9):1109–11.
101. Zubizarreta E, Zapata E, Castiella A. Celiac disease and hemochromatosis: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* junho de 2008;20(6):589.
102. Turcu A, Leveque L, Bielefeld P, Besancenot J-F, Hillon P. Adult celiac disease and hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* dezembro de 2000;95(12):3661–2.
103. Morris WE. Hemochromatosis and celiac sprue. Case report. *J Fla Med Assoc.* abril de 1993;80(4):243–5.
104. Geier A, Gartung C, Theurl I, Weiss G, Lammert F, Dietrich C-G, et al. Occult celiac disease prevents penetrance of hemochromatosis. *World J Gastroenterol.* 7 de junho de 2005;11(21):3323–6.
105. Heneghan MA, Feeley KM, Stevens FM, Little MP, McCarthy CF. Precipitation of iron overload and hereditary hemochromatosis after successful treatment of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* janeiro de 2000;95(1):298–300.
106. Ludvigsson JF, Murray JA, Adams PC, Elmgren M. Does hemochromatosis predispose to celiac disease? A study of 29,096 celiac disease patients. *Scand J Gastroenterol.* fevereiro de 2013;48(2):176–82.
107. An IC, Tiwari AK, Ameda S, Laird-Fick HS. Autoimmune hepatitis: diagnostic dilemma in the setting of suspected iron overload. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013;2013:872987.
108. Ponsioen CY, Stokkers PC, vd Horst AR, Tytgat GN, van Deventer SJ. A patient with hereditary hemochromatosis, ulcerative colitis, and primary sclerosing cholangitis: genetic aspects. *Eur J Intern Med.* dezembro de 2001;12(6):518–21.
109. Attout H, Guez S, Sériès C. Hémochromatose génétique et anémie de Biermer. *Rev Médecine Interne.* 1º de outubro de 2004;25(10):759–61.
110. Bonafoux B, Henry L, Delfour C, Arnaud A, Brun S, Mercier E, et al. Association of familial pernicious anaemia and hereditary haemochromatosis. *Acta Haematol.* 2008;119(1):12–4.
111. Friedland ML, Schaefer P. Hemochromatosis, thrombocytopenic purpura, and multiple endocrine disturbances. An unusual association of uncommon disorders is reported. *R I Med J.* setembro de 1980;63(9):342–4.

112. Siddoo JK. Acquired hemolytic anemia associated with hemochromatosis. *AMA Arch Intern Med.* junho de 1954;93(6):977–81.
113. van Deuren M, Kroot JJC, Swinkels DW. Time-course analysis of serum hepcidin, iron and cytokines in a C282Y homozygous patient with Schnitzler's syndrome treated with IL-1 receptor antagonist. *Haematologica.* setembro de 2009;94(9):1297–300.
114. Bowlus CL. The role of iron in T cell development and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* março de 2003;2(2):73–8.
115. Blackwell JM, Searle S, Mohamed H, White JK. Divalent cation transport and susceptibility to infectious and autoimmune disease: continuation of the *Ity/Lsh/Bcg/Nramp1/Slc11a1* gene story. *Immunol Lett.* 22 de janeiro de 2003;85(2):197–203.
116. Blackwell JM, Goswami T, Evans CA, Sibthorpe D, Papo N, White JK, et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) and disease resistance. *Cell Microbiol.* dezembro de 2001;3(12):773–84.
117. Blackwell JM, Searle S, Goswami T, Miller EN. Understanding the multiple functions of *Nramp1*. *Microbes Infect.* março de 2000;2(3):317–21.
118. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. Cell damage and autoimmunity: A critical appraisal. *J Autoimmun.* fevereiro de 2008;30(1–2):5–11.
119. Poggiali E, Cassinerio E, Al E. An update on iron chelation therapy. *Blood Transfus* [Internet]. 2012 [citado 12 de julho de 2017]; Disponível em: <http://www.bloodtransfusion.it/articolo.aspx?idart=002415&idriv=79>
120. Sheth S. Iron chelation: an update. *Curr Opin Hematol.* maio de 2014;21(3):179–85.
121. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* novembro de 1995;41(10):1403–9.
122. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract.* julho de 2016;22(Supplement 3):1–203.
123. Lucas RE, Fonseca ALF, Dantas RO. Neck circumference can differentiate obese from non-obese individuals. *Med Express* [Internet]. 2016 [citado 9 de agosto de 2018];3(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/MedicalExpress.2016.04.03>

124. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. janeiro de 2017;40(Supplement 1):S11–24.
125. Pedroso B, Pilatti LA, Gutierrez GL, Picinin CT. Cálculo dos escores e estatística descritiva do WHOQOL-bref através do Microsoft Excel. *Rev Bras Qual Vida* [Internet]. 1º de julho de 2010 [citado 11 de agosto de 2018];2(1). Disponível em: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rbqv/article/view/687>
126. Bani-Issa W. Evaluation of the health-related quality of life of Emirati people with diabetes: integration of sociodemographic and disease-related variables. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. novembro de 2011;17(11):825–30.
127. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. janeiro de 2017;40(Supplement 1):S48–56.
128. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Sergio Setsuo Maeda, Marcelo Cidade Batista, Marise Lazaretti-Castro, Leonardo de Souza Vasconcellos, Miguel Madeira, et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D – Atualização de 2018 [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www.bibliotecasbpc.org.br/pags/view.archive.php?ID=2158&PATH=pdf>
129. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA [Internet]. [citado 29 de setembro de 2018]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pnad/geral/pesquisa-basica>
130. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios : síntese de indicadores : 2015 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2016. 101 p. (Coleção Ibgeana). Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98887.pdf>
131. Mohamed M, Phillips J. Hereditary haemochromatosis. *BMJ*. 30 de junho de 2016;i3128.
132. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *The Lancet*. agosto de 2016;388(10045):706–16.
133. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Brasília, Ministério da Saúde. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil 2008-2009. 2010.
134. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 [Internet]. Brasília:

Ministério da Saúde; 2017. 160 p. Disponível em:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>

135. Abbas MA, Abraham D, Kushner JP, McClain DA. Anti-obesity and pro-diabetic effects of hemochromatosis: Prevalence of Obesity and Diabetes in HH. *Obesity*. outubro de 2014;22(10):2120–2.
136. Ellervik C, Tybjærg-Hansen A, Appleyard M, Ibsen H, Nordestgaard BG. Haemochromatosis genotype and iron overload: association with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Intern Med*. 1º de setembro de 2010;268(3):252–64.
137. Kim MK, Baek KH, Song K-H, Kang MI, Choi JH, Bae JC, et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. *Am J Hypertens*. abril de 2012;25(4):492–7.
138. Choi B, Yeum K-J, Park S-J, Kim K-N, Joo N-S. Elevated serum ferritin and mercury concentrations are associated with hypertension; analysis of the fourth and fifth Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES IV-2, 3, 2008–2009 and V-1, 2010). *Environ Toxicol*. 1º de janeiro de 2015;30(1):101–8.
139. Lee D-H, Kang S-K, Choi W-J, Kwak KM, Kang D, Lee SH, et al. Association between serum ferritin and hypertension according to the working type in Korean men: the fifth Korean National Health and nutrition examination survey 2010-2012. *Ann Occup Environ Med*. 2018;30:40.
140. Ryoo J-H, Kim SY, Oh C-M, Park SK, Kim E, Park S-J, et al. The incidental relationship between serum ferritin levels and hypertension. *Int J Cardiol*. 15 de março de 2015;183:258–62.
141. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BAB, Nieman FHM, Noord PAH, Janssen MCH, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial: ERYTHROCYTAPHERESIS IN HEMOCHROMATOSIS TREATMENT. *Transfusion (Paris)*. janeiro de 2016;56(1):261–70.
142. Rombout-Sestrienkova E, Koek GH, Neslo R, van Kraaij M, Menheere PP, Masclee A, et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy: Iron Parameters During Erythrocytapheresis. *J Clin Apheresis*. dezembro de 2016;31(6):564–70.
143. Rombout-Sestrienkova E, van Noord PAH, van Deursen CTBM, Sybesma BJPH, Nillesen-Meertens AEL, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis – A pilot study. *Transfus Apher Sci*. junho de 2007;36(3):261–7.
144. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FHM, Essers BAB, van Noord PAH, Janssen MCH, van Deursen CTBM, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial

treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial: ERYTHROCYTAPHERESIS IN HEMOCHROMATOSIS TREATMENT. *Transfusion* (Paris). março de 2012;52(3):470–7.

145. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with β -thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*. junho de 2009;82(6):458–65.

146. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 28 de julho de 2011;118(4):884–93.

147. Stumpf JL. Deferasirox. *Am J Health Syst Pharm*. 15 de março de 2007;64(6):606–16.

148. Pontes AAN, Adan LF, Costa ADM, Benício AVL, Silva CRA, Morais RM, et al. Prevalência de Doenças da Tireóide em Uma Comunidade do Nordeste Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. outubro de 2002;46(5):544–9.

149. Carvalho, GA. Tireóide, Doenças da: Utilização dos Testes Diagnósticos. *Projeto Diretrizes*. 30 de agosto de 2004;16.

150. Furlanetto TW, Peccin S, Schneider MA de O, Zimmer A dos S, Reis PS dos, Genro SK, et al. Prevalência de nódulos de tireóide detectados por ecografia em mulheres após os 40 anos. *Rev Assoc Médica Bras*. outubro de 2000;46(4):331–4.

151. PINHEIRO, Marcelo M; CICONELLI, Rozana M; JACQUES, Natielen de O; *et al*. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 2, p. 113–120, 2010.

152. Martini LA, Moura EC de, Santos LC dos, Malta DC, Pinheiro M de M. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública*. novembro de 2009;43(suppl 2):107–16.

153. Almeida-Brasil CC, Silveira MR, Silva KR, Lima MG, Faria CDC de M, Cardoso CL, et al. Qualidade de vida e características associadas: aplicação do WHOQOL-BREF no contexto da Atenção Primária à Saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*. maio de 2017;22(5):1705–16.

154. Silva PAB, Soares SM, Santos JFG, Silva LB. Cut-off point for WHOQOL-bref as a measure of quality of life of older adults. *Rev Saúde Pública*. junho de 2014;48(3):390–7.

9. ANEXOS E APÊNDICES

Apêndice A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Em 2 vias, assinado por cada participante voluntário(a) da pesquisa e pelo responsável)

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: Prevalência de alterações endocrinológicas e de autoanticorpos dirigidos contra glândulas em pacientes com Síndrome de Sobrecarga de Ferro.

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

Você está sendo convidado(a) a participar dessa pesquisa por possuir níveis aumentados de ferro no seu organismo. O ferro em excesso pode se acumular em alguns órgãos, como as glândulas, órgãos responsáveis pela produção de hormônios com várias funções no corpo. Por esse motivo gostaríamos de ver o funcionamento dessas glândulas em pessoas com excesso de ferro. Estudaremos também se existem alterações nas suas células de defesa que possam levar a produção de substâncias (anticorpos) que possam prejudicar você.

O estudo funcionará da seguinte forma:

- Durante o momento da consulta, se você concordar em participar dessa pesquisa, serão perguntados alguns aspectos da sua vida (nome, idade, história de doenças na família...) e aspectos relacionados à sua saúde (presença de doenças, tempo de diagnóstico...);
- Durante o momento da retirada de sangue, duas amostras de sangue (aproximadamente 10 mL) serão enviadas para o laboratório. Como utilizaremos o mesmo momento da coleta de sangue que já seria realizada pela sua doença não serão necessárias outras picadas.
- Além da coleta de sangue, você também realizará um exame chamado ultrassonografia de tireóide, um órgão localizado no pescoço. Você será encaminhado à Clínica Radius para a realização desse exame. A ultrassonografia é um exame que não causa dor, não apresenta radiação, nem será necessária nenhuma picada ou injeção de qualquer tipo de medicamento.

RISCOS E BENEFÍCIOS:

Você realizará a coleta de sangue através de punção de uma veia de seu braço, o que poderá levar a um leve desconforto no local de colocação da agulha. A coleta será realizada por profissional qualificado e todo material usado será descartável. Os riscos relacionados à punção são mínimos podendo ocorrer dor leve e formação de mancha roxa no local por pequena saída de sangue.

Como essa punção será no momento da coleta de sangue que você já faria para tratamento ou controle de rotina da sua doença, não serão necessárias outras punções, minimizando qualquer risco ou desconforto.

A ultrassonografia de tireóide é um exame que não causa dor, não apresenta radiação, nem será necessária nenhuma picada ou injeção de qualquer tipo de medicamento, sendo totalmente livre de riscos.

Os benefícios dessa pesquisa para você são a possibilidade de descoberta de alguma alteração nos seus níveis de hormônios, possibilitando iniciar algum tratamento.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Caso algum dos resultados dos seus exames esteja alterado você pode ser chamado para realizar alguns exames adicionais ou acompanhamento médico pelos responsáveis pela pesquisa.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

Os dados coletados durante a pesquisa serão utilizados somente para fins deste estudo. Seus dados clínicos e resultados obtidos com este projeto serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos e reuniões científicas, sendo mantido sigilo quanto a sua identidade. A qualquer momento você poderá ter acesso aos resultados encontrados na pesquisa. Suas dúvidas quanto a sua doença e a pesquisa serão respondidas.

Caso você não queira participar ou queira desistir durante a pesquisa, não haverá nenhum problema e o seu acompanhamento e tratamento continuará da mesma forma, sem prejuízo ao seu cuidado. Você não terá nenhum gasto financeiro com essa pesquisa, tendo garantido o sigilo dos dados pessoais utilizados.

Uma cópia deste documento será arquivada e outra será fornecida a você.

DÚVIDAS

Em caso de dúvida ou alguma consideração sobre a pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará – Rua Coronel Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8338 – E-mail: comepe@ufc.br

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE

Eu, _____ fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e mudar minha decisão se assim o desejar. O pesquisador _____ certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei contatar um dos pesquisadores nos telefones abaixo. Caso necessário o pesquisador poderá me contatar através do telefone (____) _____ ou do endereço eletrônico (e-mail) _____.

Responsáveis pela pesquisa

- **Dr. Tadeu Gonçalves de Lima (Pesquisador) CRM 11419**
 - Universidade Federal do Ceará
 - Hospital Universitário Walter Cantídio
 - Telefones p/contato: (85) 98791-1858 – (85) 99719-4581
 - Endereço eletrônico: tglimaguard-pesquisa@yahoo.com.br
- **Dr. Ana Rosa Pinto Quidute (Pesquisadora) CRM 7116**
 - Universidade Federal do Ceará
 - Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio
 - Telefone: (85) 3366-8165.

Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos - NPDM

R. Cel. Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo
Fortaleza, Ceará, Brasil
CEP: 60430-275

Em caso de dúvida ou alguma consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará – Rua Coronel Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8338 – E-mail: comepe@ufc.br

Dessa forma, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, _____ de _____ de 20 _____

Assinatura ou impressão datiloscópica do (a) voluntário (a) e rubricar as demais folhas	Nome e Assinatura do(s) responsável(eis) pelo estudo (Rubricar as demais páginas)

Apêndice B – Formulário Clínico-Epidemiológico**Prevalência de alterações endocrinológicas e de autoanticorpos dirigidos contra glândulas em pacientes com Síndrome de Sobrecarga de Ferro****-COLETA DE DADOS-**

Tadeu Gonçalves de Lima

- 2017 -

Paciente nº: _____ Data de
Coleta: ____ / ____ / _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de Inclusão (Todos devem estar marcados)

- >18 anos
- Sobrecarga de Ferro
 - IST > 45% (♀); > 50% (♂), OU
 - Ferritina > 200 mg/dl (♀); > 300 mg/dl (♂), OU
 - Presença de mutações

Critérios de Exclusão (Nenhum pode estar marcado)

- Quimioterapia
- Corticoterapia
- Radioterapia de cabeça e tronco
- Gravidez ou Puerpério
- Hepatopatia grave (Child C)
- Cardiopatia grave (NYHA 3 ou 4)
- Diagnóstico prévio de doença autoimune em pacientes com sobrecarga secundária



FORMULÁRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

Amostra n°: _____

Data de

Coleta: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Nome: _____

Nascimento: ____/____/____

Sexo: Masculino Feminino

Etnia: _____

Naturalidade: _____

Procedência: _____

Ocupação:

Telefone de contato: _____ E-

mail: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso (kg):

Altura (m):

Circunferência Abdominal (cm):

Circunferência Cervical (cm):

Pressão Arterial (mmHg): _____

FATORES DE RISCO

Tabagismo: Não Sim, parei há: _____ Sim, atual

Idade de início: _____ anos N° de maços/dia: _____ Carga

Tabágica: _____ maços.ano

Etilismo: Não Sim, parei há: _____ Sim, atual

Idade de início: _____ anos Tipo de bebida:

Quantidade aproximada por semana:

Atividade Física: Não Sim, Tipo de
atividade: _____

Frequência semanal: _____ x/sem Tempo
médio: _____ min

HISTÓRIA PESSOAL

Doença de Base: Hemocromatose Familiar (Genótipo: _____)

Outra: _____

Diagnóstico da Doença de Base (Mês/Ano): _____/_____

Diagnóstico da Sobrecarga de Ferro (Mês/Ano): _____/_____

Tratamento: Não Sim, Flebotomia Sim, Quelante _____

Início (Mês/Ano): _____/_____

Medicamentos em uso

Você possui alterações em alguns dos seguintes órgãos?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Articulações (Artrite) | <input type="checkbox"/> Fígado (Hepatite, Cirrose) |
| <input type="checkbox"/> Coração (Insuficiência Cardíaca) | <input type="checkbox"/> Pâncreas (Diabetes) |
| <input type="checkbox"/> Ossos (Osteopenia/Osteoporose) | <input type="checkbox"/> Tireóide (Hipotireoidismo) |
| <input type="checkbox"/> Gônadas (Alterações sexuais) | <input type="checkbox"/> Hipófise |

Você tem o diagnóstico de alguma doença autoimune?

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Lupus | <input type="checkbox"/> Artrite Reumatóide |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Tipo 1 | <input type="checkbox"/> Hipotireoidismo | <input type="checkbox"/> Hepatite autoimune |
| <input type="checkbox"/> Outra: _____ | | |

Você já apresentou alguma fratura?

- | | |
|------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim, Data aproximada: |
|------------------------------|--|

Tipo de Fratura:

HISTÓRIA FAMILIAR**Você sabe de algum familiar com alterações em alguns dos seguintes órgãos?**

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Articulações (Artrite)
_____ | <input type="checkbox"/> Fígado (Hepatite, Cirrose)
_____ |
| <input type="checkbox"/> Coração (Insuficiência Cardíaca)
_____ | <input type="checkbox"/> Pâncreas (Diabetes)
_____ |
| <input type="checkbox"/> Ossos (Osteopenia/Osteoporose)
_____ | <input type="checkbox"/> Tireóide (Hipotireoidismo)
_____ |

Gônadas (Alterações sexuais)

Hipófise

Algum familiar tem o diagnóstico de alguma doença autoimune?

Lupus _____

Artrite Reumatóide

Diabetes Tipo 1 _____

Hipotireoidismo _____

Outra: _____

Hepatite

autoimune _____

Não

Pacientes incluídos na pesquisa								
N° do paciente	Sx	Id	Doença de base	Endocrinopatias			DO	Autoanticorpos
				Disglicemia	Tireóide	Hipogonadismo		
1	F	53	Aplasia de medula óssea	Intolerância à glicose	Normal	Não	Osteopenia	Anti-TG
2	F	47	Talassemia intermedia	Não	Hipotireoidismo	Não	Normal	Não
3	F	64	Talassemia intermedia	Não	Normal	Hipogonadotrófico	Osteoporose	Anti-TG
4	F	41	Aplasia de medula óssea	Intolerância à glicose	Normal	Hipogonadotrófico	Não realizou	Não
5	M	74	HH	<i>Diabetes mellitus</i>	Normal	Hipogonadotrófico	Osteopenia	Não
6	M	84	Aplasia de medula óssea	Não	Normal	Não	Osteoporose	Não
7	F	25	HPN	Não	Normal	Não	Normal	Não
8	F	62	Anemia falciforme	Não	Normal	Hipergonadotrófico	Não realizou	Anti-TG
9	F	53	Anemia falciforme	Não	Normal	Hipergonadotrófico	Não realizou	Anti-TG
10	F	35	Talassemia intermedia	Não	Normal	Hipogonadotrófico	Osteoporose	Anti-TG
11	F	68	HH	Não	Normal	Hipergonadotrófico	Osteopenia	Não
12	F	63	HPN	Não	Normal	Não	Não realizou	Não
13	F	32	Aplasia de medula óssea	Não	Hipertireoidismo	Não	Osteopenia	Anti-TG, anti-TPO

Apêndice C – Endocrinopatias, DMO e autoanticorpos observados na pesquisa

Pacientes incluídos na pesquisa (cont.)								
Nº do paciente	Sx	Id	Doença de base	Endocrinopatias			DO	Autoanticorpos
				Disglicemia	Tireóide	Hipogonadismo		
14	M	41	HH	<i>Diabetes mellitus</i>	Normal	Não	Não realizou	Não
15	M	31	Mielofibrose primária	Não	Normal	Não	Normal	Não
16	M	53	Anemia falciforme	<i>Diabetes mellitus</i>	Hipotireoidismo	Não	Osteopenia	FAN +, Anti-TPO, anti-TG
17	F	45	HH	Não	Normal	Não	Normal	Não
18	F	39	Anemia falciforme	Não	Normal	Não	Osteopenia	Não
19	F	47	HPN	Não	Normal	Não	Osteoporose	Não
20	M	73	HH	Não	Normal	Não	Osteoporose	Anti-TG
21	M	72	HH	<i>Diabetes mellitus</i>	Hipotireoidismo	Não	Osteoporose	Não
22	F	57	HH	<i>Diabetes mellitus</i>	Normal	Hipergonadotrófico	Osteopenia	Anti-TG, anti-TPO
23	F	20	Anemia falciforme	Não	Normal	Não	Normal	Anti-TG
24	M	63	HH	Não	Normal	Não	Osteopenia	Anti-TG
25	M	32	HH	Não	Normal	Não	Normal	Não

Siglas: Nº: número, Sx: Sexo, Id: Idade, DO: Densitometria óssea, HH: Hemocromatose hereditária, FAN: Fator antinuclear, +: positivo, Anti-TPO: Antitireoperoxidase, Anti-TG: Antitireoglobulina, HPN: Hemoglobinúria paroxística noturna
Fonte: Próprio autor

Anexo A – Escala de Qualidade de Vida WHOQoL-Bref



Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida

The World Health Organization Quality of Life - WHOQOL-bref

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada.

Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida. Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5

5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sente a respeito de vários aspectos de sua vida.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que freqüência** você sente ou experimenta certas coisas.

		nunca	Algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que freqüência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?

.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?

.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO.

Anexo B – Parecer Consubstanciado do CEP

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Prevalência de alterações endocrinológicas e de autoanticorpos dirigidos contra glândulas em pacientes com Síndrome de Sobrecarga de Ferro

Pesquisador: Tadeu Gonçalves de Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67181817.3.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.175.536

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa de Tadeu Gonçalves de Lima apresentado para a seleção do mestrado em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC). O Ferro é um elemento essencial ao metabolismo normal, mas seu potencial de danos faz com que condições que quebrem sua homeostase resultem em dano e prejuízo à função de diversos tecidos. Dois dos sistemas prejudicado com a sobrecarga de ferro são o sistema endocrinológico e o imunológico e uma manifestação que vem sendo observada é a quebra da autotolerância, resultando em autoimunidade. Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal em que se avaliará a prevalência de disfunções endocrinológicas e de autoanticorpos na população acometida por sobrecarga de Ferro. A pesquisa se realizará no HEMOCE e no HUWC, os dois serviços que apresentam programas de quelação de ferro para adultos, com uso de Deferasirox (Exjade®), atualmente existem 30 pacientes em uso dessas drogas. (contato prévio com o serviço de Hemoterapia do Hemoce, responsável pelas flebotomias em pacientes com Hemocromatose Hereditária mostrou que existe aproximadamente 50 pacientes com esse diagnóstico sendo acompanhados). A população a ser estudada apresenta uma previsão inicial de 80 pacientes, número que pode aumentar com novos pacientes recebendo diagnóstico, estimando-se que possa chegar a até 100 participantes. Serão incluídos

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.175.536

adultos maiores de 18 anos que atendam aos critérios de sobrecarga de ferro e excluídos pacientes com histórico de doença neoplásica e que tenham feito uso de quimioterapia e os com diagnóstico de uma condição autoimune prévia ao início do regime transfusional para pacientes com sobrecarga de ferro secundário. Será colhida amostras de soro durante a rotina normal de exames dos pacientes ou durante a flebotomia terapêutica naqueles submetidos à este tipo de tratamento, visando minimizar o sofrimento dos pacientes com as coletas. Os participantes também serão encaminhados para a realização da ultrassonografia de tireoide em "uma clínica de apoio". O cronograma prevê início de coleta de dados no período de junho de 2017 a maio de 2018 e conclusão do estudo em outubro de 2018. O orçamento é de R\$ 52.000,00, dos quais R\$ 51.700,00 se destina a serviços de terceiros.

O orçamento foi alterado para R\$ 70.900,00, sendo: Laboratório CAC - exames de sangue Clínica Radius exams de imagem Densitometria Ossea

54.100,00 16.500,00

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar disfunção da função endócrina através de testes funcionais e disfunção imunológica de quebra de autotolerância em pacientes com sobrecarga de ferro, demonstrada através da presença de autoanticorpos dirigidos a glândulas endócrinas.

Objetivos específicos:

- Avaliar a prevalência de autoanticorpos, demonstrados através da pesquisa de Fator Anti-Nuclear (FAN) em pacientes com Sobrecarga de Ferro;
- Avaliar a prevalência de autoanticorpos dirigidos contra a tireoide, como demonstrado pela pesquisa de anticorpos antitireoglobulina e antitireoperoxidase (Anti-TPO) em pacientes com Sobrecarga de Ferro;
- Apreciar a prevalência de autoanticorpos dirigidos contra o pâncreas, como demonstrado pela pesquisa de anticorpos anti-ilhota em pacientes com Sobrecarga de Ferro;
- Estimar se existem diferenças na prevalência de autoanticorpos gerais, como demonstrado pela presença de FAN, e autoanticorpos dirigidos a órgãos em que acontece depósito de ferro (pâncreas e tireoide);
- Comparar a presença de autoanticorpos entre pacientes com Hemocromatose Hereditária e

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.175.536

Sobrecarga de Ferro secundária a múltiplas transfusões;

- Avaliar a presença de autoanticorpos entre pacientes com Sobrecarga de Ferro em uso de Terapia quelante com Deferasirox (Exjade®) e aqueles que não fazem uso de terapia quelante;
- Avaliar a prevalência de disfunção tireoidina, como demonstrado pela avaliação hormonal de níveis séricos de TSH e T4 livre, bem como por alterações estruturais, demonstradas através da ultrassonografia de tireóide;
- Avaliar a prevalência de disfunção pancreática, como demonstrado pela avaliação dos níveis séricos de Hemoglobina Glicada (HbA1c);
- Avaliar a prevalência de disfunção gonadal, como demonstrado pela avaliação hormonal de níveis séricos de Testosterona em homens e Estradiol em mulheres, bem como pelos níveis séricos de FSH e LH.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador assim os coloca:

Riscos e Benefícios

Como a amostra de sangue será realizada no mesmo momento da coleta de sangue rotineira necessária para o tratamento ou acompanhamento da doença, não existem riscos adicionais para os participantes da pesquisa. Não serão necessárias punções adicionais, minimizando qualquer risco ou desconforto. Os riscos relacionados a punção venosa são mínimos podendo ocorrer dor leve e hematomas no local da punção. A ultrassonografia de tireóide é um exame indolor, não invasivo, em que não há exposição a radiações ionizantes, também não resultando em riscos adicionais para os participantes. A densitometria óssea também é um exame indolor, não invasivo, em que não haverá exposição a contrastes radiológicos; haverá exposição à mínima quantidade de radiação ionizante (100 vezes menor que a de uma radiografia de tórax). O benefício individual para os participantes da pesquisa será o possível diagnóstico precoce de uma doença em estágio inicial, facilitando o tratamento, sendo superior ao risco para os pacientes com síndrome de sobrecarga de ferro e o justifica.

O que se encontra adequado para o projeto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.175.536

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos foram apresentados e estão adequados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo atendido ao que foi solicitado por este CEP, o protocolo se encontra adequado, do ponto de vista ético, podendo ser iniciado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador devera apresentar relatórios parciais (semestrais) e final (apos o termino do estudo).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_862316.pdf	22/06/2017 14:59:19		Aceite
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_concordancia_pesquisadores.pdf	22/06/2017 14:56:40	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_para_uso_de_Dados.pdf	22/06/2017 14:55:11	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Outros	Lattes_FernandaLunaNeriBenevides.pdf	22/06/2017 11:32:11	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Outros	Lattes_AndreRodriguesFacanhaBarreto.pdf	22/06/2017 11:31:52	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Outros	Lattes_ClaudiaCiarliniMartins.pdf	22/06/2017 11:31:35	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Outros	Lattes_HerivaldoFerreiradaSilva.pdf	22/06/2017 11:31:13	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Outros	Lattes_EvelineGadelhaPereiraFontenele.pdf	22/06/2017 11:30:50	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Brochura Pesquisa	ProjetoFinal.docx	22/06/2017 11:30:29	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Outros	Lattes_AnaRosaPintoQuidute.pdf	22/06/2017 11:29:17	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Outros	Lattes_TadeuGoncalvesdeLima.pdf	22/06/2017 11:28:35	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_RADIUS.pdf	22/06/2017 11:13:06	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceite
Declaração de	Concordancia_Radiologia_Huwc.pdf	22/06/2017	Tadeu Gonçalves	Aceite

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.175.536

Instituição e Infraestrutura	Concordancia_Radiologia_Huwc.pdf	11:11:53	de Lima	Aceit
Orçamento	OrcamentoDetalhado.pdf	22/06/2017 11:10:21	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompleto.pdf	22/06/2017 11:10:07	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	22/06/2017 11:09:00	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/03/2017 14:43:16	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
Outros	CEP.pdf	05/02/2017 20:51:53	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
Outros	Formulario.pdf	05/02/2017 20:49:50	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoServico.pdf	05/02/2017 20:46:13	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
Outros	FielDepositario.pdf	05/02/2017 20:45:12	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit
Cronograma	Cronograma.pdf	05/02/2017 20:30:20	Tadeu Gonçalves de Lima	Aceit

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 17 de Julho de 2017

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Anexo C – Carta de aceite do artigo “Treatment of Iron Overload syndrome: a general review” submetido à Revista da Associação Médica Brasileira

Revista da Associação Médica Brasileira

Decision Letter (RAMB-2018-0731)

From: editor@amb.org.br
To: goncalves.tadeu@gmail.com
CC:
Subject: Revista da Associação Médica Brasileira - Decision on Manuscript ID RAMB-2018-0731
Body: 31-Mar-2019

Dear Dr. de Lima:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "TREATMENT OF IRON OVERLOAD SYNDROME: A GENERAL REVIEW." in its current form for publication in the Revista da Associação Médica Brasileira. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista da Associação Médica Brasileira, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. Carlos Serrano Jr
Editor-in-Chief, Revista da Associação Médica Brasileira
editor@amb.org.br

Date Sent: 31-Mar-2019

 Close Window

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2019. All Rights Reserved.