Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Murilo Matos Daflon Moura

Avaliação do manejo diagnóstico de pacientes com hiperferritinemia no Hospital de Clínicas da UFTM

Uberaba
2025

Murilo Matos Daflon Moura

Avaliação do manejo diagnóstico de pacientes com hiperferritinemia no Hospital de Clínicas da UFTM

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Helio Moraes de Souza
Coorientadora: Fernanda Bernadelli De Vito

Uberaba
2025

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

M888a

Moura, Murilo Matos Daflon
Avaliação do manejo diagnóstico de pacientes com hiperferritinemia no Hospital de Clínicas da UFTM / Murilo Matos Daflon Moura. -- 2025.
87 f.: il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2023
Orientador: Prof. Dr. Hélio Moraes de Souza
Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Bernadelli De Vito

1. Hematologia. 2. Hiperferritinemia. 3. Hemocromatose. 4. Síndrome metabólica. I. Souza, Hélio Moraes de. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.15

Júlio Ferreira Gomes - Bibliotecário CRB-6/3227

MURILO MATOS DAFLON MOURA

AVALIAÇÃO DO MANEJO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM HIPERFERRITINEMIA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFTM

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração "Ciências da Saúde" (Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Diagnósticos E Terapêuticos Das Doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 24 de setembro de 2025

Banca Examinadora:

Dr. Helio Moraes de Souza – Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Geisa Perez Medina Gomide
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Flávio Augusto Naoum
Instituto Naoum de Hematologia

Documento assinado eletronicamente por **HELIO MORAES DE SOUZA**, **Técnico-Administrativo em Educação**, em 01/10/2025, às 11:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **GEISA PEREZ MEDINA GOMIDE**, **Professor do Magistério Superior**, em 01/10/2025, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **FLAVIO AUGUSTO NAOUM**, **Usuário Externo**, em 08/10/2025, às 17:17, conforme

horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1612414** e o código CRC **59205682**.

Dedico a Deus, fonte de minha força; aos meus pais, meus modelos de vida e a meu cônjuge, meu amor e minha família.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter-me sustentado e impelido rumo na realização deste sonho acadêmico. A Deus, toda honra e glória!

Expresso minha sincera gratidão ao meu cônjuge, pelo apoio constante ao longo desta trajetória, pela compreensão diante das minhas ausências durante o período de estudos e, por ser, para mim, um exemplo de dedicação acadêmica.

À minha família, pelo incentivo e apoio permanentes em minha vida profissional, acadêmica e pessoal. Vocês foram responsáveis por plantar a semente de uma árvore que, mais uma vez, frutifica em conhecimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hélio Moraes de Souza, apresento o meu profundo agradecimento pela honrosa oportunidade de ter sido seu orientado e pelos grandiosos ensinamentos médicos, acadêmicos e sobre a vida. Serei eternamente grato.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Fernanda Bernadelli De Vitto, agradeço pela sensibilidade, pela escuta, direcionamento assertivo e por sempre me recordar da minha capacidade de cumprir com esta missão.

À colaboradora desta pesquisa, Dra. Anna Cecília Dias Maciel Carneiro, expresso os meus agradecimentos pelo compartilhamento do seu grandioso conhecimento, que foi luz para os meus passos.

Aos acadêmicos e futuros médicos, Natália Nogueira Portes da Silva e Thiago Nogueira Pareja, agradeço o valioso apoio dispensado a este projeto.

A todos os integrantes do Laboratório de Ensino e Pesquisas Hematológicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, em especial à Dra. Sarah Tanaka, agradeço a contribuição para esta pesquisa.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Introdução: A dosagem da ferritina é um teste laboratorial muito empregado na prática clínica atual. Conhecida por sua capacidade de triagem indireta dos estoques de ferro, o seu aumento é também observado em diversas condições orgânicas, o que representa um grande desafio no diagnóstico e no manejo correto dos pacientes com essa condição. A maioria dos casos de hiperferritinemia se relaciona à ausência de sobrecarga de ferro (Síndrome metabólica, etilismo, hepatopatias etc.), enquanto a minoria se relaciona à sobrecarga de ferro (hemocromatose hereditária, intoxicação exógena por ferro etc.). **Objetivos:** Analisar o motivo de encaminhamento, a investigação e diagnósticos de pacientes com hiperferritinemia avaliados no ambulatório de hematologia do HC da UFTM. **Metodologia:** Trata-se de um estudo primário, analítico observacional, retrospectivo, desenvolvido por meio da avaliação de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de intervenção. **Resultados:** Foram avaliados 159 pacientes, maioria homens brancos de baixa escolaridade e procedentes de Uberaba – MG. A Atenção Básica em saúde, Endocrinologia e Metabologia, Cardiologia e Gastroenterologia foram as especialidades encaminhadoras mais prevalentes. A hiperferritinemia isolada foi a maior causa de encaminhamento. O período Pré-ambulatorial, anterior à admissão do paciente ao ambulatório do HC da UFTM, cursou com níveis mais altos de ferritina em comparação com o período Ambulatorial, após admissão dos pacientes ao HC da UFTM. A maioria dos pacientes avaliados possuíam índice de saturação de transferrina $\leq$ 45%. A avaliação da mutação do gene *HFE* foi realizada em 45,2% dos pacientes, sendo expressiva a porcentagem dos pacientes estudados sem indicação clínica formal. Quase 60% dos pacientes tiveram acesso à ultrassonografia abdominal, sendo a maioria classificada com esteatose hepática. Menos de 3,0% da população conseguiu realizar a avaliação de sobrecarga de ferro hepática, seja via ressonância magnética ou via biópsia hepática. Foram identificados os métodos e diagnósticos etiológicos fornecidos pela equipe médica assistente daquele ambulatório e realizada a comparação dos métodos e diagnósticos identificados pela equipe de pesquisadores desse estudo, após avaliação dos dados contidos em cada prontuário médico. A equipe médica assistente tendeu a fazer mais diagnósticos de hemocromatose hereditária em casos de hiperferritinemia com excesso de ferro, sendo a maior parte deles por referente a genótipos de baixo potencial de acúmulo de ferro. A síndrome metabólica foi a mais prevalente em ambos os grupos, sendo que aqueles feitos pela equipe médica assistente correspondem a 34% de diagnósticos presumidos. **Conclusão:** A investigação de hiperferritinemia demonstra-se um desafio devido aos múltiplos diagnósticos diferenciais, baixa adesão a protocolos clínicos de investigação devido à escassez de diretrizes clínicas moldadas às características da população brasileira e às peculiaridades de seu sistema de saúde do país.

Palavras-chave: Hiperferritinemia, Hemocromatose, Síndrome metabólica, Esteatose hepática, Álcool

ABSTRACT

Introduction: Ferritin measurement is a laboratory test widely used in current clinical practice. Known for its ability to indirectly screen iron stores, ferritin changes in various organic conditions, which represents a great challenge in the diagnosis and correct management of patients with this condition. Most cases are related to the absence of iron overload (metabolic syndrome, alcoholism, liver diseases, etc.), while the minority of the cases are due to iron overload (hereditary hemochromatosis, exogenous iron poisoning, etc.). **Objectives:** The aim of the study is to analyze the reason of referral, investigation and diagnosis of patients with hyperferritinemia evaluated at the hematology outpatient clinic from Hospital das Clínicas of UFTM. **Methodology:** It is a primary, analytical, observational, retrospective study developed through the evaluation of epidemiological, clinical, laboratory and intervention data. **Results:** A total of 159 patients were evaluated, most of them white men with low education and from Uberaba, Minas Gerais, Brazil. The primary health care, endocrinology, cardiology and gastroenterology were the most prevalent referral specialties. The pre-outpatient period, prior to the patient's admission to the outpatient clinic, had higher ferritin levels compared to the outpatient period, after the patients' admission to the outpatient clinic. Most of the patients evaluated had a transferrin saturation index $\leq$ 45%. The evaluation of the HFE mutation was performed in 45.2% of the patients, and the percentage of patients studied for HFE mutation without clinical indication was significant. Almost 60% of the patients had access to abdominal ultrasound, and most of those were classified as having moderate hepatic steatosis. Less than 3.0% of the population was able to perform the evaluation of hepatic iron overload, either via MRI or via liver biopsy. The methods and etiological diagnoses provided by the attending medical team of that outpatient clinic were identified, and a comparison was made among the methods and diagnoses identified by the research team of this study after evaluating the data contained in each medical record. Compared to the research group, the assistant medical group tended to make more diagnoses of hereditary hemochromatosis in cases of hyperferritinemia with iron excess, most of them by low potential iron accumulation genotypes. Metabolic syndrome was more prevalent in both groups, with those made by the assistant medical team accounting for 34% of presumed diagnoses of the syndrome. **Conclusion:** The investigation of hyperferritinemia is a challenge due to its plurality of differential diagnoses, scarcity of clinical guidelines molded to the characteristics of the Brazilian population and its health system peculiarities of the country's health system.

Keywords: Hyperferritinemia, Hemochromatosis, Metabolic syndrome, Fatty Liver, Alcohol.

LISTA DE SIGLAS

ADF: Acúmulo dismetabólico de ferro
AST: Aspartato aminotransferase:
ALT: Alanina aminotransferase
CH: Concentrado de hemácias
CT: Colesterol total
DMT1: Proteína transportadora de metal divalente 1, do inglês: *divalent metal transporter 1*
DM 2: Diabetes mellitus tipo 2
FA: Fosfatase alcalina
FAN: Fator antinúcleo
FR: Fator reumatoide
FPN1: Ferroportina tipo 1
GGT: Gama-glutamiltransferase
GJ: Glicemia de jejum
HAS: Hipertensão arterial sistêmica
Hb1Ac: Hemoglobina glicada
HDL: Lipoproteína de alta densidade, do inglês: *high-density lipoprotein*
HFE: regulador homeostático do ferro, do inglês: *homeostatic iron regulator*
HIV: Vírus da imunodeficiência humana, do inglês: *human immunodeficiency virus*
HH: Hemocromatose hereditária
HJV: Hemojuvelina
IMC: Índice de massa corporal
IST: Índice de saturação de transferrina
MASLD: Doença hepática esteatóticas associada à disfunção metabólica, do inglês: metabolic dysfuntion associated steatotic liver disease
PCR: Proteína C reativa
PNS: Pesquisa nacional de saúde do Brasil
RM: Ressonância magnética
RMQHFE: Ressonância magnética com quantificação hepática de ferro
SARS-CoV-2: Síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2, do inglês*: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*
SSFD: Síndrome de sobrecarga de ferro dismetabólica
SM: Síndrome metabólica
SUS: Sistema Único de Saúde
TFG: Taxa de filtração glomerular
TFR: Receptor de transferrina, do inglês: *transferrin receptor protein*
TG: Triglicerídeos
US: Ultrassonografia abdominal, do inglês*: abdominal ultrasound*
VHS: Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO ---------- 1

1.1 Revisão de literatura ---------- 2

1.1.2 Ferro e seu metabolismo ---------- 2

1.1.3 Ferritina ---------- 2

1.1.4 Causas de sobrecarga de ferro orgânico ---------- 3

1.1.5 Causas não associadas à sobrecarga de ferro orgânico ---------- 8

1.1.6 Diagnóstico etiológico de hiperferritinemia ---------- 9

1.1.7 Síndrome de sobrecarga de ferro dismetabólica ---------- 13

1.1.8 Manejo terapêutico dos pacientes com hiperferritinemia ---------- 15

1.2 Justificativa ---------- 16

1.3 Hipótese ---------- 17

2 OBJETIVOS ---------- 18

2.1 – Objetivo geral ---------- 18

2.2 – Objetivos específicos ----------18

3 MATERIAIS E MÉTODOS ---------- 19

4 RESULTADOS ---------- 21

5 DISCUSSÃO ---------- 33

6 CONCLUSÃO ---------- 40

7 REFERÊNCIAS ---------- 41

APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP

ANEXO B (1 e 2) – Algoritmo diagnóstico de hiperferritinemia traduzido e adaptado

ANEXO C – Artigo científico original

1. INTRODUÇÃO

A dosagem da ferritina é um teste laboratorial muito empregado na prática clínica atual. Classicamente conhecida por sua capacidade de predição indireta dos estoques de ferro, a ferritina também integra o grupo de proteínas que se alteram em diversas condições orgânicas (UEDA; TAKASAWA, 2017). A despeito das pesquisas em andamento sobre a integral função fisiológica dessa proteína, muitos médicos ainda associam a totalidade dos casos de hiperferritinemia à sobrecarga de ferro (MAHROUM *et al*., 2022).

Diferentes morbidades e hábitos de vida são capazes de elevar os níveis de ferritina, o que representa um grande desafio no diagnóstico e manejo correto dos pacientes com essa condição (SANDNES *et al.,* 2021). As causas de hiperferritinemia são classificadas em com presença ou ausência de sobrecarga de ferro, sendo estas responsáveis por cerca de 80% dos casos e aquelas por 20% (MAHROUM *et al*., 2022). A hemocromatose hereditária (HH), a eritropoiese ineficaz, a reposição exagerada de ferro e a transfusão repetida de concentrados de hemácias são as principais causas ligadas à sobrecarga de ferro, sendo a primeira relacionada à sobrecarga primária e as demais relacionadas à sobrecarga secundária (HSU *et. al*., 2022). A ingestão crônica de álcool, doenças hepáticas, síndrome metabólica, doenças inflamatórias e neoplasias são causas primordiais não relacionadas à sobrecarga de ferro (CASTIELLA *et al.*, 2020; LOMMAERT *et al.* 2023). O diagnóstico de hiperferritinemia relacionada à síndrome metabólica é crescente na atualidade (CULLIS *et al.,* 2018).

A hemocromatose hereditária é uma doença de baixa prevalência populacional no Brasil e é responsável por menos de 20% dos casos de hiperferritinemia (MAHROUM *et al.*, 2022), contudo, vem se tornando um importante objeto de estudo. Assim, diversas diretrizes e trabalhos foram publicados com o intuito de auxiliar no diagnóstico e manejo de pacientes com hiperferritinemia devido à hemocromatose hereditária, excluindo-se desses documentos as demais causas de hiperferritinemia (BACON *et al.*, 2011; KOWDLEY *et al.*, 2019; EASL, 2022). Autores diversos propuseram algoritmos de investigação não padronizados que empregam avaliações laboratoriais e por exames de imagem, além da anamnese e do exame físico (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al.,* 2018; LOMMAERT *et al*. 2023). A pesquisa da mutação do *HFE* é onerosa e sua solicitação deve ser realizada em casos específicos (CULLIS *et al*. 2018).

O diagnóstico de hiperferritinemia demanda abordagem específica dependendo da etiologia. Causas associadas à sobrecarga de ferro têm indicação de terapias para o seu controle, seja por flebotomias, eritrocitaférese ou pelo uso de quelantes de ferro (BACON *et al.*, 2011; KOWDLEY *et al.*, 2019).

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 Ferro e seu metabolismo

O ferro é um elemento essencial para o corpo humano uma vez que está relacionado a diversas funções metabólicas, sendo que cerca de 70% desse elemento está incorporado à hemoglobina para o carreamento do oxigênio pelas hemácias e o restante está ligado a proteínas de estoque intra e extracelulares (PLAYS; MÜLLER; RODRIGUEZ, 2021), bem como nos músculos, compondo a mioglobina (CORRENTI *et al*., 2022). A circulação excessiva de ferro livre é capaz de sofrer reações com agentes oxidantes e gerar lesões em estruturas celulares nobres (SANDNES *et al.*, 2021).

A cinética do ferro ocorre de forma controlada e regulada. Nas vilosidades duodenais, o ferro é absorvido em sua forma Fe^{2+} através da proteína transportadora de metal divalente1 (DMT-1), presente na membrana celular, que é regulada por um complexo composto pelas proteínas HFE, beta-2-microglobulina e receptor de transferrina (TFR). Com isso, a quantidade de ferro absorvida é regulada. O único mecanismo de saída do ferro do enterócito é através da enzima ferroportina, localizada na membrana basolateral da célula. Essa enzima funciona como receptor da hepcidina, hormônio de origem hepática que é essencial para a regulação da ação da ferroportina. O ferro pode ser transferido para a ferritina para armazenamento, através da conversão de Fe^{+2} em Fe^{+3} pela hefaestina, ou transportado pela transferrina para tecidos que empregarão esse elemento para seu uso biológico ou o estocar no ambiente intracelular através de sua incorporação à ferritina intracelular (HOLLAND; FERNANDES, 2016).

1.1.2 Ferritina

A mensuração da ferritina é um dos testes laboratoriais frequentemente solicitados na prática clínica devido à sua capacidade de, indiretamente, predizer os estoques de ferro orgânico. No entanto, esse marcador é passível de sofrer também influência de outras condições clínicas tanto agudas quanto crônicas, o que, consequentemente, exige grande atenção na interpretação desses resultados (SANDNES *et al.,* 2021). A ferritina é uma proteína intracelular capaz de estocar até 4.000 átomos de ferro e a sua transcrição sofre influência positiva da quantidade de ferro intracelular. Convencionalmente, o seu intervalo de referência varia de 30-300 mcg/L em homens e mulheres na menopausa e 15-200 mcg/L em mulheres na pré-menopausa. Condições como idade, gênero, peso, consumo de álcool e tabagismo podem também influenciar os níveis séricos de ferritina (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016).

De acordo com Sandnes *et al.* (2021), a hiperferritinemia é um achado laboratorial frequentemente identificado nas unidades primárias e secundárias de saúde. Tão embora os médicos manifestem um grande temor por sua relação com sobrecarga orgânica de ferro, como já referido, ela está presente em menos de 20% dos casos de hiperferritinemia. Muito além de funcionar como um estoque de ferro, a ferritina funciona também como uma proteína de fase aguda, tendo a sua produção estimulada via citocinas inflamatórias no contexto clínico de lesões orgânicas, trauma, doenças autoimunes, processos inflamatórios, metabólicos e neoplasias (MAHROUM *et al.,* 2022).

Diante desse contexto, a hiperferritinemia precisa ser avaliada com cautela para correta identificação de sua etiologia e a proposição de um tratamento adequado. De acordo com Cullis *et al.* (2018), em estudo realizado em parceria com a Sociedade Britânica de Hematologia, as causas de hiperferritinemia podem ser classificadas de acordo com a presença ou ausência de sobrecarga de ferro. As causas relacionadas ao excesso de ferro orgânico são representadas pelas seguintes morbidades: hemocromatose hereditária, reposição exagerada de ferro parenteral, aceruloplasminemia hereditária, doenças associadas a eritropoiese ineficaz, hemoglobinopatias, atransferrinemia, múltiplas transfusões sanguíneas, doença de Gaucher e porfiria cutânea tarda. Em contrapartida, as causas não relacionadas ao excesso de ferro orgânico são: neoplasias, doenças inflamatórias, hiperferritinemia hereditária, doenças autoimunes, doenças inflamatórias crônicas, consumo excessivo crônico de álcool, hepatopatias e distúrbios metabólicos, a exemplo da obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

1.1.3 Causas de sobrecarga de ferro orgânico

A HH é um grupo de condições clínicas que geram um distúrbio da homeostase do ferro devido à desregulação do eixo hepcidina-ferroportina o que promove o aumento tanto da absorção desse mineral pelo intestino, quanto a sua liberação pelos macrófagos do sistema retículo endotelial. Esse aumento da circulação de ferro se reflete objetivamente no aumento gradual do índice de saturação de transferrina (IST) e ferritina, levando ao progressivo acúmulo de ferro orgânico e causando danos, principalmente, ao fígado. (EASL, 2022).

As manifestações clínicas da HH guardam relação direta com o estágio da doença e são determinadas pelo grau de sobrecarga de ferro orgânico e lesões orgânicas. Estudos de triagem populacional mostraram que os estágios precoces da doença são assintomáticos. Os sintomas usualmente começam por volta da quarta ou quinta década de vida e incluem fadiga e dor articular em estágios iniciais. Em estágios avançados da doença, arritmias cardíacas e cardiopatias, diabetes, impotência sexual, lesões de pele e doenças do fígado podem ocorrer (EASL, 2022).

Esse grupo de doenças é gerado por mutações no gene *HFE* (gene regulador homeostático do ferro) ou a outros genes relacionados ao metabolismo do ferro (mutações não-*HFE*). A doença relacionada à mutação do *HFE* é autossômica recessiva, sendo causada pelas mutações C282Y e H63D do gene do *HFE*. Ela é mais prevalente em indivíduos caucasianos descendentes de povos celtas e do norte da Europa e baixa em indivíduos asiáticos e afrodescendentes (EASL, 2022). Os homens são mais afetados do que as mulheres, além da penetrância da doença ser maior com a idade, com manifestações clínicas iniciando por volta da 4ª-5ª década de vida, e a depender do genótipo mutante do *HFE* (FITZSIMONS *et al.*, 2018; ANDERSON; BARDOU-JACQUET, 2021; EASL, 2022).

As mutações não associadas ao *HFE* apresentam acometimento universal, independente da etnia e do sexo (BRISSOT *et al*., 2011).

Segundo os estudos de Anderson e Bardou-Jacquet (2021), a hemocromatose pode ser classificada em quatro categorias:

- Hemocromatose tipo I é a forma mais comum da doença, representando cerca de 80% dos casos de HH, e está associada a mutações no gene *HFE* (C282Y e H63D) que ocasionam sobrecarga orgânica de ferro por volta da quarta ou quinta década de vida;
- Hemocromatose tipo II está associada a mutação da Hemojuvelina (tipo IIA), gene HJV, ou mutação no gene da Hepcidina (tipo IIB), gene *HAMP*; ambas associadas a sobrecarga grave de ferro na infância;
- Hemocromatose tipo III relacionada à mutação do receptor de transferrina e apresenta início dos sintomas em faixa etária intermediária;
- Hemocromatose tipo IV pode estar associada ao transporte defectivo da ferroportina (tipo IVA) ou a resistência da ferroportina à Hepcidina (tipo IVB).

No quadro 1 estão apresentados os quatro grupos quanto ao tipo de mutação, níveis da hepcidina e respectivas características clínicas.

Quadro 1 - Hemocromatose hereditária: classificação, alterações moleculares relacionadas a cada tipo e subtipo, níveis de hepcidina e características clínicas dos diversos tipos da doença.

Desordem	Molécula	Hepcidina	Características clínicas
Tipo 1	HFE (Mutações C282Y, H63D)	Baixa	Forma mais comum Início tardio (4ª-5ª década de vida) Ferro sérico aumentado, IST aumentado Sobrecarga parenquimatosa de ferro, doença hepática, artropatia, hipogonadismo, diabetes, cardiomiopatia.
Tipo 2A	HJV	Muito baixa	Início precoce (infância) Sobrecarga parenquimatosa de ferro, doença cardíaca, cirrose hepática, hipogonadismo, diabetes e artropatia
Tipo 2B	HAMP	Muito baixa	
Tipo 3	TFR2	Baixa	Início em idade intermediária Sobrecarga parenquimatosa de ferro, doença hepática, artropatia, hipogonadismo, diabetes e hipogonadismo
Tipo 4A	FPN1 (Transporte defectivo pela ferroportina)	Baixa ou normal	Sobrecarga de ferro reticuloendotelial (fígado e baço) Ferro sérico aumentado, mas IST baixo Artralgia, fadiga
Tipo 4B	FPN1 (Resistência da ferroportina a Hepcidina)	Alta	Similar a HH tipo 1 (Ferro sérico aumentado, IST aumentado) Sobrecarga parenquimatosa de ferro.

Legenda: IST: Índice de saturação de transferrina.
Fonte Adaptado de Revisiting hemochromatosis: genetic *vs.* phenotypic manifestations (ANDERSON; BARDOU-JACQUET, 2021).

O estudo HEIRS (*Hemochromatosis and iron overload screening study)* avaliou, entre outros dados, os determinantes genéticos e a prevalência da hemocromatose hereditária por um período de cinco anos em uma população de 100.000 adultos nos Estados Unidos da América e no Canadá. Ele identificou que a prevalência de HH pode variar entre grupos étnicos diferentes, sendo o tipo 1 a forma mais prevalente da HH na população avaliada. A prevalência média estimada das mutações da HH tipo 1 na população hispânica foi de: *C282Y* homozigose - 0,027%; *C282Y* heterozigose - 2,3%; *C282Y/H63D* heterozigose composta - 0,033%; *H63D* homozigose - 2,1%; *H63D* heterozigose - 18%. O estudo HEIRS não incluiu análises do alelo mutante do HFE *S65C,* devido à sua baixa prevalência populacional e ao reduzido impacto clínico. A prevalência dos demais grupos étnicos está explicitada na tabela 1 (ADAMS *et al.,* 2005). Quanto aos demais tipos, a prevalência média estimada da HH relacionada à mutação dos genes *TRF2* (Tipo 3), *HJV* (Tipo 2A), *HAMP* (Tipo 2B) e *FNP1*

(Tipo 4A e B) foram raras, tendo as suas frequências alélicas variando entre 0.00007 e 0,0004% (BRISSOT *et al*., 2011). A tabela 1 resume a prevalência da hemocromatose hereditária do tipo 1, em seus genótipos mais frequentes, e os demais tipos da doença.

Tabela 1 - Prevalência da Hemocromatose hereditária em seus genótipos principais.

Hemocromatose hereditária	**Genótipo**	**Prevalência**		
Tipo 1	*HFE*	Brancos	Negros	Hispânicos
	C282Y/C282Y	0,44	0,014	0,027
	C282Y/ -	10	2,9	2,3
	C282Y/H63D	2	0,071	0,033
	H63D/H63D	2,4	0,089	1,1
	H63D/ -	24	2,3	18
Tipo 2 a 4	*HJV, HAMP, TFR2, FPN1*	0,00007 a 0,0004*		

Nota: *Variação da frequência alélica dos genes mutados na população estudada.
Adaptado: Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population (ADAMS *et al*., 2005), Haemochromatosis (BRISSOT *et al*. 2011).

Um estudo conduzido no Rio Grande do Sul, região brasileira que sofreu grande influência imigratória europeia, por Kersting *et al*. (2023), realizou um inquérito epidemiológico em 214 pacientes previamente diagnosticados com hiperferritinemia que foram encaminhados para realização de flebotomia terapêutica em centros de referência. O estudo realizou a análise dos alelos mutantes do *HFE*, sendo a distribuição da frequência dos genótipos dos alelos C282Y e H63D naquela população as seguintes: H63D heterozigose - 22%; C282Y em homozigose – 14%, C282Y/H63D heterozigose composta – 11,8%, C282Y heterozigose – 10,7%, H63D homozigose – 7,9% e gene selvagem – 33,6%.

Fitzsimons e colaboradores (2018) relatam que a penetrância da HH tipo 1 é parcial e que o risco de sobrecarga de ferro em cada genótipo do *HFE* é resumido a seguir: *C282Y/C282Y >>> C282Y/H63D > C282Y/-, H63D/H63D, H63D/-*. Segundo a Associação Europeia para Estudo do Fígado (EASL, 2022), a mutação C282Y em homozigose (*C282Y/C282Y*) seria o único genótipo capaz de promover sobrecarga de ferro, em detrimento dos demais genótipos do *HFE*. Cullis e colaboradores (2018) e Anderson e Bardou-Jacquet (2021), contudo, advogam que os heterozigotos compostos (*C282Y/H63D*) podem apresentar, em cerca de 0,5 a 2% sobrecarga de ferro clinicamente importante, especialmente quando associados a comorbidades modificadoras de doença, como a DM2, doenças hepáticas, obesidade e consumo de álcool. Já os demais genótipos poderiam levar a um pequeno

acúmulo de ferro, quando associados a comorbidades modificadoras de doença, porém sem que esse acúmulo fosse capaz de promover lesões orgânicas com importância clínica. A penetrância da HH tipo 1 aumenta com a idade, sendo maior em homens do que em mulheres. Quando há manifestação fenotípica, ela costuma ocorrer com elevação da ferritina e saturação de transferrina em cerca de 80% dos homens e 50% das mulheres (ANDERSON; BARDOU-JACQUET, 2021). Dessa forma, a sobrecarga orgânica de ferro clinicamente importante pode estar relacionada ao genótipo *C282Y* em homozigose *(C282Y/C282Y),* principalmente, e a dupla heterozigose (*C282Y/H63D*), especialmente quando acompanhada de fatores de riscos inerentes ao meio ambiente (hábitos de vida) e predisposição de cada hospedeiro (comorbidades). Os demais genótipos da HH tipo 1 têm, ainda, menor capacidade de promover um acúmulo de ferro clinicamente relevante (ANDERSON; BARDOU-JACQUET, 2021). Em relação à triagem de familiares para mutações do *HFE*, a EASL (2022) advoga a testagem dos familiares de primeiro grau, adultos (> 18 anos), de pacientes com genótipo *C282Y* em homozigose (*C282Y/C282Y*), enquanto Ong, Nicoll e Delatycki (2016), defendem também a testagem dos familiares de indivíduos duplos heterozigotos (*C282Y/H63D*).

As hemoglobinopatias, mais comumente as talassemias maiores e intermediárias, são causas mais comuns de sobrecarga secundária de ferro, enquanto as síndromes mielodisplásicas e anemias hemolíticas representam outras causas comuns. Essas doenças promovem a infrarregulação do eixo hepcidina-ferroportina associada à hipóxia gerada pelas respectivas morbidades, o que repercute na maior absorção de ferro pelo intestino; além de demandarem, em alguns casos, como na talassemia major e na doença falciforme, terapia transfusional crônica. Os pacientes submetidos à reposição iatrogênica de ferro parenteral e transfusões repetidas de concentrado de hemácias (CH) podem evoluir com sobrecarga orgânica de ferro (HSU *et al*., 2022). Segundo Sandnes *et al*. (2021), a transfusão de 40 unidades de CH, em média, seria suficiente para uma sobrecarga orgânica significativa.

A porfiria cutânea tardia é uma enfermidade rara e de prevalência exata incerta. Estima-se a ocorrência sintomática da doença em 1:25.000 indivíduos, causada pela mutação no gene da uroporfirinogênio descarboxilase hepática, que afeta a biossíntese do heme. O aumento da sobrecarga orgânica de ferro ocorre devido à menor produção de hepcidina pelo fígado (SINGAL, 2019). A síndrome da hiperferritinemia hereditária é ainda mais rara, prevalência estimada de 1:200.000 indivíduos, ocasionada por mutação no gene da cadeia leve de ferritina, diagnosticada frequentemente em crianças e associada a catarata devido às altas concentrações de ferritina que se aderem ao cristalino.

A aceruloplasminemia é uma condição rara, prevalência estimada de 1:2.000.000 indivíduos, ocasionada por hipoceruloplasminemia ou aceruloplasminemia devido a variações genéticas que promovem sobrecarga de ferro pelo processo de intensa retenção desse

mineral no ambiente intracelular. A doença de Gaucher é rara, com prevalência de 1:50.000 indivíduos, caracterizada pela mutação no gene *GBA1,* que é responsável pela produção da enzima lisossomal glicocerebrosidase. Com sua atividade baixa, ocorre o acúmulo de lipídeos e restos celulares, como hemácias senescentes ricas em ferro, em macrófagos e consequente inflamação sistêmica com hiperferritinemia e acúmulo orgânico daquele mineral (PIPERNO; PELUCHI; MARIANI, 2023). A atransferrinemia também é uma condição rara, caracterizada por baixa disposição sérica de transferrina que compromete a eritropoiese e gera anemia microcítica pelo menor carreamento de ferro para medula óssea que faz uma retroalimentação positiva para maior absorção de ferro pelo intestino (HSU *et al*., 2022).

1.1.4 Causas não associadas à sobrecarga de ferro orgânico

Segundo Ueda e Takasawa (2017), as causas de hiperferritinemia não associadas à sobrecarga de ferro estão relacionadas ao fato de a ferritina ser uma proteína de fase aguda; ou seja, no curso de processos inflamatórios, o organismo humano, por meio do estímulo promovido por danos teciduais secreta citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 beta, fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6, por exemplo) que estimulam a síntese de proteínas inflamatórias que têm, entre outras, a função de iniciar o processo de reparação tecidual. Nesse contexto, a ferritina sequestra e estoca o ferro no ambiente intracelular, protegendo o corpo contra infecções, traumas, neoplasias e reações oxidativas danosas.

Dessa forma, as doenças autoimunes promovem hiperferritinemia secundária ao estímulo imune ocasionado pela síntese de citocinas pró inflamatórias, assim como os processos infecciosos, a obesidade e as neoplasias (MAHROUM *et al*., 2022). As doenças hepáticas (cirrose hepática, doenças hepáticas esteatóticas e hepatites virais) são também causas frequentes de hiperferritinemia devido ao gradual processo de agressão ao fígado. Ainda assim, segundo a Sociedade Britânica de Hematologia, o consumo de álcool é responsável por altos níveis de ferritina, sendo a sua ingestão excessiva, a obesidade e a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) derivada da síndrome metabólica, os principais causadores de hiperferritinemia atualmente (CULLIS *et al.*, 2018; HENDRIKS, 2020).

A síndrome metabólica (SM), compreendida como um grande problema de saúde pública atual, afeta cerca de 25% da população em geral e, em torno de 40% dos adultos acima de 40 anos de idade (ROJAS *et al.* 2021). Com fisiopatologia complexa, entende-se que adiposidade central é o fenômeno iniciador da síndrome, que possui a resistência à insulina, a ativação e desregulação de neuro-hormônios e promoção da inflamação crônica como mecanismos que propagam e mantêm a doença (ROCHLANI *et al*. 2017; LEMIEUX;

DESPRÉS; 2020; RIZZO, RIZVI, 2024). Diversos grupos de pesquisadores estudaram critérios para padronizar o diagnóstico da síndrome.

Em 2005, o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) - (ATP III) Diretrizes de 2005 publicou os seus critérios para diagnóstico da síndrome, que requer o preenchimento de, ao menos, três dos cinco critérios a seguir (SAKLAYEN, 2018):

1. Glicemia de jejum > 100 mg/dL ou tratamento medicamentoso para disglicemia;
2. Colesterol HDL < 40 mg/dl no homem, < 50 mg/dl na mulher ou tratamento medicamentoso para HDL-colesterol baixo;
3. Triglicerídeos > 150 mg/dl ou tratamento para triglicerídeos aumentados;
4. Circunferência abdominal > 102 cm para o homem e > 88 cm para a mulher ou IMC > 30kg/m²,
5. Pressão arterial > 130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial.

A SM se correlaciona com a doença cardiovascular, MASLD, inflamação, risco de câncer, doença renal crônica, dislipidemia, DM 2, obesidade e maior risco de mortalidade geral (PETERSEIM; JABBOUR; KAMATH, 2024). A tabela 2 resume os critérios diagnósticos segundo a NCEP - ATP 2005.

Em seus estudos, Mahroum *et al*. (2022) fizeram menção a doenças que compartilham níveis muito elevados de ferritina em seu processo fisiopatológico. Segundo os autores, a síndrome do anticorpo antifosfolípide catastrófica, doença de Still, choque séptico e a linfohistiocitose hemofagocítica geralmente se apresentam com ferritina > 1000 mcg/L, não sendo incomum valores maiores que 5000 mcg/L. Ele ainda afirma que essas doenças de grande vulto e mortalidade integram a denominada síndrome de hiperferritinemia e, mais recentemente, a infecção pelo SARS-CoV-2 foi identificada como enfermidade capaz de promover altos valores de ferritina também (FAUTER *et al.* 2022).

1.1.5 Diagnóstico etiológico de hiperferritinemia

O diagnóstico de hiperferritinemia é um grande desafio clínico diante da variedade de condições capazes de alterar a homeostase da ferritina, seja no contexto com ou sem excesso de ferro orgânico. Diante desse panorama, pautados na realidade de sistemas de saúde de países desenvolvidos, algumas diretrizes focadas no diagnóstico de hemocromatose hereditária e manejo diagnóstico de hiperferritinemia foram produzidas para auxiliar o clínico nessa árdua trilha diagnóstica. Esses protocolos clínicos (CULLIS *et al*., 2018; FITZSIMONS *et al.*, 2018; EASL, 2022) utilizam, muitas vezes, um arsenal de exames laboratoriais e de imagem cujos acessos são morosos ou, muitas vezes, inviáveis diante das realidades regionais de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Estudos nacionais de saúde pública revelam longas esperas para uma consulta médica especializada, demora ou

impossibilidade para a realização de exames laboratoriais e de imagem especializados, como ultrassonografia abdominal (US), tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM), subutilização e concentração de tecnologias assistenciais de saúde em grandes cidades da região sul e sudeste do Brasil (LIMA *et al*., 2014; SANTOS *et al.*, 2014; ALENCAR *et al*., 2024), situações que devem ser ainda mais graves em regiões mais pobres do país. A esses fatores previamente mencionados, adiciona-se a ausência de robustas evidências científicas nacionais para investigação de hiperferritinemia, bem como o não desenvolvimento de diretrizes ou protocolos de investigação de hiperferritinemia adequados à realidade de países em desenvolvimento ou, mais especificamente, à realidade do nosso Sistema Único de Saúde (SUS).

Existem estudos e diretrizes internacionais para auxiliar a sistematização do manejo diagnóstico dos estados de hiperferritinemia, a exemplo dos estudos de Ong, Nicoll e Delatycki (2016), de Fitzsimons *et al.* (2017) e de Cullis *et al.* (2018) e da diretriz da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL, 2022). Esses estudos propõem algoritmos capazes de facilitar o diagnóstico e tratamento adequado de hiperferritinemia e doenças relacionadas. Em síntese, os estudos propõem que pacientes admitidos em regime ambulatorial que apresentem níveis de ferritina acima do intervalo de normalidade (homens e mulheres pós-menopausa > 300 mcg/L e mulheres na menacme > 200 mcg/L) devem ter a história clínica e exame físico realizados. Na anamnese deve ser dada atenção ao histórico de doenças prévias, medicações de uso regular, hábitos de vida, consumo de álcool e tabaco e histórico de transfusões sanguíneas prévias. No exame físico deve ser avaliada a circunferência abdominal e calculado o índice de massa corporal (IMC) para avaliação de obesidade. A lógica do emprego racional de exames complementares deve ser utilizada, mas os estudos preveem a necessidade da realização da US, para avaliação estrutural hepática, e exames laboratoriais: hemograma completo, ferritina, cinética do ferro (ferro sérico, índice de saturação de transferrina - IST e capacidade de ligação total do ferro - TIBC), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), glicemia de jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c), triglicerídeos, colesterol total e frações, proteína C reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS) e, em casos específicos, fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR), quantificação de imunoglobulinas, sorologias para Epstein-Barr e Citomegalovírus, dosagem de ceruloplasmina, cobre sérico e alfa-1-antitripsina (DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al*., 2018; ONG; NICOLL).

Uma avaliação inicial de ferritina deve ser realizada e sua dosagem repetida para que se confirme a hiperferritinemia. Em seguida, os valores de ferritina devem ser classificados em níveis de gravidade de acordo com o seu aumento em: hiperferritinemia leve – homem e mulher na menopausa: 301 a 499 mcg/L e mulher na menacme: 201 a 499 mcg/L; moderada

– 500 a 999 mcg/L e grave - ≥ 1000mcg/L (LIETMAN, 2013). A avaliação do IST é uma ferramenta objetiva para aumentar a probabilidade da diferenciação entre os estados orgânicos com e sem excesso de ferro (FITZSIMONS *et al*., 2018). Um IST ≥ 40% na mulher e ≥ 50% no homem pode sugerir a presença de excesso de ferro na vigência de hiperferritinemia, convencionando-se, então, um ponto-de-corte de 45%. Embora o IST seja uma ferramenta clínica objetiva, não apresenta uma sensibilidade e especificidade de 100% para diferenciação entre os estados com e sem excesso de ferro (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al*., 2018; EASL, 2022). As evidências demonstraram que o IST em jejum não apresenta maior acurácia diagnóstica e que a sua repetição sucessiva no momento da investigação diagnóstica não aumentou o valor preditivo diagnóstico (ADAMS, 2005; ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; FITZSIMONS*, et al*., 2018; CULLIS *et al*., 2018).

O rastreio populacional para genótipos do *HFE* não é recomendado para a população geral por não demonstrar custo-efetividade, uma vez que a doença apresenta uma baixa prevalência populacional dos genótipos com alta capacidade de acúmulo de ferro, além de sua penetrância clínica ser muito menor que a bioquímica (FITZSIMONS *et al*., 2018).

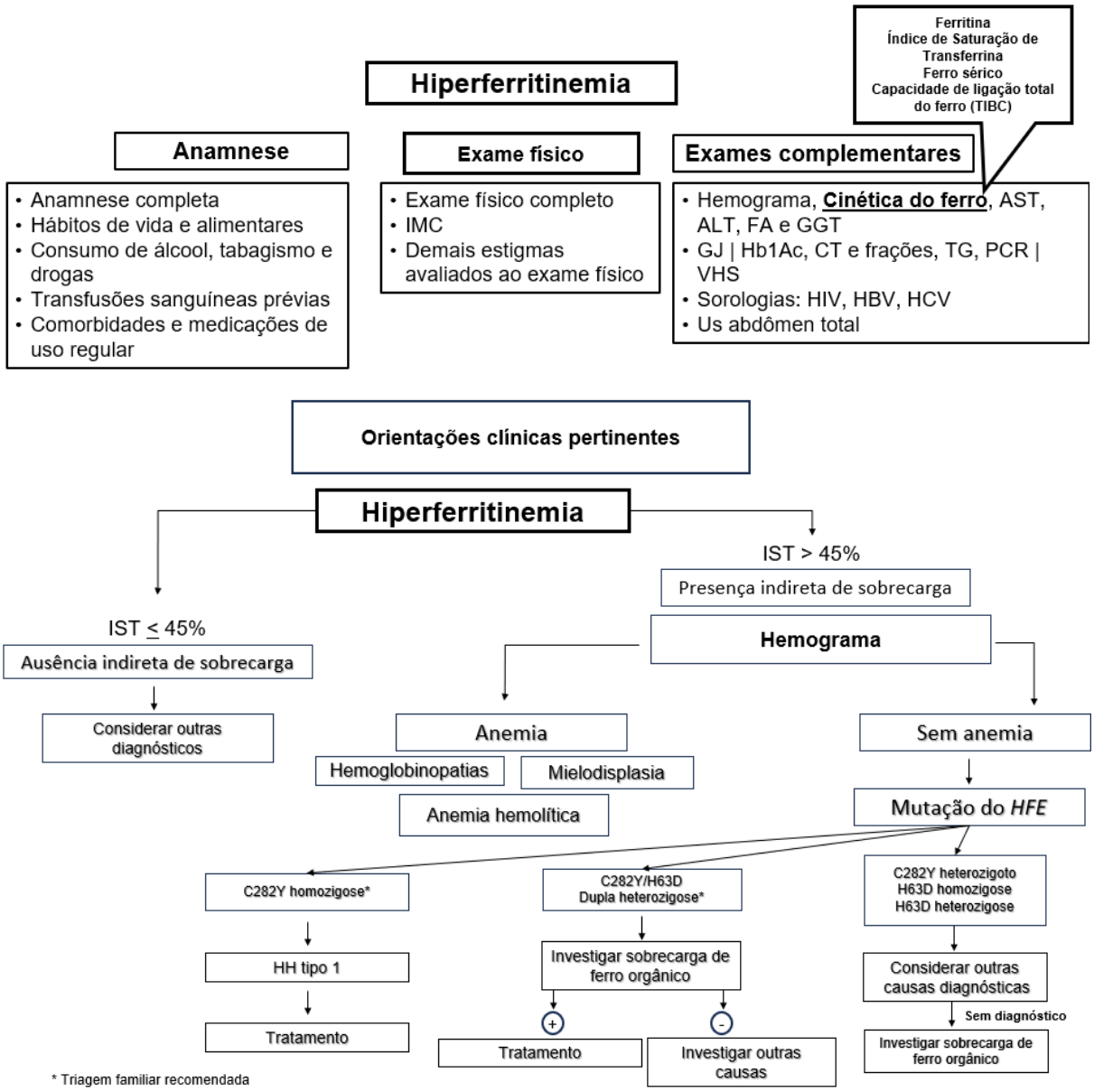
O IST ≥ 45%, na vigência de um hemograma normal, reforça a suspeição de sobrecarga orgânica de ferro indireta, e, na ausência de causas secundárias, endossa a pesquisa da mutação do *HFE*. A homozigose *C282Y* ou heterozigose composta *C282Y/H63D* (genótipos de alta penetrância) são genótipos do *HFE*, especialmente a primeira, que detêm capacidade de deposição de ferro corporal. Segundo a EASL (2022), a homozigose *C828Y* em vigência de valores de ferritina acima do normal e IST ≥ 45 seriam suficientes para diagnosticar a HH. Entretanto, Fritzsimons *et al.* (2018) e Cullis *et al*. (2018) advogam sobre a necessidade de se avaliar a sobrecarga orgânica de ferro, seja via ressonância magnética com quantificação de ferro hepático (RMQFH) ou via biópsia hepática. Quanto aos demais genótipos do *HFE*, todos os estudos apontam para a necessidade de se confirmar a deposição de ferro orgânico antes do diagnóstico e terapêutica. Os casos que se apresentam com ferritina ≥ 1000 mcg/L e/ou marcadores de lesão hepática alterados, na vigência do genótipo *C282Y* em homozigose *(C282Y/C282Y*), já se apresentariam com sobrecarga orgânica de ferro e estariam autorizados a iniciar o tratamento com flebotomia e serem encaminhados ao hepatologista para exclusão de cirrose hepática e suas complicações. Aqueles com ferritina < 1000 mcg/L e marcadores de lesão hepática normais e exame físico normal poderiam iniciar o tratamento com flebotomia sem a necessidade de encaminhamento ao hepatologista (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al*., 2018). Os pacientes portadores de dupla heterozigose *C282Y* e *H63D* (*C282Y/H63D*) teriam o seu tratamento autorizado diante da comprovação de sobrecarga de ferro orgânica. Em caso de heterozigose simples para *C282Y*, homozigose ou heterozigose para *H63D* (genótipos de baixa

penetrância), deve-se considerar outra etiologia para hiperferritinemia e caso haja dúvida quanto à sobrecarga de ferro orgânica, esta deve ser investigada com exames complementares (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; FRITZSIMONS *et al*., 2018; CULLIS *et al*., 2018). Os familiares adultos de primeiro grau dos pacientes diagnosticados com HH tipo 1 por genótipos *C282Y* em homozigose (*C282Y/C282Y*) e dupla heterozigose *C282Y* e *H63D* (*C282Y/H63D*) devem ser testados quanto a mutações do *HFE*.

A saturação de transferrina $\geq$ 45% associada à anemia reforça a suspeição de doenças associadas a eritropoiese ineficaz (hemoglobinopatias, anemias hemolíticas e mielodisplasias).

Segundo Adams e Barton (2011), anteriormente ao desenvolvimento de novos métodos de investigação do ferro orgânico ou em um cenário de poucos recursos diagnósticos, considerando as preferências do paciente e a dependendo do julgamento clínico do médico assistente, o teste com flebotomia terapêutica (flebotomia quantitativa) pode ser empregado para, diante da resposta clínica e dos valores de hemoglobina e ferritina, estabelecer um diagnóstico retrospectivo de sobrecarga de ferro. Para tal proposta, é assumido que o paciente apresente significativa sobrecarga de ferro. Uma vez que uma flebotomia, que corresponde a 450 mL de sangue total, equivale a remoção aproximada de 250 mg de ferro e o organismo humano apresenta entre 3-4g de ferro, a realização de 12-16 flebotomias sem promover anemia permitiria confirmar a sobrecarga orgânica (ADAMS; BARTON, 2011; LEITMAN, 2013; ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016). Embora a flebotomia quantitativa tenha uma boa utilidade, ela pode promover efeitos colaterais (flebites, hematomas, sintomas vasovagais, anemia, lesões nervosas do braço etc.) que se tornam tanto mais frequentes e graves quanto mais imprecisas forem suas indicações (ADAMS; BARTON, 2011).

Na vigência de IST < 45%, causas não associadas ao *HFE* são hipóteses robustas e devem ser investigadas, como o consumo excessivo de álcool, hepatopatias, desordens inflamatórias, síndrome metabólica, doenças autoimunes/inflamatórias e neoplasias. Entretanto, caso uma destas comorbidades não seja identificada e o paciente apresente ferritina < 1000 mcg/L e esteja bem, deve ser considerada a repetição da ferritina em 3 a 6 meses. No entanto, caso o paciente apresente sintomas clínicos ou ferritina > 1000mcg/L sem que haja genótipos do *HFE* de alto grau, a investigação de sobrecarga de ferro orgânico deve ser realizada, bem como a pesquisa de causas raras (DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al*., 2018; ONG; NICOLL). A figura 1 faz um resumo das etapas de diagnóstico da hiperferritinemia.



Legenda: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CT: Colesterol total; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase; HBV: vírus da hepatite B, do inglês: Hepatites B virus; HCV: vírus da hepatite C, do inglês: Hepatites C virus; HIV: vírus da imunodeficiência humana, do inglês: Human immunodeficiency virus; GJ: glicemia de jejum; Hb1AC: hemoglobina glicada, IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C reativa, TG: triglicerídeos; Us: ultrassonografia; VHS: velocidade de hemossedimentação. Fonte: Adaptado de: *How should hyperferretinaemia be investigated and managed?* (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016), *Investigation and management of a raised serum ferritin* (CULLIS *et al.*, 2018) e *EASL Practice guidelines on haemochromatosis* (EASL, 2022).

Figura 1. Fluxograma da investigação de hiperferritinemia

1.1.6 Síndrome da sobrecarga de ferro dismetabólica

Estudos recentes descreveram a paradoxal ocorrência de acúmulo de ferro hepático em indivíduos diagnosticados com hiperferritinemia secundária à síndrome metabólica e MASLD. De prevalência não claramente estabelecida, essa progressiva concentração de ferro hepático nos pacientes com SM foi denominada acúmulo dismetabólico de ferro (ADF), acúmulo de cargas intermediárias de ferro hepática e síndrome de sobrecarga de ferro

dismetabólica (SSFD), que é o acúmulo de alta carga de ferro hepático (VALENTI *et al.*, 2023; GENSLUCKNER *et al.*, 2024). O sexo masculino, idade superior a 60 anos e consumo moderado de álcool (homens > 28g de etanol por dia e mulheres > 14g/dia) foram os principais fatores de risco identificados no processo de evolução até a SSFD (DATZ; MÜLLER; AIGNER, 2017). Com fisiopatologia ainda incerta, advoga-se que a resistência à insulina associada à síndrome metabólica seja o mecanismo central desse processo fisiopatológico complexo que leva ao gradual acúmulo de ferro nas células hepáticas não parenquimatosas (células de Kupffer) e, dentro de um contexto inflamatório crescente, é capaz de gerar maiores danos hepáticos quanto maiores sejam as concentrações de ferro no fígado (VALENTI *et al*., 2023). A tabela 2 resume a evolução da ferritina, do estoque hepático de ferro via ressonância magnética (RM) e da presença de lesões orgânicas relacionadas ao ferro em indivíduos que evoluem para a síndrome de sobrecarga de ferro dismetabólica.

Tabela 2 - Espectro evolutivo do metabolismo do ferro em indivíduos com hiperferritinemia metabólica secundária à síndrome metabólica que evoluem para fase de acúmulo dismetabólico de ferro e síndrome de sobrecarga de ferro dismetabólica.

		Síndrome metabólica		
Fator	**Metabolismo do ferro normal**	**Estágio 1** (Hiperferritinemia metabólica)	**Estágio 2** (Acúmulo dismetabólico de ferro)	**Estágio 3** (Síndrome da sobrecarga de ferro dismetabólica)
Ferritina	50 até o limite superior da normalidade	Limite superior da normalidade até 550	550-1000	>1000
Estoque hepático de ferro (R2* s-1)	<70	<70	70-140	>140
Estoques de ferro	Normal	Normal	Aumentado	Muito aumentado
Lesão orgânica relacionada ao ferro	Ausente	Ausente	Raro	Presente

Fonte: Adaptado de *Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinemia* (VALENTI *et al*., 2023).

A SSFD é caracterizada por altos níveis de ferritina, porém por apresentar valores normais ou levemente aumentados de saturação de transferrina pela influência das elevadas concentrações séricas de hepcidina decorrentes do contexto de inflamação sistêmica (DATZ; MÜLLER; AIGNER, 2017; CASTIELLA *et al*., 2020). Exames complementares são necessários para demonstração da sobrecarga hepática de ferro, seja via ressonância magnética com quantificação de ferro hepático ou via biópsia hepática (BRANISSO *et al.* 2022). Ainda, Valenti *et al*. (2023) defendem que essa condição clínica associada a outras comorbidades que possuem baixa capacidade de acumulação orgânica de ferro são capazes de levar à sobrecarga de ferro orgânico clinicamente importante.

1.1.7 Manejo terapêutico dos pacientes com hiperferritinemia

As doenças com ausência de sobrecarga de ferro devem ser tratadas de forma específica. Aquelas que incorrem em sobrecarga de ferro devem ter o adequado manejo dessa substância no organismo (EASL, 2022). Em indivíduos com condições associadas à anemia deve ser priorizado o uso de medicamentos quelantes de ferro. Os pacientes sem anemia podem ser tratados com flebotomias periódicas ou eritrocitaférese, de acordo com o último autor citado. A flebotomia é mais utilizada devido à sua maior acessibilidade e menor custo. Nesse procedimento, deve-se realizar sangrias semanais com remoção em torno de 500 mL até ser atingido o nível de ferritina entre 50 - 100 mcg/L. Após essa fase intensiva, as flebotomias devem ser realizadas regularmente para a manutenção dos níveis de ferritina. O adequado tratamento da sobrecarga de ferro é capaz de aumentar a sobrevida global dos pacientes com hiperferritinemia com excesso de ferro (BACON *et al*, 2011; KOWDLEY *et al*., 2019; EASL, 2022).

Para o ADF e SSFD, embora haja sobrecarga de ferro hepática em indivíduos com hiperferritinemia metabólica, o tratamento mais eficiente consiste no manejo adequado das condições relacionadas, principalmente a síndrome metabólica e, em raras situações, na extração do ferro orgânico (VALENTI *et al.*, 2023).

1.2 JUSTIFICATIVA

O encaminhamento de pacientes para investigação dos casos de hiperferritinemia em ambulatórios de hematologia é uma demanda frequente. Tão embora as evidências apontem que a prevalência populacional de doenças ou condições clínicas que promovam a deletéria sobrecarga de ferro orgânico seja pequena, as equipes médicas, ainda por temerem a complexa, incapacitante e estigmatizante evolução daqueles casos, encaminham os pacientes de forma precocemente ao médico hematologista que, diante da realidade nacional com escassas evidências sobre o tema e ausência de protocolos clínicos de investigação de hiperferritinemia que sejam adequados à realidade do sistema de saúde brasileiro, defronta-se com um grande desafio clínico.

Diante desse cenário, a investigação adequada desses casos permanece um tema controverso quanto a consideração de evidências e adoção de protocolos concebidos para sistemas de saúde de países desenvolvidos, cuja aplicabilidade é pouco factível à realidade de um país em desenvolvimento, como o Brasil. Para essas situações, o limitado acesso a exames bioquímicos e genéticos caros e complexos e a grande demanda de exames de imagem de alto custo, dada as características epidemiológicas nacionais que definam quais pacientes devem ser investigados para mutações genéticas específicas, são as principais limitações a serem enfrentadas. Por essa problemática, levantam-se questões quanto a adesão àqueles protocolos, avaliando-se os exames utilizados, a prevalência das morbidades e comorbidades em nossa população - altamente miscigenada -, o percentual das investigações que efetivamente diagnosticam doenças que possam gerar uma grave e prejudicial sobrecarga de ferro, a proposição de um tratamento adequado e os desfechos a longo prazo.

O desenvolvimento de um projeto de pesquisa referente ao perfil clínico desses pacientes em nosso país justifica-se pelo intuito de aferir as suas características sociodemográficas e clínicas, reconhecer quem são as equipes médicas encaminhadoras, avaliar ferramentas e raciocínios para se obter os diagnósticos desses pacientes, bem como identificar possíveis falhas diagnósticas. A partir disso, pode-se propor um protocolo para diagnóstico de hiperferritinemia pautado na realidade do SUS, visando melhores resultados, solução de eventuais falhas e melhores desfechos clínicos, além da possibilidade de servir de modelo para outros centros, regiões e/ou países com sistemas de saúde semelhantes e que prestam assistência a esse grupo de pacientes.

1.3 HIPÓTESE

A hipótese desenvolvida no presente estudo é a de que a investigação de hiperferritinemia no HC/UFTM tem sido um desafio diante da sua complexidade e da baixa aplicabilidade dos protocolos internacionais à realidade do sistema de saúde brasileiro, o que impacta negativamente o serviço de saúde a condução dos casos; resultando em diagnósticos pouco assertivos e na pesquisa indiscriminada de mutações genéticas específicas da Hemocromatose Hereditária tipo 1.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral do estudo é analisar as indicações de encaminhamento de pacientes com hiperferritinemia ao Ambulatório de Hematologia do HC da UFTM, a abordagem do paciente e os diagnósticos estabelecidos pela equipe médica.

2.2 Objetivos específicos

Já os objetivos específicos são:

- Determinar as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes encaminhados ao Ambulatório de Hematologia por hiperferritinemia;
- Identificar as especialidades médicas dos profissionais que referenciaram os pacientes ao Ambulatório de Hematologia e seu(s) principal(ais) motivo(s);
- Identificar e classificar os valores de ferritina ao encaminhamento dos pacientes e a primeira dosagem no serviço;
- Analisar, entre os pacientes que foram avaliados com mutação do gene do *HFE*, quantos possuíam saturação de transferrina > 45% e quantos $\leq$ 45%;
- Identificar os métodos de investigação de hiperferritinemia adotados pela equipe médica assistente e compará-los com aqueles definidos por diretrizes estabelecidas;
- Analisar os diagnósticos etiológicos apresentados pela equipe médica assistente durante a sua avaliação clínica e correlacioná-los com os diagnósticos feitos pela equipe do estudo ao interpretar aquela investigação clínica;
- Identificar a distribuição genotípica das variantes mutantes do gene *HFE* nos indivíduos que receberam diagnóstico etiológico de Hemocromatose Hereditária do tipo 1 pela equipe médica assistente e pelos métodos investigados neste trabalho;
- Determinar, de acordo com os dados obtidos, se o diagnóstico de síndrome metabólica dado pela equipe médica assistente foi realizado de acordo com os critérios da NCEP - ATP 2005;
- Avaliar a relação entre os diagnósticos de HH de baixo grau fornecidos pela equipe médica assistente e a presença de comorbidades indicadas durante a investigação clínica como justificativa para os estados de hiperferritinemia com excesso de ferro.
- Propor um protocolo institucional de investigação de hiperferritinemia factível à realidade do sistema de saúde brasileiro e de sistemas congéneres.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo primário, analítico observacional e retrospectivo, desenvolvido por meio da avaliação de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

3.2 Casuística

Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, referenciados ao Ambulatório de Hematologia Adulto do HC/UFTM para investigação de hiperferritinemia no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. A escolha desse período de seleção dos pacientes deveu-se à oportunidade de obtenção dos dados nos atuais sistemas informatizados do hospital. Os pacientes que já haviam feito flebotomia terapêutica por qualquer motivo anteriormente à admissão ambulatorial foram excluídos.

3.3 Dados analisados

Foram coletados os seguintes dados dos pacientes avaliados, nos prontuários eletrônicos pelo sistema AGHU, na base de dados laboratoriais, sistema Infolab HC/UFTM e na base de dados de exames de imagem, sistema PACS aurora: idade, sexo, raça, escolaridade, procedência, comorbidades, medicações de uso contínuo, idade ao encaminhamento, data de nascimento, especialidade médica encaminhadora, exame clínico, resultado da ferritina ao encaminhamento e realizada durante investigação diagnóstica, resultado de exames laboratoriais e moleculares para avaliação da mutação do gene HFE, laudo do exame de ultrassonografia hepática e ressonância nuclear magnética para quantificação de ferro hepático e esplênico, laudo de exame anatomopatológico e intervenção terapêutica.

3.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HC/UFTM (CAAE: 66249222.9.0000.8667), Anexo A, e obteve dispensa de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos participantes da pesquisa.

3.5 Análise estatística

Os dados obtidos foram dispostos em planilhas com uso do programa Microsoft Excel e foram analisados com os programas IBM® SPSS® versão 24.0. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov e as comparações entre os grupos foram feitos por meio do teste t. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão,

enquanto as categóricas foram descritas por percentual. As variáveis qualitativas foram analisadas por meio do teste qui-quadrado. As diferenças foram consideradas significativas quando $p<0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

No período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022, 4.310 pacientes foram avaliados no Ambulatório de Hematologia Adulto, totalizando 17.609 consultas no período e desses, 166 preenchiam os critérios de seleção do estudo. Sete foram excluídos por já terem realizado flebotomia terapêutica previamente ao ingresso no ambulatório. Assim, 159 pacientes foram selecionados para o estudo, (Figura 2).

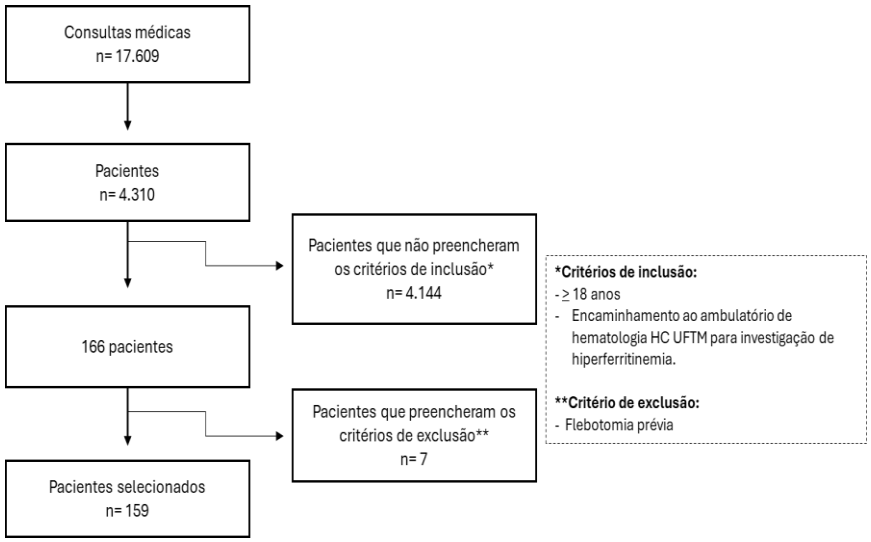


Figura 2. Fluxo de seleção dos pacientes do estudo.

A idade dos participantes variou entre 22 e 86 anos, sendo 71,1% homens e 28,9% mulheres; 64,2% declararam ser brancos, 25,2% pardos, 5,7% pretos e 5% não declararam a cor. Em relação à escolaridade, 36% apresentaram ensino fundamental concluído, 33% o ensino médio, 8,2% o ensino superior e 21,4% não declararam sua escolaridade. Quanto à cidade de origem, 67,8% eram provenientes de Uberaba, 7,6% de Itapagipe e Conquista, 6,2% de Ibiá e Sacramento e 18,4% provenientes de outras cidades da região.

4.2 Encaminhamento ambulatorial

Um total de 13 especialidades médicas encaminharam os pacientes para avaliação (Tabela 3).

Tabela 3 - Representação percentual da origem dos pacientes encaminhados ao Ambulatório de Hematologia do HC/UFTM.

Especialidade	Percentual	Especialidade	Percentual
Atenção Básica	20,8%	**Dermatologia**	1,9%
Endocrinologia e Metabologia	13,8%	**Urologia**	1,9%
Cardiologia	7,5%	**Oftalmologia**	1,3%
Gastroenterologia	7,5%	**Ginecologia e Obstetrícia**	1,3%
Clínica Médica	7,5%	**Neurologia**	1,3%
Reumatologia	3,1%	**Ortopedia**	0,6%
Nefrologia	3,1%	**Dado ausente***	28,3%

Nota: *Os dados referentes à especialidade encaminhadora não foram encontrados no prontuário médico.

4.3 Motivo de encaminhamento

Os motivos de encaminhamento ao ambulatório e seus percentuais estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 - Motivo de encaminhamento ao Ambulatório de Hematologia do HC/UFTM

Motivo	Percentual
Hiperferritinemia	**74,2%**
Hiperferritinemia + Motivo hematológico secundário	**17,7%**
Poliglobulia	6,3%
Anemia	3,8%
Plaquetopenia	3,1%
Bicitopenia	2,0%
Plaquetose	0,6%
Leucopenia	0,6%
Mieloma múltiplo suspeito	0,6%
Manejo de anticoagulação	0,6%
Histórico prévio de Hemocromatose hereditária*	**3,1%**
Histórico familiar de hiperferritinemia**	**1,3%**
Porfiria cutânea tarda	**0,6%**

Dado ausente* **	**3,1%**

Nota: *Pacientes com histórico de portarem alguma mutação do gene *HFE.* **Pacientes com familiares com hiperferritinemia sem diagnóstico etiológico realizado. ***Os dados sobre motivo de encaminhamento não foram encontrados no prontuário médico.

4.4 Avaliação clínica

Quanto às comorbidades na população estudada, 90% apresentavam ao menos uma comorbidade, sendo a média de 2,66 comorbidades por paciente. 86,2% utilizaram, no mínimo, uma medicação de uso contínuo, com média de 3,39 medicações por paciente. Do total de pacientes, 64,8% apresentaram comorbidades do sistema endócrino metabólico e 49,1% do sistema cardiovascular. Dos que possuíam comorbidades do sistema endócrino metabólico, 44,6% tinham DM 2, 43,6% Dislipidemia. Em relação ao sistema cardiovascular, 94,9% apresentaram HAS.

Em adição, 14,5% dos pacientes eram tabagistas e 50,9% etilistas. Destes últimos, somente 33,3% apresentavam dados referentes à carga etílica consumida, dos quais 51,9% preencheram critérios para consumo abusivo (homens > 28g de etanol por dia e mulheres > 14g/dia), sendo 85,7% homens e 14,3% mulheres.

A hepatopatia prévia foi encontrada em 14,5% dos pacientes, 2,5% tiveram diagnóstico prévio de câncer e 3,1% diagnóstico de alguma doença reumatológica. O histórico de transfusão prévia foi relatado por 8,2% dos pacientes, sem haver referência no prontuário médico de qual(is) hemocomponente(s) transfundido(s); 1,3% tinham relatos de suplementação de ferro em algum momento da vida, sendo um por via oral e um endovenosa.

O tempo em semanas entre a data do encaminhamento e a primeira consulta ambulatorial variou de zero a 328 semanas, com uma média de 15,3 semanas. Em relação à avaliação clínica empregada, somente 9,4% dos pacientes tiveram o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) encontrado em seus prontuários e, entre eles, a média foi de 30,5 kg/m², compatível com obesidade grau I. Nenhum paciente teve a medida da circunferência abdominal encontrada durante a descrição das consultas médicas.

4.5 Avaliação laboratorial

Ao menos um hemograma completo, durante a investigação de hiperferritinemia, foi encontrado no prontuário de 87,4% dos pacientes. Destes 15,1% apresentaram anemia e 0,7% poliglobulia. Quanto à série plaquetária, do total de pacientes avaliados com hemograma, 15,1% apresentavam alguma alteração, sendo: 76,2% plaquetopenia leve, 19% plaquetopenia moderada e 4,8% trombocitose.

A adesão à investigação e os intervalos de normalidade de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamiltransferase (GGT), ácido úrico (AU),

glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (Hb1Ac), HDL-colesterol, triglicerídeos (TG), HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV e anti-HIV foram avaliados (Tabela 5). A média da GJ e HbA1c foi de 110 e 6,34%, respectivamente, na população avaliada. As médias de HDL e TG na população estudada foram, respectivamente, 45 mg/dL e 181 mg/dL.

Os valores de ferritina foram classificados em níveis de gravidade de acordo com o seu aumento segundo a classificação proposta por Leitman (2013) para ambos os sexos (hiperferritinemia leve – homem e mulher na menopausa: 301 a 499 mcg/L e mulher na menacme: 201 a 499 mcg/L; moderada – 500 a 999 mcg/L e grave - $\geq$ 1000mcg/L (LIETMAN, 2013), e avaliados em dois momentos: apresentados no encaminhamento ao Ambulatório de Hematologia do HC/UFTM (pré-ambulatorial), e em sua avaliação naquele ambulatório (ambulatorial). Um total de 129 pacientes tiveram os resultados de ferritina do cenário pré-ambulatorial identificados nos prontuários médicos, enquanto 135 pacientes tiveram os valores de ferritina do cenário ambulatorial identificados (Tabela 6).

Tabela 6 - Classificação dos valores de ferritina pré-ambulatorial e ambulatorial.

	Pré-ambulatorial	**Ambulatorial**
Total de casos	129	135
Valor médio $\pm$ DP	892 ng/mL $\pm$ 606	793 ng/mL $\pm$ 767
Classificação dos níveis de ferritina		
Normal	1 (0,8%)	8 (5,92%)
Aumento leve	23 (17,8%)	36 (26,6%)
Aumento moderado	66 (51,2%)	68 (50,3%)
Aumento grave	39 (30,2%)	23 (17,0%)

X^2=12,3377, p=0,006311.

Os valores de ferro sérico foram encontrados nos prontuários de 66,6% dos pacientes e obteve-se uma média de 131,5 mcg/dL. Do total de pacientes, 74,8% tiveram o índice de saturação de transferrina (IST) identificado, dado que apresentou média de 43,7%. Desses, 38,6% tiveram resultado maior que 45% e 61,3% valor menor ou igual que 45%.

Tabela 5 - Dados laboratoriais quanto à identificação dos resultados nos prontuários e relação quanto ao índice de normalidade dos mesmos nos pacientes do estudo

Dados laboratoriais					
Realização do exame			**Resultado quanto ao intervalo de normalidade**		
Teste	**n°**	**Percentual**		**nº**	**Percentual**
ALT			**ALT alta atividade** (♂ > 40U/L, ♀ > 31U/L)		
Sim	112	70,4%	Sim	32	28,5%
Não	47	29,6%	Não	80	71,5%
AST			**AST alta atividade** (♂ > 31 U/L, ♀ > 32 U/L)		
Sim	112	70,5%	Sim	26	23,2%
Não	47	29,6%	Não	86	76,8%
GGT			**GGT alta atividade** (♂ > 51 U/L, ♀ > 33 U/L)		
Sim	70	56,0%	Sim	39	55,7%
Não	89	44,0%	Não	31	44,3%
Ácido úrico			**Ácido úrico alterado** (♂ > 7,0 mg/mL, ♀ > 6,0 mg/mL)		
Sim	53	33,3%	Sim	19	35,8%
Não	107	66,7%	Não	34	64,2%
Creatinina			**TFG < 60 mL/min/1,73m²**		
Sim	104	65,4%	Sim	12	11,5%
Não	55	34,6%	Não	92	88,5%
Glicemia de jejum			**GJ > 100 mg/dL**		
Sim	109	68,5%	Sim	52	47,7%
Não	50	31,5%	Não	57	52,3%

HbA1C			**HbA1C > 5,7%**		
Sim	51	32,1%	Sim	30	58,8%
Não	108	67,9%	Não	21	41,2%
HDL colesterol			**HDL alterado** (♂ < 40 mg/dL, ♀ < 50 mg/dL)		
Sim	95	59,8%	Sim	62	65,2%
Não	64	40,2%	Não	33	34,8%
Triglicerídeos			**Triglicerídeos > 150 mg/dL**		
Sim	104	65,4%	Sim	48	46,1%
Não	55	34,6%	Não	56	53,9%
HBsAg			**HBsAg reator**		
Sim	82	51,6%	Sim	0	0%
Não	77	48,4%	Não	82	100%
Anti-HBc			**Anti-HBc reator**		
Sim	21	13,2%	Sim	2	9,5%
Não	138	86,8%	Não	19	90,5%
Anti-HBs			**Anti-HBs reator**		
Sim	45	28,3%	Sim	17	37,7%
Não	114	71,7%	Não	28	62,3%
Anti-HCV			**Anti- HCV reator**		
Sim	83	52,2%	Sim	0	0%
Não	76	47,8%	Não	83	100%
Anti-HIV			**Anti-HIV reator**		
Sim	55	34,6%	Sim	2	3,6%
Não	104	65,4%	Não	53	96,4%

Nota: anti-HBc: anticorpo contra o núcleo do vírus da Hepatite B, anti-HBs: anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da Hepatite B, anti-HCV: anticorpo contra o vírus da Hepatite C, anti-HIV: anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana adquirida, do inglês: *human immunodeficiency virus* ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, Hb1Ac: hemoglobina glicada, HBsAg: antígeno de superfície do vírus da Hepatite B, HDL: lipoproteína de alta densidade, do inglês: *high-density lipoprotein,* GGT: gama glutamiltransferase

4.6 Avaliação molecular

No período avaliado, o ambulatório realizou apenas a avaliação molecular referente à hemocromatose hereditária do tipo I (relacionada à mutação do gene *HFE*) e aos seus alelos mutantes mais prevalentes (*C282Y* e *H63D*). Do total de pacientes, 45,9% foram submetidos à pesquisa de mutação do *HFE*, sendo 25,2% desses portadores do gene selvagem e 20,7% do gene mutado; 54,1% não foram testados (Figura 3A). Dentre aqueles com gene mutado, a distribuição genotípica foi: 70% *HFE - H63D/-* (heterozigose simples), 9,0% *HFE - C282Y/H63D* (heterozigose composto), 9,0% *HFE - C282Y/-* (heterozigose simples), 6,0% *HFE - H63D/H63D* (homozigoto) e 6,0% *HFE - C282Y/C282Y* (homozigose) (Figura 3B).

Quanto à distribuição dos genótipos mutantes do *HFE* por gênero, 72,7% dos testados eram homens e 27,7% mulheres. Entre os homens, a distribuição genotípica foi: 75,1% *HFE - H63D/-* (heterozigose simples), 8,3% *HFE - C282Y/H63D* (heterozigose composto), 8,3% *HFE - C282Y/-* (heterozigose simples), zero *HFE - C282Y/C282Y* (homozigose) e 8,3% *HFE - H63D/H63D* (homozigoto). Entre as mulheres: 55,6% *HFE - H63D/-* (heterozigose simples), 11,1% *HFE - C282Y/H63D* (heterozigose composto), 11,1% *HFE - C282Y/-* (heterozigose simples), 22,2% *HFE - C282Y/C282Y* (homozigose) e zero *HFE - H63D/H63D* (homozigoto) (Figura 3C).

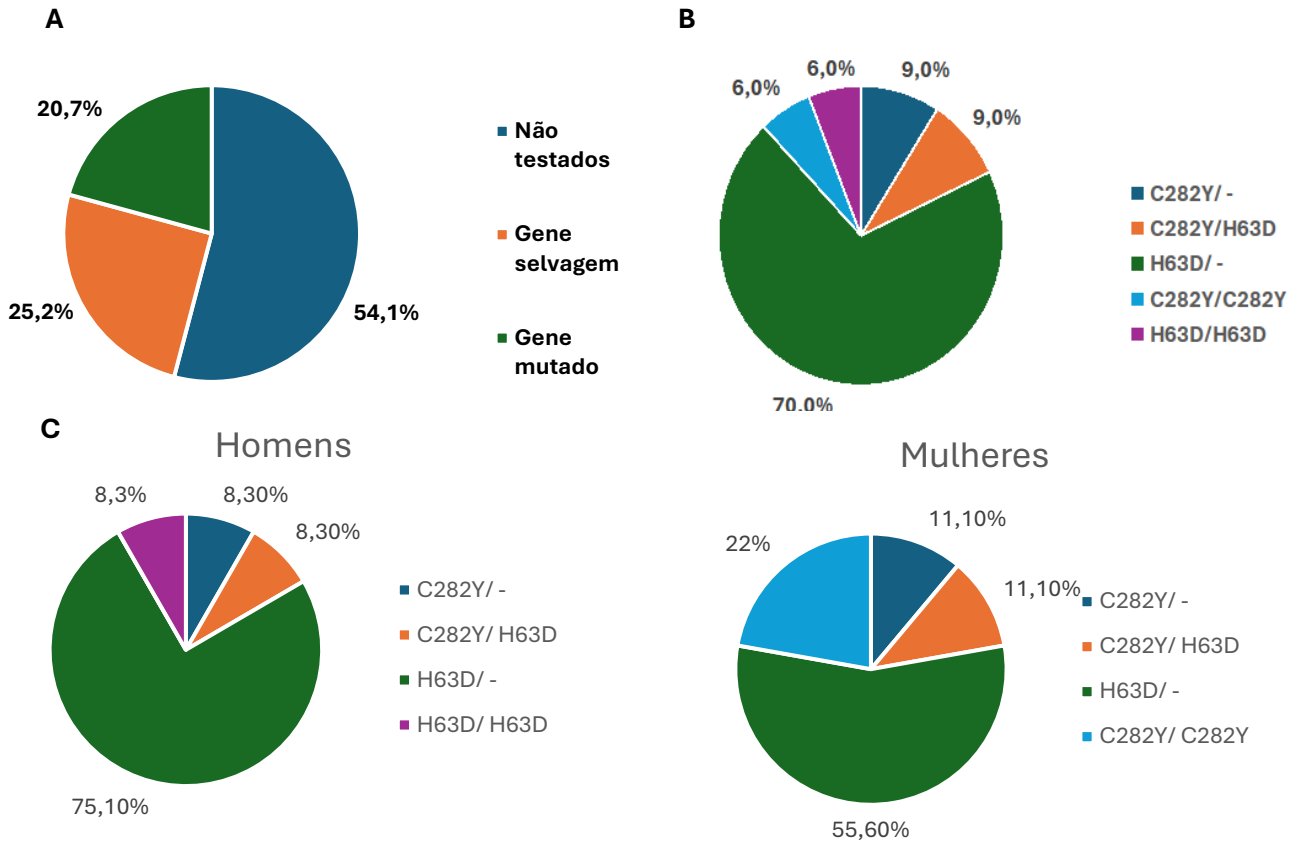


Figura 3. Percentual de pacientes que foram investigados quanto a mutação do *HFE* (A), distribuição percentual dos 33 pacientes que apresentaram genótipo do *HFE* mutante (B) e representação por gênero dos percentuais dos genótipos mutantes do *HFE* (C).

Dos 73 pacientes avaliados quanto a mutação do gene do *HFE*, 50,7% tiveram IST > 45%, enquanto 41,1% tiveram IST ≤ 45% e 8,2% não apresentaram investigação da cinética do ferro identifica nos seus prontuários (Figura 4).

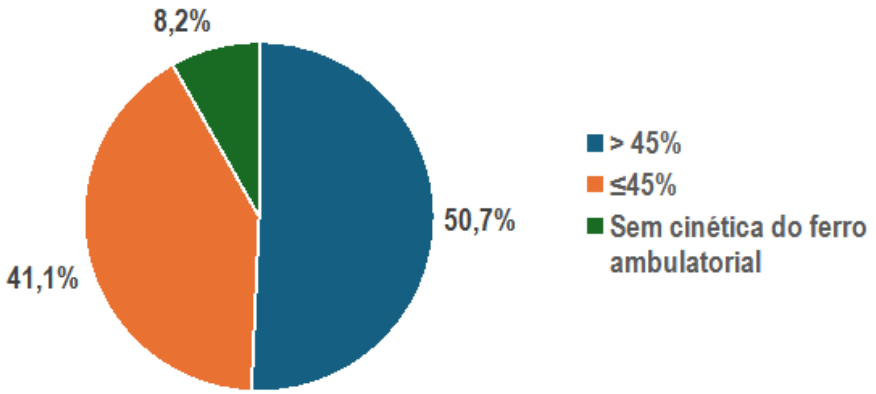


Figura 4. Representação percentual do IST dos 73 pacientes avaliados quanto à mutação do gene *HFE.*

4.7 Avaliação por exames de imagem

No que se refere à realização de exames de imagem, a ultrassonografia abdominal (US) foi realizada em 95 pacientes durante a avaliação clínica inicial. Em 54,8% destes, o laudo referia aumento da ecogenicidade do parênquima hepático (esteatose hepática? depósito de ferro?), 1,1% cisto hepático, 2,1% hemangioma, 2,1% hepatopatia crônica e em 40% o ultrassom foi normal (Figura 5).

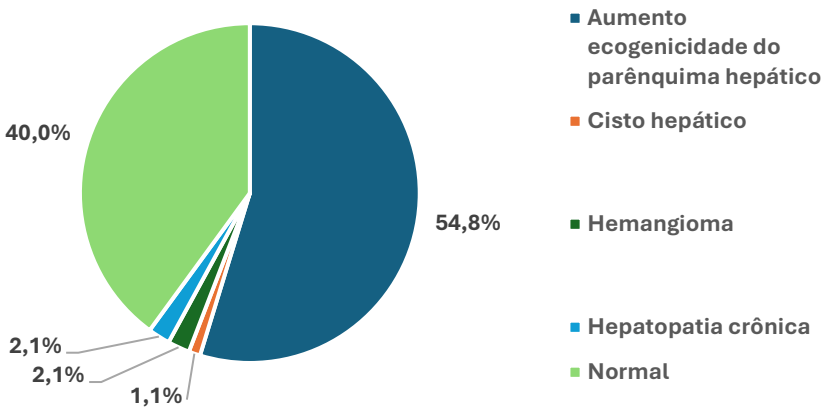


Figura 5. Representação percentual dos laudos de US dos 95 pacientes estudados por ultrassonografia na população do estudo.

Para avaliar a deposição de ferro orgânica, foram empregados a ressonância magnética com quantificação hepática de ferro (RMQHFE) e a biópsia hepática. O laudo da RMQHFE foi encontrado em 10,7% dos pacientes, dos quais em 58,8% havia evidência de sobrecarga hepática de ferro, 29,4% esteatose hepática, 5,9% metástase hepática e suprarrenal de neoplasia de sítio

desconhecido e 5,9% nódulo hepático (Figura 6). Nenhum dos pacientes com sobrecarga hepática de ferro tiveram, em seus laudos de RMQHFE, a classificação do grau de sobrecarga discriminada. A biópsia hepática, porém, foi realizada em somente em dois pacientes cujos laudos não foram elucidativos.

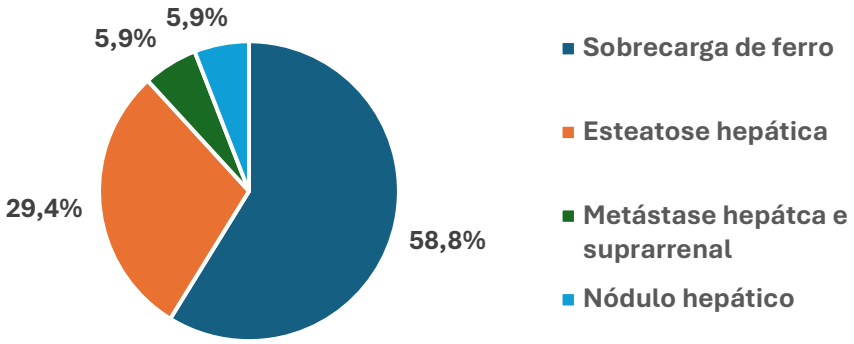


Figura 6. Representação percentual dos laudos de RMQHFE realizados dos 17 pacientes estudados pelo método na população do estudo.

Dos cinco pacientes diagnosticados com mutações no gene *HFE* com genótipos de alta penetrância (dois com genótipos *C282Y/C282Y* e três com *C282Y/H63D*), somente um (genótipo *C282Y/H63D*) realizou a RMQHFE e obteve a confirmação do diagnóstico de sobrecarga de ferro por hemocromatose hereditária do tipo 1, conforme o que é balizado por protocolos de investigação internacionais. Os demais casos, especialmente os dois *C282Y/H63D*, tiveram a RMQHFE solicitada sem, porém, terem realizado o exame, tendo a equipe assistente feito a opção em indicar a flebotomia quantitativa para tentar confirmar o estado de excesso de ferro e, assim, realizar o diagnóstico de hemocromatose hereditária.

4.8 Concordância entre métodos de investigação

Como método auxiliar para definir o diagnóstico etiológico para os casos de hiperferritinemia, cada caso foi classificado em hiperferritinemia com e sem excesso de ferro pela equipe de médicos assistentes dos pacientes elencados no estudo.

Com o intuito de avaliar o grau de concordância entre aqueles diagnósticos, tendo em vista a limitação de acesso a alguns exames complementares na prática clínica e a disponibilidade de dados nos prontuários eletrônicos que possam ser essenciais para a configuração das hipóteses diagnósticas, este trabalho também realizou a mesma classificação anteriormente descrita a partir dos mesmos dados dispostos nos prontuários médicos e seguindo os protocolos diagnósticos para avaliação e diagnóstico de hiperferritinemia. Os resultados são apresentados na tabela 7.

Tabela 7 - Comparação entre os métodos de investigação de hiperferritinemia realizados pela equipe médica assistente e da equipe de estudo.

Classificação	Equipe médica assistente	Equipe de pesquisadores
Hiperferritinemia com excesso de ferro	26 (16,4%)	21 (13,2%)
Hiperferritinemia sem excesso de ferro	87 (54,7%)	99 (62,3%)
Sem classificação	43 (27%)	36 (22,6%)
Sem hiperferritinemia	3 (1,9%)	3 (1,9%)
TOTAL	159 (100%)	159 (100%)

X^2=1,9264, p=0,58783.

4.9 Concordância entre diagnósticos etiológicos

Os diagnósticos etiológicos fornecidos pela equipe médica assistente e pela equipe do estudo estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8 - Comparação de diagnósticos etiológicos entre as equipes.

Diagnóstico etiológico principal	Equipe médica assistente		Equipe de Pesquisa	
Síndrome metabólica	57	35,7%	62	39,0%
Sem diagnóstico etiológico	44	27,7%	48	30,2%
Hemocromatose hereditária	28	17,6%	6	3,8%
Etilismo	6	3,8%	16	10,1%
Outros diagnósticos*¹ *²	24	15,3%	27	17%

X^2=188.093, p<0.0001.

Nota:*¹: Alfa-talassemia, anemia ferropriva, beta-talassemia, cirrose hepática, dengue, doença inflamatória a esclarecer, DPOC descompensado, hepatopatia a esclarecer, hipertrigliceridemia, infecção do trato urinário, infecção pelo HIV, intoxicação secundária por ferro, lúpus eritematoso sistêmico, mieloma múltiplo, neoplasia maligna hepática, SARS-CoV-2, sem hiperferritinemia, síndrome hemolítico urêmica. *²: Cirrose hepática, dengue, DPOC descompensado, gota, hepatopatia crônica, hipertireoidismo, infecção do trato urinário, infecção pelo HIV, intoxicação secundária por ferro, lúpus eritematoso sistêmico, mieloma múltiplo, neoplasia maligna hepática, porfiria cutânea tarda, SARS-CoV-2, sem hiperferritinemia, síndrome hemolítico urêmica.

Em relação aos genótipos observados, a equipe médica assistente constatou o seguinte percentual diagnóstico de sobrecarga de ferro por *HFE* em 26 pacientes: HH *H63D* em heterozigose - 56,6%, HH *H63D* em homozigose – 7,1%, HH *C282Y* em heterozigose – 10,7%, HH *C282Y/H63D* em dupla heterozigose – 10,7%, HH *C282Y* em homozigose – 7,1%, HH por provável mutação não-*HFE* – 3,6% e HH provável – 3,5% (Figura 7A). Já a equipe de pesquisadores fez os seguintes diagnósticos, em seis pacientes: HH *C282Y/H63D* dupla heterozigose - 50%, HH *C282Y* homozigose - 33,33%, HH por provável mutação não-HFE 16,66% (Figura 7B).

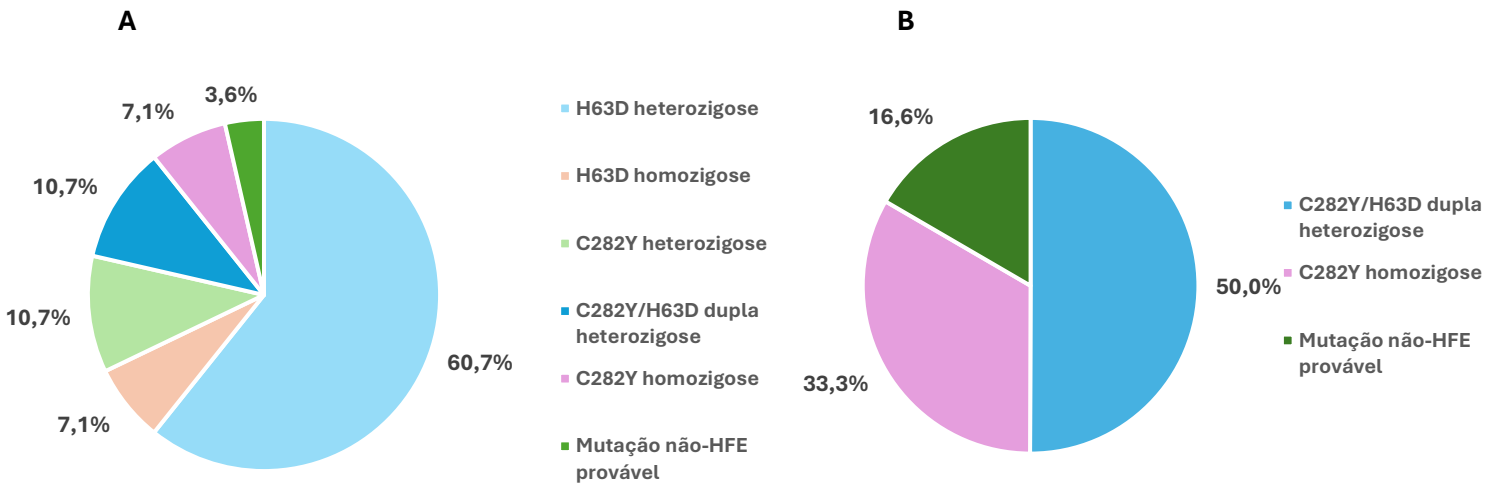


Figura 7. Representação percentual dos genótipos do *HFE* nos pacientes com diagnóstico de hemocromatose hereditária segundo classificação da equipe médica assistente (A) e da equipe de pesquisadores (B).

Chamou a atenção o fato de que equipe médica assistente diagnosticou como portador de hemocromatose hereditária, todo paciente que apresentava algum dos genótipos mutados no gene *HFE* da hemocromatose tipo 1, enquanto a equipe de pesquisadores considerou, para o diagnóstico de HH tipo 1, apenas aqueles cuja mutação *HFE* tenha sido de alto grau de penetrância, quais sejam: *C282Y/C282Y* e *C282Y/H63D*.

A equipe médica assistente diagnosticou 57 casos (35,8%) com síndrome metabólica, sendo que 34,0% (19) dos diagnósticos foram feitos de forma presumida (Figura 8), ou seja, sem que os pacientes preenchessem o mínimo de três dos cinco critérios diagnósticos.

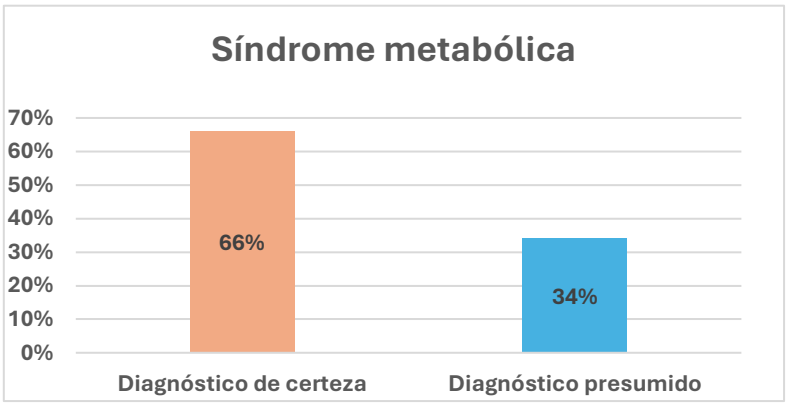


Figura 8. Percentual dos diagnósticos de certeza e presumidos de 57 pacientes diagnosticados com síndrome metabólica pela equipe médica assistente.

O percentual de adesão à investigação de cada quesito diagnóstico para síndrome metabólica foi revisitado pelos pesquisadores nos 57 pacientes que haviam recebido esse diagnóstico sindrômico pela equipe médica assistente com o objetivo de compreender em quais

deles a adesão investigativa foi menor, levando, consequentemente, aos diagnósticos presumidos da síndrome. Inicialmente, foi avaliado se os pacientes apresentavam um prévio diagnóstico definidor de síndrome, como histórico prévio de DM 2 ou de síndrome metabólica. Foi constatado que 12,3% dos indivíduos tinham diagnóstico prévio de síndrome metabólica e 36,8% de DM 2. Como a circunferência abdominal foi realizada em nenhum dos pacientes, a avaliação da deposição de gordura corpórea foi realizada via cálculo do IMC, sendo positiva em indivíduos com índices maiores de 30kg/m². Um total de 78,9% dos pacientes não teve o cálculo do IMC realizado e 14% daqueles que tiveram o cálculo realizado, foram positivos para o quesito. Dados referentes aos TG não constavam em 26,3% dos pacientes, sendo TG > 150mg/dL identificado em 42,1%. Os valores de HDL não foram identificados em 31,6% dos pacientes, mas 56,1% apresentavam valores HDL < 50mg/dL na mulher ou < 40mg/dL no homem. A avaliação de glicemia ou Hb1AC não foi identificada em 19,3% dos pacientes, porém 50,9% tinham glicemia de jejum > 100 mg/dL ou Hb1AC > 5,7%. O diagnóstico prévio de HAS foi identificado em 50,9% (29) dos pacientes.

Procuramos, também, fazer uma comparação entre as médias de IST entre os grupos com presença de alelo mutante e selvagem para o *HFE* e para aqueles com presença de alelos do *HFE* de alta penetrância e baixa penetrância. Não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos com alelo mutante e selvagem para o *HFE* (t=0.5545, df=63, p=0.5812) (Figura 9A). No entanto, entre os grupos com mutações do HFE de alta e baixa penetrância, foi encontrado uma diferença significativa (t=4.654, df=31, p<0.0001) (Figura 9B).

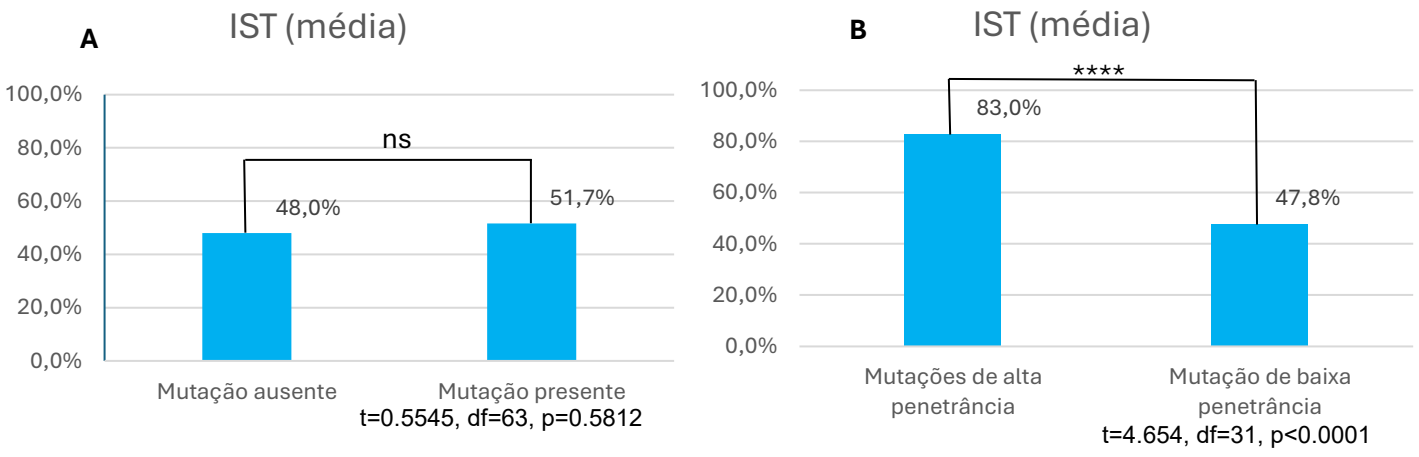


Figura 9: Média do IST entre os pacientes investigados para mutação do *HFE* que possuíam mutação presente ou ausente (A) e média do IST entre os pacientes com mutação do *HFE* presente que apresentavam mutações de alta ou baixa penetrância (B).

5 DISCUSSÃO

O estudo avaliou 159 pacientes que foram encaminhados de diversas especialidades e ambulatórios vinculados ao SUS para o ambulatório de hematologia adulto do HC/UFTM por ferritina elevada para investigação médica e diagnóstico diferencial de hemocromatose hereditária, doença que possui progressão lenta e variável a depender do organismo, porém passível de gravidade pelo comprometimento de estruturas nobres do organismo (ANDERSON; BARDOU-JACQUET, 2021).

Em estudos recentes, Cobo *et al*. (2021) teceram uma análise sobre a última Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil em 2019 (PNS 2019) e identificou que a dependência e o acesso à saúde pública no Brasil são realizados, prioritariamente, por mulheres, pessoas pardas e negras e que possuem baixa escolaridade. Dos pacientes encaminhados ao ambulatório, a maioria foi representada por indivíduos do sexo masculino, brancos e que haviam concluído o ensino fundamental; o que contradiz, em parte, os resultados daquele autor. No entanto, o maior encaminhamento de pacientes do sexo masculino e brancos ao ambulatório pode ser justificado pela maior prevalência e gravidade da hemocromatose hereditária do tipo 1 ocorrer em caucasianos do sexo masculino (EASL, 2022). O tempo médio de encaminhamento foi de 15,3 semanas. Este, apesar de já bastante alto e preocupante, foi menor do que a média de 20 semanas, encontrada por Farias e colaboradores, ao analisar o absenteísmo em relação ao tempo de espera por consultas e exames especializados em um dos estados do sudeste do Brasil (FARIAS *et al*., 2019).

Os serviços médicos que mais encaminharam pacientes para avaliação foram a atenção básica (atenção primária em saúde), a endocrinologia e metabologia, a cardiologia e a gastroenterologia, respectivamente. O alto percentual de encaminhamentos advindos da atenção básica está de acordo com a lógica das Redes de Atenção à Saúde do SUS que, via sistema de referência e contrarreferência, encaminham pacientes da atenção primária para atenção secundária, visando a integralidade da assistência em saúde que é um dos princípios doutrinários do SUS (OLIVEIRA; SILVA; SOUZA, 2021). A representatividade das especialidades previamente mencionadas que mais encaminharam pacientes pode ser justificada pela relação que suas doenças de estudo têm com estados clínicos que levam à hiperferritinemia (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al*., 2018).

A comparação da prevalência de comorbidades na população brasileira averiguada por Simões *et al.* (2021), ao estudar e comparar o PNS 2013 e 2019, demonstrou o maior acometimento da população brasileira por doenças crônicas não transmissíveis do sistema endócrino e cardiovascular. A população avaliada no estudo apresentou uma média de 2,6 comorbidades por paciente, estando a sua distribuição em consonância com os dados apresentados por Simões *et al.* (2021), uma vez que as comorbidades relacionadas ao sistema endócrino metabólico e cardiovascular foram mais prevalentes na população do estudo. O DM 2

e dislipidemia foram as principais comorbidades do primeiro sistema, enquanto a HAS do segundo. Enquanto a minoria da população era tabagista, a maioria era etilista, sendo que a carga etílica foi calculada somente para uma minoria dos casos. Esse fato não permitiu avaliar se a população estudada seguiu a tendência de consumo abusivo de álcool conforme observado por Silva *et al.* (2022), que identificou um aumento progressivo do consumo etílico excessivo na população brasileira. Dos etilistas que possuíam o registro de carga etílica em seus prontuários, mais da metade preenchiam critérios para consumo abusivo, sendo sua maioria do sexo masculino. Entende-se, assim, que a equipe assistencial perdeu a oportunidade de identificar uma população de risco e de propor um tratamento adequado para essa doença de grande impacto social e de saúde (HENDRIKS, 2020).

A hiperferritinemia isolada foi o principal motivo de encaminhamento ao ambulatório, porém quase um quinto dos pacientes não tinham esse exame identificado no cenário pré-ambulatorial e quase um sexto no cenário ambulatorial. Diferenças significativas foram observadas na comparação entre os dois períodos, com queda nos índices de ferritina média e decréscimo dos indivíduos classificados como graves e moderados e incremento nos grupos com aumentos discretos e valores normais, fenômeno que pode ser justificado pela adoção dos cuidados clínicos orientados pelo médico encaminhador.

Estudos que avaliaram a evolução do SUS nas últimas décadas e identificaram que, embora tenha havido uma ampliação da assistência ambulatorial e das estruturas hospitalares no Brasil, ainda há uma escassez de profissionais diante da crescente demanda pelos serviços de saúde pública no país (VIACAVA *et al*., 2018). A investigação clínica de hiperferritinemia pela equipe assistente foi comprometida pela baixa investigação dos hábitos de vida e pelo não uso de ferramentas clínicas que calculam os impactos desses hábitos na saúde dos pacientes, a exemplo do cálculo da carga etílica e carga tabágica. O exame físico não contemplou o cálculo do IMC em cerca três quartos dos pacientes e a mensuração da circunferência abdominal em nenhum caso, medidas clínicas essenciais para a classificação de obesidade (VALENTI et al. 2023) e um dos quesitos para diagnóstico de síndrome metabólica (SAKLAYEN, 2018). Essa baixa adesão à investigação pela anamnese e exame físico pode residir na necessidade de se reduzir a duração das consultas médicas para dar vazão à alta demanda de atendimentos nos ambulatórios do SUS (GALVÃO *et al*. 2020), além da não observância de protocolos de investigação moldados às características da população brasileira e adequados à realidade geral e regional do SUS.

Ademais quanto aos exames laboratoriais, nem todos os pacientes tiveram minimamente as dosagens de ferritina, IST e hemograma completo identificados nos prontuários, o que destoa das suas indicações mandatórias em todos os indivíduos em investigação inicial de hiperferritinemia, segundo estudos de ONG; NICOLL; DELATYCKI (2016), CULLIS *et al.* (2018) e Fitzsimons, *et al.* (2018).

A avaliação do ferro sérico foi identificada em pouco mais da metade dos pacientes, enquanto o IST não foi identificado em um quarto dos indivíduos do estudo. A baixa adesão à investigação da cinética do ferro em conformidade com as evidências pode ter inviabilizado uma correta classificação dos casos de hiperferritinemia em com e sem excesso de ferro e, consequentemente, o direcionamento assertivo dos diagnósticos etiológicos (DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al.*, 2018; ONG; NICOLL; EASL, 2022).

A equipe médica assistente classificou os pacientes como sem excesso de ferro em mais da metade dos casos, seguido por sem classificação em aproximadamente um terço e com excesso de ferro em um sexto. A equipe de pesquisadores do estudo também classificou os pacientes em hiperferritinemia sem excesso de ferro em quase dois terços, seguido pelos sem classificação em pouco mais de um quinto e com excesso de ferro (aproximadamente 13%). Em ambos os grupos, o percentual dos não classificados teve uma correspondência com o percentual dos pacientes não investigados para o IST, pouco mais de um quarto. Considerando somente o percentual de indivíduos classificados com e sem excesso de ferro, os dados encontrados revelam que ambas as classificações estão de acordo com os da literatura em que, aproximadamente, 80% dos casos de hiperferritinemia não estão relacionados ao excesso de ferro (MAHROUM *et al*., 2022).

A população estudada para mutação do gene *HFE* representou quase metade da população do estudo, sendo que destes pouco mais de sua metade possuía IST $\geq$ 45%, cerca de um terço IST $\leq$ 45% e menos de 10% não havia a cinética do ferro documentada no prontuário médico. Esses dados revelam que quase a metade da população investigada para a mutação do gene *HFE* não possuía indicação formal de realizar esse exame (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al.*, 2018; EASL, 2022), o que pode ter promovido desnecessária oneração ao sistema de saúde e possíveis erros diagnósticos ao imputar às mutações do *HFE* de baixa penetrância a causa do suposto excesso de ferro orgânico a alguns casos de hiperferritinemia relacionada a outras etiologias.

As evidências sobre o tema apontam para a acurácia subótima dos valores de IST como ferramenta única para triagem de pacientes acerca da existência de excesso de ferro orgânico, haja vista o impacto dos diferentes interferentes naquele exame laboratorial (MAHROUM *et al.,* 2022). No entanto, esse estudo identificou uma média de IST muito elevada entre aqueles pacientes com mutações de alta penetrância em relação àqueles com gene selvagem e gene mutado com genótipos de baixa penetrância. Com isso, os dados encontrados nesse estudo corroboram a compreensão da acurácia subótima do IST e cinética do ferro complementar como ferramenta única para triagem populacional dos estados de excesso de ferro orgânico entre os encaminhados para avaliação de hiperferritinemia, como apresentado nos estudos de Ong; Nicoll; Delatycki (2016), Cullis e colaboradores (2018) e da Associação Europeia para o Estudo do Fígado - EASL (2022). Entretanto, reforça que a ocorrência de valores IST > 50% com aumento

progressivo tanto nos seus valores de IST quanto nos de ferritina, pode, corresponder ao acúmulo gradual de ferro orgânico, como visualizado nos pacientes com HH tipo 1 por genótipos de alta penetrância nesse estudo (EASL, 2022).

A avaliação com exames de imagem demonstrou ser outro ponto de fragilidade no processo investigativo da equipe médica assistente, uma vez que pouco mais de 40% dos pacientes não conseguiram realizar a ultrassonografia em sua investigação inicial, e somente em um de cinco daqueles com genótipos do *HFE* de alto grau (*C282Y* homozigose, *C282Y/H63D* dupla heterozigose) conseguiu realizar a RMQHFE para confirmar sobrecarga de ferro. Esses achados revelam a barreira por acesso aos exames de imagem no SUS, sejam eles de baixo ou alto custo, conforme demonstrado por Alencar *et al*. (2024) em seu estudo. Consequentemente, o acesso limitado aos exames de imagem pode ter aumentado o número de diagnósticos presumidos de hiperferritinemia com excesso de ferro e hemocromatose hereditária do tipo 1 por genótipos de baixo grau (*H63D* heterozigose, *H63D* homozigose, *C282Y* heterozigose) e levado a um número maior de pacientes à flebotomia terapêutica, procedimento que possui eventos colaterais que são tão maiores, quanto mais imprecisas forem as suas indicações (EASL, 2022).

Quanto à representação dos genótipos mutantes do *HFE*, a equipe médica assistente estabeleceu como diagnóstico etiológico de HH do tipo 1 todos aqueles com fenótipo mutante *HFE*, sendo a grande maioria composta por genótipos *HFE* de baixa penetrância (H63D heterozigose, H63D homozigose, C282Y heterozigose), o que conflita com os dados da literatura (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al.*, 2018; FITZSIMONS *et al.*, 2018; EASL, 2022). A equipe de pesquisa, porém, diagnosticou como HH apenas aqueles com genótipos de alta prevalência (*C282Y/H63D* dupla heterozigose, *C282Y* homozigose e a provável mutação não-HFE). A disparidade dos diagnósticos de HH do tipo 1 entre a equipe médica assistente e a equipe de pesquisa em relação aos genótipos de baixa prevalência, pode estar relacionada ao fato da primeira não ter considerado a característica clínica dos diferentes genótipos da doença e suas diferentes capacidades de promover acúmulo orgânico de ferro, como apresentado por Ong; Nicoll; Delatycki (2016), Cullis *et al.* (2018), Fitzsimons, *et al.* (2018) e a diretriz de práticas clínicas em hemocromatose da Associação Europeia para o Estudo do Fígado - EASL (2022).

Com exceção a HH, os diagnósticos etiológicos fornecidos pela equipe médica assistente foram compostos por 22 doenças diferentes, havendo representação de doenças infectocontagiosas, hematológicas, reumatológicas, oncohematológicas, dentre outros. A síndrome metabólica obteve maior frequência na população estudada, estando em conformidade com estudos que revelam a alta prevalência populacional de SM (SAKLAYEN, 2018; ROJAS *et al.* 2021). O elevado número de indivíduos sem diagnóstico etiológico, a segunda maior prevalência, pode ser justificado pela falta de uma investigação clínica e laboratorial sistematizada, além do limitado acesso a exames de imagem, como já referido anteriormente. O etilismo foi a terceira doença mais responsável pelos casos de hiperferritinemia, confirmando o impacto deletério desse

hábito na saúde humana conforme apresentado por Hendriks (2020) e seu vulto na saúde da população brasileira, conforme abordado por Silva *et al.* (2022). No entanto, o real impacto do álcool na população do estudo pode ter sido subestimado pelo desconhecimento real dos pacientes que faziam consumo abusivo de álcool.

A síndrome metabólica foi a doença mais diagnosticada entre os pacientes com hiperferritinemia tanto pela equipe médica assistente quanto pela equipe de pesquisa, o que corrobora os resultados dos principais artigos sobre esse tema (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al.*, 2018; FITZSIMONS*, et al*., 2018). Embora seja a doença mais prevalente na população do estudo, a investigação dos quesitos diagnósticos para síndrome metabólica revelou que pouco mais de 30% dos casos diagnosticados pela equipe médica assistente se tratavam de diagnósticos presumidos, ou seja sem preenchimento dos quesitos diagnósticos mínimos. Dados referentes à classificação de obesidade, níveis séricos de triglicerídeos, HDL-colesterol e glicemia de jejum ou Hb1Ac não constavam, respectivamente, em 80%, 26%, 30% e 20% dos prontuários médicos, o que pode ser justificado por limitações temporais de acesso a exames laboratoriais no SUS (VIACAVA *et al.* 2018) e inexistência de protocolos de investigação moldados às características da população brasileira e adequados à realidade geral e regional do SUS.

A equipe médica assistente deu a um quinto dos pacientes o diagnóstico de HH tipo 1 por genótipos de baixa penetrância (*H63D* heterozigose, *H63D* homozigose, *C282Y* heterozigose) como forma de imputar a essa doença os estados de hiperferritinemia encontrados naqueles indivíduos. A comparação entre as médias do IST dos pacientes sem mutação do *HFE* e aqueles com mutação de baixa penetrância, inclusive com presença de comorbidades modificadoras de doença, mostrou não haver diferença significativa das médias como aquela apresentada pelos pacientes com genótipo de alta penetrância. Por outro lado, o IST apresentou diferença altamente significante entre aqueles com a mutação *HFE* de baixa e alta penetrância. Assim, imputar aos genótipos do *HFE* de baixa penetrância a causa dos estados de hiperferritinemia associados ao acúmulo de ferro, contradiz as evidências sobre o tema, mesmo em concomitância a comorbidades modificadoras de doença, uma vez que os estudos apontam para a impossibilidade dos genótipos de baixa penetrância serem capazes de acumular aquele mineral de forma clinicamente relevante (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; CULLIS *et al.*, 2018; ANDERSON; BARDOU-JACQUET, 2021), o que pode também ser corroborado pelo fato da comparação entre as médias de IST dos indivíduos sem mutação e com mutações de baixa penetrância não demonstrou diferenças significativas no estudo.

Ao analisar os laudos de RMQHFE realizados pelos pacientes do estudo, percebeu-se que dois casos, por mais que apresentassem depósito de ferro hepático, não possuíam mutação do gene *HFE*. Ambos os pacientes eram assintomáticos e não tinham históricos de hemotransfusão prévia ou suplementação de ferro, não preenchiam critérios para uso abusivo de álcool e não tinham histórico pregresso de hemoglobinopatias, mielodisplasias e anemias hemolíticas. Os

pacientes apresentavam níveis de IST pouco maiores que 45%, não apresentavam anemia ao hemograma e possuíam esteatose hepática confirmada pelo Us, além de preencherem os critérios diagnósticos para síndrome metabólica. Dessa forma, diante do contexto clínico e dos dados investigados pela equipe médica assistente, o ADF ou a SSFD poderiam ser possíveis diagnósticos para os casos apresentados diante da capacidade de justificar a sobrecarga de ferro hepático em indivíduos sem estigmas clínicos de hemocromatose hereditária e que possuam diagnóstico de síndrome metabólica ou doença gordurosa hepática e não preencham critérios para uso abusivo de álcool (VALENTI *et al.*, 2023; GENSLUCKNER *et al.*, 2024).

Os dados do estudo evidenciaram: grande período de espera entre o encaminhamento e o primeiro atendimento médico especializado (>3 meses); falta de sistematização para a confecção da história clínica e exame físico dos casos, evidenciado pela baixa investigação dos hábitos de vida e do emprego de ferramentas para avaliação de obesidade ao exame físico; adesão parcial à investigação laboratorial pertinente e tendência à pesquisa de mutação do *HFE* em indivíduos sem indicação clínica clara. Tais fatos podem ter promovido desnecessária oneração ao sistema de saúde, acesso moroso ou limitado aos exames de imagem e grande quantidade de diagnósticos de hemocromatose hereditária do tipo 1 por genótipos de baixa penetrância (*H63D* heterozigose, *H63D* homozigose, *C282Y* heterozigose), conflitando com as evidências científicas atuais (ONG; NICOLL; DELATYCKI, 2016; FITZSIMONS*, et al.*, 2018; CULLIS *et al*., 2018; EASL, 2022). Tais situações e dificuldades, encontradas em um ambulatório de especialidade do SUS localizado na região sudeste do Brasil, podem ser ainda maiores em centros localizados no interior ou em regiões remotas do país (CARVALHO; JESUS; SENRA, 2017; VIACAVA *et al.*, 2018). Assim, esse estudo propõe a implementação de um protocolo de investigação de hiperferritinemia factível para a realidade e peculiaridades do SUS, para sistematizar a investigação de hiperferritinemia, que contemple o uso racional de exames laboratoriais e indicações precisas de exames de imagem, que permitam obter diagnósticos assertivos e evitar gastos desnecessários (ANEXO B).

Em 2016, os pesquisadores Ong, Nicoll e Delatycki publicaram um estudo sobre manejo de hiperferritinemia com a proposição de um algoritmo diagnóstico (ANEXO B1) factível para a realidade do HC/UFTM e, possivelmente em demais centros vinculados ao SUS, que propõe uma investigação clínica e laboratorial sistematizadas e sugere a indicação de exames laboratoriais tão mais complexos quanto maior for a demanda investigativa de cada caso, apresenta indicações de abordagem multiprofissionais em situações específicas visando a celeridade do diagnóstico etiológico, a integralidade e a individualização da assistência à saúde do paciente; sugere a execução de exames de alta complexidade em situações de exceção e oferece alterativas em caso de ausência ou limitação de acesso aos métodos de alta complexidade. Com o objetivo de melhor adaptar o referido protocolo à realidade do HC/UFTM, o presente estudo propõe algumas

adaptações ao algoritmo diagnóstico original (ANEXO B2), do qual destacam-se as seguintes orientações básicas:

- Exames iniciais a serem realizados em caso de hiperferritinemia isolada: Repetição da dosagem de ferritina, índice de saturação de transferrina, ALT, AST, glicose de jejum, colesterol total e frações, VHS e PCR.
- Pesquisa de mutação do gene *HFE* (mutações C282Y e H63D): Caso de cinética do ferro compatível com excesso de ferro (IST > 45%), em caso de estigmas relacionadas ao excesso de ferro ao exame físico, familiares de primeiro grau de pacientes portadores do genótipo *HFE* mutante C282Y em homozigose ou dupla heterozigose C282Y e H63D.
- Encaminhamento ao hepatologista: Ferritina > 1000 mcg/L e/ou alteração das provas hepáticas (AST e ALT) ou sinais sugestivos de cirrose hepática ao Us abdominal.

6 CONCLUSÃO

Constatamos que a investigação de hiperferritinemia no HC/UFTM tem sido realizada de forma não sistematizada e pouco uniforme, essas constatações são justificadas pela baixa adesão a uma investigação clínica e laboratorial pertinente, pela ampla tendência da pesquisa de mutações do *HFE* em pacientes com indicações questionáveis, e pela alta proporção de indivíduos sem diagnóstico ou de diagnósticos que podem ser contestados pelas descobertas científicas da última década.

O limitado acesso aos exames de imagem, especialmente a ressonância magnética que permite uma avaliação não invasiva da deposição de ferro orgânico, foi um grande limitador na avaliação dos depósitos corpóreos de ferro nos indivíduos com essa indicação. Esses fatores podem ter aumentado os diagnósticos presumidos de excesso de ferro corpóreo e as indicações pouco precisas de terapêutica específica.

O elevado número de pacientes sem diagnóstico etiológico ressalta a importância da implementação de uma pesquisa sistematizada. O considerável quantitativo de diagnósticos de HH do tipo 1 em pacientes com genótipos de baixa penetrância conflita com os dados da literatura e demonstram a necessidade de conscientização acerca da penetrância variável da doença, que depende, principalmente, do genótipo herdado, seguido do sexo, idade e comorbidades dos pacientes.

O presente estudo não apenas contribuiu para o entendimento da investigação de hiperferritinemia no HC/UFTM, seus pontos frágeis e limitações, mas também nos propicia recomendar a implementação de melhorias com a implementação de um protocolo de investigação de hiperferritinemia, propiciando educação continuada para toda equipe, permitindo o aprimoramento do protocolo sugerido de acordo com a realidade e regionalidade de saúde locais, bem como servir de modelo como referência para outros centros vinculados ao Sistema Único de Saúde localizados em regiões interioranas ou em áreas remotas do país e alhures.

7 REFERÊNCIAS

ADAM, P.; BARTON, J. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. **Journal of Hepatology**. EUA. V. 55, n.2, ago. 2011.

ADAMS, P.; REBOUSSIN, D.; BARTON, J.; MCLAREN, C.; ECKFELDT, J.; MCLAREN, G.; *et al*. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. **The New England journal of medicine**. EUA. v. 352, n.17, p.1769-78, abr. 2005.

ALENCAR, C; OLIVEIRA, D, TEIXEIRA, A.; LEMOS, L.; QUESADO, R.; SANTOS, I., *et al*. Tomografia computadorizada e ressonância magnética no Brasil: estudo epidemiológico sobre distribuição dos equipamentos, frequência de realização dos exames e comparação entre setores público e provado. **Radiologia Brasileira**. Brasil. v. 57, 2024.

ANDERSON, G. J.; BARDOU-JACQUET, E. Revisiting hemochromatosis: genetic *vs.* phenotypic manifestations. **Annals of Translational Medicine.** França, v. 9, n. 8, p. 1-16, abr. 2021.

AROSIO, P.; ELIA, L.; POLI, M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. **IUBMB Life.** EUA, v. 69, n. 6, p. 474-22, jun. 2017.

BACON, B.; ADAMS, P.; KOWDLEY, K.; POWELL, L.; TAVILL, A. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**. EUA, v. 54, n. 1, p. 328-43, jul. 2011.

BRANISSO, P.; OLIVEIRA, C.; FILHO, H.; LIMA, F.; SANTOS, A.; MANCINI, M.; *et al*. Non-invasive methods for iron overload evaluation in dysmetabolic patients. **Annals of Hepatology.** Espanha, v. 27, n. 4, jul-ago. 2022.

BRISSOT, P.; PIETRANGELO, A.; ADAMS, P.; GRAAF, B.; MCLAREN, C.; LORÉAL, O. Haemochromatosis. **Natural Reviews Disease Primers.** EUA, v. 4, p. 1-36, abr. 2011.

CARVALHO, A.; JESUS, W.; SENRA, I. Regionalização no SUS: processo de implementação, desafios e perspectivas na visão crítica de gestores do sistema. **Ciência & Saúde Coletiva**. Brasil, v. 22, n. 4, p. 1155-64, 2017.

CASTIELLA, A.; URRETA, I.; ZAPATA, E.; ZUBIAURRE, L.; ALÚSTIZA, J.; OTAZUA, P. Liver iron concentration in dysmetabolic hyperferritinemia: Resultas from a prospective cohort of 276 patients. **Annals of Hepatology.** Espanha, v. 19, n.1, p. 31-5, fev. 2020.

COBO, B.; CRUZ, C.; DICK, P. Gender and racial inequalities in the access and the use of health services in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva.** Brasil, v. 26, n. 9, 2021.

CORRENTI, M.; GAMMELLA, E.; CAIRO, G.; RECALCATI, S. Iron Mining for Erythropoiesis. **International Journal of Molecular Science**. Suíça, v. 23, p. 1-12, mai. 2022.

CULLIS, J. O.; FITZSIMONS, E. J.; GRIFFITHS, W. J. H.; TSOCHATZIS, E.; THOMAS, D. W. Investigation and management of a raised serum ferritin. **British Journal of Haematology.** Reino Unido, Londres, 81, p. 331-40, mai. 2018.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. **Journal of Hepatology.** Suíça, v. 77, p. 479-502, jun. 2022.

DATZ, C.; MÜLLER, E.; AIGNER, E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. **Minerva endocrinologica**. Salzburg, Austria, v. 42, n. 2, p. 173-83, jun. 2017.

FARIAS, C.; GIOVANELLA, L., OLIVEIRA, A.; NETO, E. Waiting time and absenteeism in secondary care: a challenge for universal health systems. **Saúde debate.** Rio de janeiro, Brasil, v.43, n.5, p.190-204, dez. 2019.

FAUTER, M.; MAINBORG, S.; JAMMAL, T.; GUEBER, A.; ZAEPFEL, S.; HENRY, T.; *et al.* Extreme Hyperferritinemia: Causes and Prognosis. **Journal of clinical medicine.** Basel, Suíça, v. 11, n.18, set. 2022.

FITZSIMONS, E.; CULLIS, O.; THOMAS, D.; TSOCHATZIS, E. ; GRIFFITHS, W. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). **British Journal of Haematology**. Reino Unido. V. 181, n. 3, mai. 2018.

GALVÃO, T.; TIGUMAN, G.; FILHO, D.; SILVA, M. Tempo de espera e duração da consulta médica na região metropolitana de Manaus, Brasil: estudo transversal de base populacional, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde.** Brasília, Brasil, v. 29, n. 4, 2020.

GENSLUCKNER, S.; WERNLY, B.; KOUTNY, F.; STREBINGER, G.; ZANDANELL, S.; STECHEMESSER, L. Prevalence and Characteristics of Metabolic Hyperferritinemia in a Popular-Based Central-European Cohort. **Biomedicines**. Basel, Suíça, v. 12, n. 1, jan. 2024.

HENDRIKS, H. Alcohol and Human Health: Whats is the evidence? **Annual review of food science and technology.** EUA. v. 11, p. 1-21, 2020.

HOLLAND, J.; FERNANDES, A. Hemocromatose hereditária. **Atas de Ciências da Saúde.** São Paulo, v. 4, p. 51-65, out-dez. 2016.

HSU, C.; SENUSSI, N.; FERTRIN, K.; KOWDLEY, K. Iron overload disorders. **Hepatology communications**. EUA, v. 6, n.9, p. 1842-54, ago. 2022.

KERSTING, N.; FONTANA, J.; ATHAYDE, F.; CARLOTTO, F.; MACHADO, B.; ARAÚJO, C. *et al.* Hereditary hemochromatosis beyond hyperferritinemia: Clinical and laboratory investigation of the patient's profile submitted to phlebotomy in two reference centers in southern Brazil. **Genetics and Molecular Biology**. Brasil, v. 46, n. 2, mai. 2023.

KOWDLEY, K. V.; BROWN, K. E.; AHN, J.; SUNDARAM, V. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. **American Journal of Gastroenterology,** EUA, v. 114, p. 1202-18, ago. 2019.

LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J. Metabolic syndrome: Past, Present and Future. **Nutrients.** Suíça, v. 12, n. 11, nov. 2020.

LIMA, D.; MAGALHÃES, P.; ABREU, G.; LISBOA, E.; LOUREIRO, S. Access and equity in use of diagnostic imaging in Brazil: a longitudinal ecological study. **The Lancet.** Reino Unido. 2014.

LIETMAN, S. Hemochromatosis: the new blood donor. **Hematology. American Society of Hematology.** EUA. v.2013, 2013.

LOMMAERT, E., VERLINDEN, W.; DUYSBURGH, I.; HOLVOET, T.; SCHOUTEN, J. Hyperferritinemia and non-HFE hemochromatosis: differential diagnosis and workup. **Acta gastro-enterologica Bélgica.** Bélgica, v. 86,2, p. 356-9, abr. 2023.

MAHROUM, N.; ALGHORY, A.; KIYAK, Z.; ALWANI, A.; SEIDA, R.; ALRAIS, M.; SHOENFELD, Y. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. **Journal of Autoimmunity**, EUA, Califórnia, v. 126, p. 1-10, jan. 2022.

NOROSHI, U.; TAKASAWA, K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. **Nutrients.** Suíça, v. 10, n. 9, ago. 2018.

OLIVEIRA, C.; SILVA, E.; SOUZA, M. Referência e contrarreferência para a integralidade do cuidado na Rede de Atenção à Saúde. **Revista de Saúde Coletiva.** Brasil, v. 31, n. 1, 2021.

ONG, S.; NICOLL, A.; DELATYCKI, M. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? **European Journal of Internal Medicine**. Itália, v. 33, p. 21-7, jun. 2016.

PETERSEIM, C; JABBOUR, K.; MULKI, A. Metabolic Syndrome: An Update Review on Diagnosis and Treatment for Primary Care Clinicians. **Journal of Primary & Community Health.** EUA. v. 15, dez. 2024.

PIPERNO, A.; PELUCCHI, S.; MARIANI, R. Hereditary Hyperferritinemia. **International Journal of Molecular Sciences.** Itália, v. 243, jan. 2023.
PLAYS, M.; MÜLLER, S.; RODRIGUEZ, R. Chemistry and biology of ferritin. **Metallomics.** França, v. 13, n. 5, mai. 2021.

RIZZO, M.; RIZVI, A. New Advances in Metabolic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences.** Suíça, v. 25, n. 15, jul. 2024.

ROCHLANI, Y.; POTHINENI, N.; KOVELAMUDI, S.; MEHTA, J. Metabolic Syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutics Advances in Cardiovascular Disease.** EUA, v. 11, n.8, p. 215-25, 2017.

ROJAS, M.; CHÁVEZ-CASTILLO, M.; PIRELA, D; PARRA, H.; NAVA, M.; CHACÍN, M. Metabolic Syndroms: Is It Time to Add the Central Nervous System? **Nutrients.** Suíça, v. 13, n.7, jun. 2021

SAKLAYEN, M. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current hypertension reports.** EUA, v. 20, n. 2, feb. 2018.

SANDNES, M.; ULVIK, R.; VORLAND, M.; REIKVAM, H. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. **Journal of Clinical Medicine**. Suíça, v. 10, p. 1-25, mai. 2021.

SANTOS, D.; LEITE, H.; RASELLA, D.; SILVA, S. Capacidade de produção e grau de utilização de tomógrafo computadorizado no Sistema Único de Saúde. **Caderno de Saúde Pública**. Brasil, Rio de Janeiro. V.30, n.6, jun. 2014.

SHI, W.; ZHANG, Q. Association between Metabolic Syndrome and the Musculoskeletal System. **Nutrients**. Suíça, v. 15, n.20, out. 2023.

SILVA, L.; HELMAN, B.; SILVA, D.; AQUINO, E.; FREITAS, P.; SANTOS, R. *et al.* Prevalência de consumo abusivo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira: Pesquisa nacional de saúde 2013 e 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde.** Brasília, Brasil, v. 31, jun. 2022.

SIMÕES, T.; MEIRA, K.; SANTOS, J.; CÂMARA, D. Prevalence of chronic diseases and access to health services in Brazil: evidence of thee household surveys. **Ciência & Saúde Coletiva.** Brasil, v. 26, n. 9, p. 3991-4006, 2021.

SINGAL, K. Porphyria cutânea tarda: Recent update. **Molecular genetics and metabolism.** EUA, v. 128,3, p. 271-81, nov. 2019.

UEDAS, N.; TAKASAWA, K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. **Nutrients**. Suíça, v. 10, 9, ago. 2018.

VALENTI, L.; CORRADINI, E.; ADAMS, L.; AIGNER, E.; ALQAHTANI, S.; ARRASE, M.; *et al*. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. **Nature reviews. Endocrinology.** Itália. v. 19, n.6, p. 299-310, mai. 2023.

VIACAVA, F.; OLIVEIRA, R.; CARVALHO, C.; LAGUARDIA, J.; BELLIDO, J. SUS: oferta, acesso e utilização de serviços de saúde nos últimos 30 anos. **Ciência & Saúde Coletiva**. Brasil, v. 23, n. 6, p. 1751-62, 2018.

APÊNDICE A

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Identificação:

Nome: _____

RG Hospitalar: _____

Sexo: _____ Idade ao encaminhamento: _____

Data de nascimento: _____

1. Dados clínicos:

Data 1ª consulta: _____

( ) Etilismo: ( ) Fermentados ( ) Destilados	Carga etílica -
( ) Tabagismo	Carga tabágica –
( ) Obesidade / Sobrepeso ( ) Cálculo do IMC ( ) Estimativa clínica	IMC –
( ) Diabetes Data do diagnóstico: _____ ( ) Tipo I ( ) Tipo II	Medicações em uso –
( ) HAS Data do diagnóstico: _____	Medicações em uso –
( ) Transfusão sanguínea ( ) Hemácias ( ) Plaquetas ( ) PFC	Número de transfusões – Hemácias: _____ Plaquetas: _____ Plasma: _____ Data última transfusão: _____

( ) Doença renal crônica (DRC) Data do diagnóstico: _____	Medicações em uso -

( ) Dislipidemia Tempo do diagnóstico: _____	Medicações em uso –
( ) Hepatopatia ( ) Esteatohepatite não alcóolica ( ) Esteatohepatite alcóolica ( ) Cirrose hepática	Data do diagnóstico -
( ) Doenças infecciosas ( ) Hep. C ( ) Hep. B ( ) HIV ( ) Outro: _____	Data do diagnóstico – Medicação em uso –
( ) Neoplasia	Etiologia –
( ) Doença autoimune	Etiologia –
( ) Hemoglobinopatia / Anemia Hemolítica / Eritropoiese ineficaz	( ) Talassemia ( ) Esferocitose ( ) Síndrome mielodisplásica ( ) Outro: _____
( ) Doença de Gaucher	Data do diagnóstico –

( ) Hemocromatose hereditária	[ ] C282Y homozigose [ ] C282Y / H63D – Dupla heterozigose [ ] H636 homozigose
( ) Outras doenças hereditárias:	

2. Exames complementares

Ferritinemia: Data: _____	Resultado:
Saturação de Transferrina (IST): Data: _____	Resultado:
Hemograma: Data: _____	Hemoglobina: _____ Hematócrito: _____ VCM: _____ HCM: _____ RDW: _____
Glicemia / Hb1AC Data: _____	Glicemia: Hb1AC:

Provas hepáticas Data: _____	TGO:_____ TGP: _____ GGT:_____ FA:_____ BT e F: _____ TP: _____ TTPA: _____
Ureia e Creatinina Data: _____	Ureia: Creatinina:
US abdominal: Data: _____	Laudo:
RM abdominal com quantificação de ferro hepático:	Laudo:

Mutação do HFE: Data do exame: _____	[ ] C282Y heterozigose [ ] C282Y homozigose [ ] C282Y / H63D – Dupla heterozigose [ ] H636 homozigose [ ] H63D heterozigose
FAN e FR Data do exame: _____	FR: FAN:

Sorologias virais: Data do exame: _____	HIV:_____ Hep. B.- HbsAg: _____ Anti-HBc: _____ Anti-HBs: _____ Hep. C.- Anti-HCV: _____ Outros: _____
Outros resultados:	

3. Diagnóstico

Etiologia de Hiperferritinemia: _____

Data do diagnóstico: _____

4. Tratamento proposto:

( ) Sangria terapêutica	Total de sessões:	Ferritina pós tratamento
( ) Outro tratamento	Especificação:	

ANEXO A

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do manejo diagnóstico e terapêutico de pacientes com hiperferritinemia no Hospital de Clínicas da UFTM
Pesquisador Responsável: Helio Moraes de Souza
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 66249222.9.0000.8667
Submetido em: 20/12/2022
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção: PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_2055083

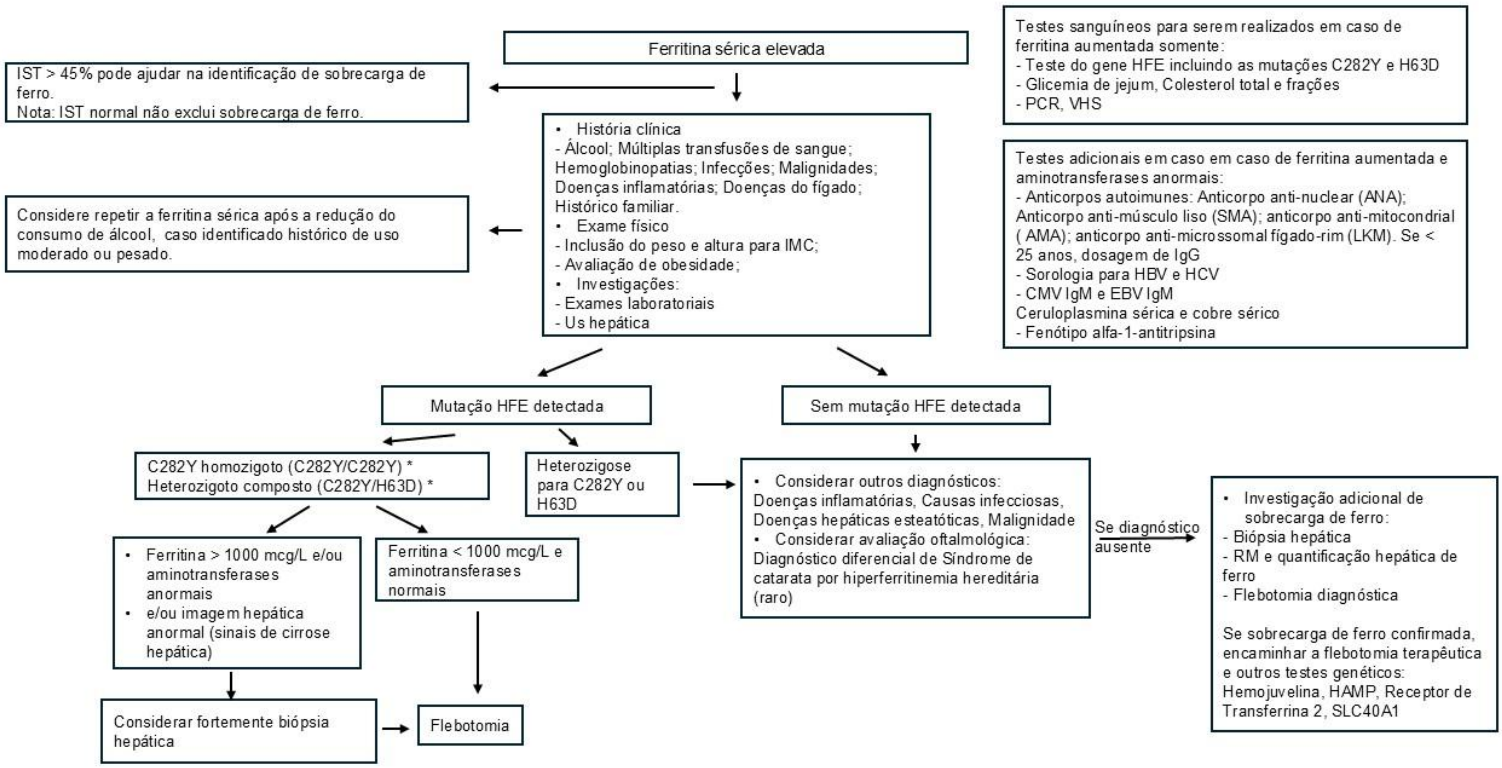
DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

LISTA DE APRECIAÇÕES DO PROJETO

HISTÓRICO DE TRÂMITES

ANEXO B

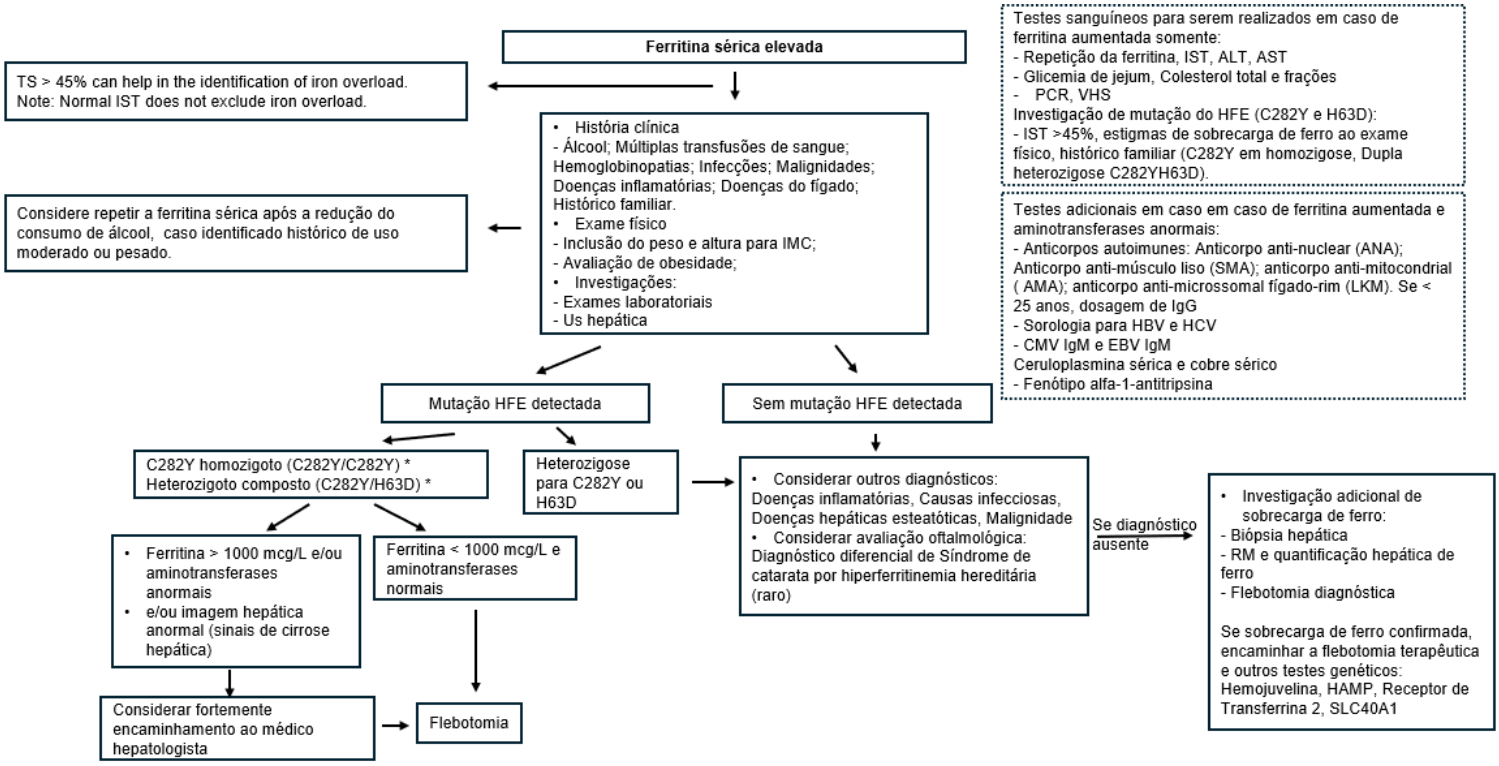
1. Algoritmo para investigação de hiperferritinemia



Algoritmo de abordagem para hiperferritinemia. * Rastreio familiar recomendado

Fonte: Traduzido de ONG, S.; NICOLL, A.; DELATYCKI, M. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? European Journal of Internal Medicine. Itália, v. 33, p. 21-7, jun. 2016.

2. Algoritmo para investigação de hiperferritinemia adaptado à realidade brasileira



Algoritmo de abordagem para hiperferritinemia. * Rastreio familiar recomendado

Fonte: Traduzido e adaptado, pela equipe de pesquisadores, de ONG, S.; NICOLL, A.; DELATYCKI, M. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? European Journal of Internal Medicine. Itália, v. 33, p. 21-7, jun. 2016

ANEXO C

Assessment of hyperferritinemia diagnostic management: a cross-sectional study in a developing country

Hyperferritinemia: under-development countries management approach

Murilo M. DAFLON-MOURA[1], Natália N. P. DA SILVA[1], Thiago N. PAREJA[1], Sarah C. S. V. TANAKA[1], Anna Cecília D. M. CARNEIRO[1], Fernanda B. DE VITO[1], Helio MORAES-SOUZA[1]*

[1]Hematology and Transfusion Medicine, Department of Internal Medicine, Federal University of Triângulo Mineiro, Uberaba - MG, Brazil.

*Corresponding author: Helio Moraes-Souza, Hematology and Transfusion Medicine, Department of Internal Medicine, Federal University of Triângulo Mineiro, Avenida Getúlio Guaritá, 250, Nossa Senhora da Abadia, 38025-440, Uberaba - MG, Brazil. E-mail: helio.moraes@uftm.edu.br

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Abstract

BACKGROUND: Ferritin measurement is widely used in current clinical practice. Different organic conditions may present with hyperferritinemia, which represents a great challenge for diagnosing by requiring specific and complex approaches. Many international authors proposed investigation algorithms impracticable at the Brazilian Health System reality. The aim of the research is to study limitations for hyperferritinemia etiological diagnosis, identify possible failures, propose an investigation protocol to improve local outcomes, serving as a model for other centers that experience access limitations.

METHODS: It's a primary, analytical, observational, retrospective study developed through the evaluation of epidemiological, clinical, image, and laboratory data.

RESULTS: A 159 patients were evaluated, most of them had TS $\leq$ 45%. *HFE* evaluation was performed in 45.2% of the patients, being the number of those without clinical indication for HFE mutation significant. Iron plasmatic levels and transferrin saturation

(TS) were found in, respectively, 66,6% and 74,8% of patients' medical records. Almost 40% of the patients had access to an abdominal ultrasound, and less than 3.0% performed MRI for liver iron evaluation. Medical assistant groups tended to diagnose more patients with type 1 hereditary hemochromatosis than the research group, even with low-penetrance genotypes. The comparison among TS median levels of low-penetrance *HFE* alleles carriers (TS: 47,8%), and high-penetrance *HFE* carriers (TS: 83%) showed a significant statistical difference ($p<0,0001$).

CONCLUSIONS: The investigation of hyperferritinemia is a challenge due to its plurality of differential diagnoses, scarcity of local evidence, and absence of clinical guidelines shaped to the Brazilian population and its health system peculiarities.

Key words: Hyperferritinemia, Hemochromatosis, Metabolic syndrome, Fatty Liver, Alcohol

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Manuscript

Introduction

Ferritin dosage is a laboratory test widely used in current clinical practice [1]. Traditionally known for its ability to indirectly predict iron storage, ferritin also belongs to the group of proteins that concentrations may increase in various inflammatory conditions [2, 3, 4]. Despite ongoing advances research on the complete physiological function of this protein, many physicians still associate all cases of hyperferritinemia with iron organic overload [5].

Different morbidities and lifestyle habits can elevate ferritin levels, which poses a significant challenge in the correct diagnosis and management of patients with this condition [6]. The causes of hyperferritinemia are classified into those with or without iron overload, representing, respectively, 80% and 20% of the cases [5]. Hereditary

hemochromatosis (HH), ineffective erythropoiesis, excessive iron supplementation, and repeated transfusions of red blood cell concentrates are the main causes linked to iron overload, with the first related to primary overload and the others related to secondary overload [7]. Chronic alcohol intake, liver diseases, metabolic syndrome, inflammatory diseases, and neoplasms are primary causes not related to iron excess [8,9]. In this group of diseases, hyperferritinemia works as an acute-phase protein that, through the stimulation promoted by tissue damage, secretes pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 beta, TNF-α, and interleukin 6, for example) that provoke the synthesis of inflammatory proteins which have, among other functions, the role of initiating the tissue repair process. [2,10]. The diagnosis of hyperferritinemia related to metabolic syndrome is increasing nowadays [11].

HH is a group of clinical conditions that causes a disturbance in iron homeostasis due to the deregulation of the hepcidin-ferroportin axis, which promotes an increase in both the absorption of that mineral by the intestines and its release by macrophages. This increase in iron circulation is objectively reflected in the gradual rise of transferrin saturation (TS) and ferritin, leading to the progressive accumulation of organic iron and causing damage, primarily, to the liver, and progressively to the joints, heart, glands, and many other organic structures. Type I HH is responsible for less than 20% of cases of hyperferritinemia and is a disease of low population prevalence in Brazil [5,12]; however, it has become an important object of study. The disease's type 1, affected by the C282Y and H63D mutations of the HFE gene, is more common. Men are more affected than women, and the penetrance of the disease is greater with age. [13,14]. Iron accumulation is more related to *C282Y* homozygosity (*C282Y/C282Y*), mainly, and double heterozygosity (*C282Y/H63D*), especially when related to lifestyle habits, and disease-modifying

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

comorbidities, such as diabetes, liver diseases, obesity, and alcohol consumption [6,13,14].

The Unified Health System (SUS) of Brazil was created in 1990 after the Brazilian Constitution of 1988 established that health is a universal right and a responsibility of the State. Based on the principles of equity, universality, completeness, decentralization, and popular participation, the trajectory of implementation and expansion of the Brazilian health system enables access to health care in a country of continental size and different regional realities [15,16]. The system's success is due to not only the development of new models of care but also the creation of strong legal and organizational structures with defined roles for federal and local governments. However, geographical inequalities, insufficient funding, and poor collaboration between levels of health care are challenges faced by the system to provide a populational access to health services [16-20].

The Brazilian National Health Inquiry of 2013 and 2019 revealed an increasing prevalence of endocrinological and cardiovascular diseases during that period. Type 2 diabetes and dyslipidemia were the main endocrinological comorbidities identified in the population, while systemic arterial hypertension from the cardiovascular system. These data reveal the growing impact of those non-communicable chronic metabolic diseases on the Brazilian population [21].

The diagnosis of hyperferritinemia requires a specific approach depending on the etiology. Several international authors have proposed investigation algorithms that often use an arsenal of laboratory and imaging tests [11,14,22] whose access is slow or, many times, unfeasible given the regional health realities of SUS [23].

Brazilian studies on local public health reveal long waits for specialized medical appointments, delays or impossibilities for conducting specialized laboratory and imaging tests associated with underutilization and concentration of health care assistance

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

technologies in large cities in the southern and southeastern regions of Brazil [17-20,23,24], a situation that is more serious in poorer regions of the country. In addition to the previously mentioned factors, there is an absence of robust national scientific evidence in the investigation of hyperferritinemia, as well as the lack of development of guidelines or protocols for investigating hyperferritinemia that are suitable for the reality of developing countries.

The aim of this study is to evaluate tools, reasoning, and limitations of the assistant medical group to obtain an etiological diagnoses for patients with hyperferritinemia referred to an Adult Hematology Outpatient Clinic at the University Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), as well as to identify possible diagnostic failures, and propose a hyperferritinemia investigation protocol that fits with SUS reality aiming for better results, overcoming the maximum possible systemic limitations, improving clinical outcomes, and serving as a model for other national and international centers based in middle and low-income countries that aid this group of patients.

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Materials and methods

This study was approved by Research Ethics Committee of Hospital das Clínicas from Federal University of Triângulo Mineiro (HC-UFTM), protocol number CAAE: 66249222.9.0000.8667, and patients have freely given their informed consent for participation in the research study.

It's a primary, observational, analytical retrospective study conducted through the evaluation of epidemiological, clinical, and laboratory data collected from the medical records of the patients who were part of the study. It included only adult patients by 2018 to 2022, referred from multiple medical specialties bound to SUS to investigate

hyperferritinemia at the Adult Hematology Outpatient Clinic at the University Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), based in Minas Gerais, Brazil. Patients who had undergone therapeutic phlebotomy before being referred to the Outpatient Clinic were excluded.

Data obtained through electronic medical records were organized into spreadsheets using Microsoft Excel®, revised by other two investigators, and analyzed with IBM® SPSS® version 24.0. Continuous variables were described by mean and standard deviation, while categorical variables were described by percentage. Data normality was verified using the Kolmogorov-Smirnov test and comparisons between groups were made using the t-test. Qualitative variables were analyzed using the chi-square test. Differences were considered significant when $p<0.05$.

The data associated with the paper are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Results

Sample characterization and ambulatory referral

From 2018 to 2022, 4310 patients were referred to the Adult Hematology Outpatient Clinic, 166 met the selection criteria for the study, but seven were excluded for having previously undergone therapeutic phlebotomy before the referral, remaining 159 patients (figure 1). Patients of the study were aged between 22 and 86, 113 men and 46 women, 64.2% declared being white, 25.2% brown, 5.7% black and 5% missing data. The primary care and different medical specialties referred patients from public medical services clinics to diagnostic evaluation.

Clinical evaluation

The population had a median of 2.6 comorbidities and usage average of 3.3 medications each. 94.9% had arterial hypertension, 44.6% type 2 diabetes (DM2), and 43.6% dyslipidemia. 50.9% were alcohol users, but 33.3% had alcohol intake data with 51.9% exhibiting abusive alcohol consumption criteria. Previous liver disease was found in 14.5%, transfusion report in 8.2% without reference to the blood component infused. 9,4% presented body mass index (BMI), and none the abdominal circumference (AC).

Laboratorial evaluation

Iron plasmatic levels and transferrin saturation (TS) were found in, respectively, 66,6% and 74,8% of patients' medical records, with average values of 131 mcg/dL and 43,7%, respectively, 61.3% with TS less than or equal to 45%. None of the tested patients were reactors to HBsAg and Anti-HCV, while two were Anti-HIV reactors.

The laboratory investigation adherence and results are reported on table I.

Ferritin values were classified into severity levels and evaluated during clinic assessment. Table II.

Molecular evaluation

During the study period, the service was only able to proceed molecular evaluation for type I Hereditary Hemochromatosis. Of the population studied, 73 were tested for HFE mutations, with 54.8% carrying a wild gene and 45.2% mutated (figure 2A), in which the genotypic distribution is shown in figure 2B and sex distribution in figure 2C.

Among patients evaluated for HFE mutation, 50,7% had TS > 45%, while 41.1% had TS ≤ 45% and 8.2% did not show any investigation of iron kinetics identified in their records. The comparison between the group with wild genes and with the mutated genes, the averages were, respectively, 49.3% and 51.9% (t=0.5545, df=63, p=0.5812) with no

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

statistical difference. The averages among those who had low penetrance *HFE* mutations and those with high penetrance were 46.8% and 82.6% (t=4.654, df=31, p<0.0001) with an important statistical significance.

Image evaluation

Abdominal ultrasound (AU) was performed on 95 patients during the initial clinical assessment, being the percentage of findings in the reports: Increased echogenicity of the hepatic parenchyma – 54.8%, Normal – 40.0%, Chronic hepatopathy – 2.1%, Hepatic hemangioma – 2.1% and, Hepatic cyst – 1.1%. To evaluate the deposition of organic iron, magnetic resonance imaging (MRI) with hepatic iron quantification was employed, the percentage of findings in the reports: Iron overload – 58.8%, Hepatic steatosis – 29.4%, Hepatic and adrenal metastasis – 5.9%, and Liver nodule – 5.9%. Liver biopsy was performed on two patients whose reports were not conclusive. Of the five patients diagnosed with high-grade genotypes (two C282Y/C282Y genotypes and three C282Y/H63D), only one (C282Y/H63D genotype) had access to MRI to confirm iron overload due to type 1 HH, however, all underwent quantitative phlebotomy.

Etiological diagnoses agreement

Etiological diagnoses provided by the attending medical group and the research group, based on the same data available in the medical records, are presented in table III.

Regarding the diagnoses of hereditary hemochromatosis type 1, the genotypes of the cases diagnosed by the attending medical team and the research team are shown in figure 3.

Discussion

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

The study evaluated 159 patients referred from various medical specialties and outpatient clinics from SUS to the Adult Hematology outpatient Clinic of the Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM) due to hyperferritinemia for medical investigation and differential diagnosis of Hereditary hemochromatosis, a slowly progressing disease with severe and progressive organic impairment [13, 22].

The clinical investigation of hyperferritinemia by the attending medical team was compromised by the limited investigation of lifestyle habits and the failure to use clinical instruments that calculate the impact of these habits on patients' health, such as alcohol consumption and smoking. BMI was not included in approximately three-quarters of patients, and AC was not included in any case. These instruments are essential clinical measures for classifying obesity [10,24,25] and an important diagnostic criterion for metabolic syndrome [26]. Studies evaluating the evolution of the Brazilian Unified Health System (SUS) in recent decades have identified that, although outpatient and hospital structures have evolved in the country, there is still a shortage of professionals in view of the growing demand for health services [20]. Thus, we understand that the low adherence to investigation through medical history taking and physical examination observed in the present study may result from the need to reduce the duration of medical appointments to meet the high demand for care in SUS outpatient clinics [27], as well as from the failure to observe investigation protocols appropriate to the characteristics of the Brazilian population and the general and regional reality of the SUS.

The assessment of serum iron was identified in just over half of the patients, while TS was not identified in a quarter of the individuals in the study. Low adherence to the investigation of iron kinetics in accordance with what is suggested by the evidence may have hindered a correct classification of cases of hyperferritinemia into those with and

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

without excess iron, and consequently, the precise direction of the etiological diagnoses [11, 13,14,22,28].

The population studied for the *HFE* mutation represented almost half of the study population, of which approximately half had the IST > 45%, two-fifths < 45% and less than 10% without documented iron kinetics in their medical records. These data reveal that almost half of the population investigated for the HFE mutation did not have a formal indication to undergo that test [11,13,14,22,28] which may have unnecessarily burdened the healthcare system and led to potential diagnostic errors by attributing the cause of organic iron excess in cases of hyperferritinemia to low-penetrance HFE mutations when related to other etiologies.

The evidence on the topic points to the suboptimal accuracy of TS values as a standalone tool for screening patients for the presence of excess organic iron, considering the impact of various interferents on that laboratory test [5]. However, this study identified a very high TS average among those patients with high penetrance mutations compared to those with wild type and low penetrance *HFE* genotypes. Thus, the data found in this study corroborates the suboptimal accuracy of TS and complementary iron kinetics as a unique tool for the population screening of organic iron excess among those referred for hyperferritinemia evaluation [11, 22, 28]. Thus, it emphasizes that the occurrence of TS values > 50% and with progressive increases may correspond to the gradual accumulation of organic iron, as seen in patients with type 1 HH with high penetrance genotypes found in the study [13].

The assessment of imaging tests proved to be another point of weakness in the investigative process, as just over 40% of patients were unable to undergo AU in their initial investigation and only one in five of those with high-penetrance *HFE* genotypes managed to perform MRI to confirm iron overload. These findings reveal the barriers to

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

accessing imaging examinations in SUS, whether they are low or high cost, as demonstrated [18]. Consequently, limited access to imaging tests may have increased the number of presumed diagnoses of hyperferritinemia with excess iron and hereditary hemochromatosis due to low-penetrance genotypes and led to a greater number of patients undergoing therapeutic phlebotomy, a procedure that has side effects that are greater the more inaccurate its indications are [14, 28].

Metabolic syndrome had a higher frequence in the population, in accordance with studies that reveal the high population prevalence of that condition [25,26]. The number of individuals without an etiological diagnosis, the second highest prevalence, can be justified by the lack of systematic investigation, in addition to the limited access to exams and low pertinent clinical investigation, as previously mentioned. Alcoholism was the third most prevalent disease, confirming the deleterious impact of that habit on human health [29,30], and its prominence in the health of the Brazilian population [30]. Regarding the representation of mutant *HFE* genotypes, the attending medical team established the etiological diagnosis of type 1 HH for all individuals with any mutant *HFE* genotype, with the vast majority composed of low-penetrance ones, which contradicts the literature data [11,13,14,22,28]. However, the research team diagnosed type 1 HH only in those with high-prevalence genotypes. The disparity of type 1 HH diagnoses among the groups regarding low-penetrance genotypes may be related to the fact that the medical assisting group didn't consider the variable penetrance of different genotypes and their different capacity to promote organic iron accumulation. [11,13,14,22,28].

The comparison of TS average between patients without *HFE* mutation and low-penetrance mutation, including the presence of disease-modifying comorbidities, showed no significant statistical difference. On the other hand, the TS levels showed a highly significant difference between those with low and high-penetrance *HFE* mutations.

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Therefore, attributing the cause of hyperferritinemia states associated with iron accumulation to low-penetrance *HFE* genotypes contradicts the evidence on the subject, even in conjunction with disease-modifying comorbidities, since studies point out the dismal possibility of low penetrance genotypes being able to accumulate that mineral [11,13,14,22,28]. It can also be corroborated by the fact that the comparison between the TS average values of individuals without mutations and with low-penetrance ones did not show significant differences in the study.

Although the size of the studied population may be consider a limitation of the study, the research data revealed lack of systematization in the pertinent clinical investigation, partial adherence to the relevant laboratory investigation, slow or limited access to imaging exams, and a tendency towards liberal research of the *HFE* mutation, which may generate unnecessary costs and high number of low-penetrance genotypes type 1 HH diagnoses, conflicting with the current scientific evidence [11,13,14,22,28,]. Such difficulties and limitations found in a specialized outpatient clinic of the SUS located in the southeast region of Brazil may be even greater in centers located in the countryside and even in other countries with similar health system deficiencies [20, 31]. Thus, this study proposes the implementation of a hyperferritinemia investigation protocol that is feasible within the realities and peculiarities of the Brazilian Unified Health System, to systematize the investigation of hyperferritinemia, adapted from the one developed by Ong, Nicoll and Delatycki (2016), which includes the rational use of laboratory tests and precise indications for imaging tests, allowing for accurate diagnoses and avoiding unnecessary expenses to systematize the investigation of hyperferritinemia (figure 4).

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Conclusions

The study found that the investigation of hyperferritinemia is being done in a non-systematic and low-effective manner, which is supported by the lack of logical sequencing in the clinical, laboratory, and genetic investigation of the patients, in addition to the restriction of access to imaging exams and the high proportion of individuals without an etiological diagnosis or with questionable ones. The proposal of a protocol adapted to the Brazilian health system and other countries could help improve hyperferritinemia investigation in the context of income restriction. The study also identified the need for future studies to understand the distribution *HFE* genotypes in the Brazilian population, as well as the actual epidemiology of hereditary hemochromatosis in Brazil.

PEER REVIEW COPY
Innovar Medica

REFERENCES

1. Gensluckner S, Wernly B, Koutny F, Strenbinger G, Zandanell S, Stechemesser, L *et al*. Prevalence and Characteristics of Metabolic Hyperferritinemia in a Population-Based Central-European Cohort. *Biomedicines*. 2024;12(1):207.
2. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2018;10(9):1173.
3. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401-409.
4. Fauter M, Mainbourg S, El Jammal T, Guerber A, Zaepfel S, Henry T, *et al*. Extreme Hyperferritinemia: Causes and Prognosis. *J Clin Med*. 2022;11(18):5438.
5. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, *et al*. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022; 126:102778.
6. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021;10(9):2008.
7. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):1842-1854.
8. Castiella A, Urreta I, Zapata E, Zubiaurre L, Alústiza J, Otazua P, *et al*. Liver iron concentration in dysmetabolic hyperferritinemia: Results from a prospective cohort of 276 patients. *Ann Hepatol*. 2020;19(1):31-35.

9. Lommaert E, Verlinden W, Duysburgh I, Holvoet T, Schouten J. Hyperferritinemia and non-HFE hemochromatosis: differential diagnosis and workup. *Acta Gastroenterol Belg*. 2023;86(2):356-359.
10. Nyenwe EA, Dagogo-Jack S. Metabolic syndrome, prediabetes and the science of primary prevention. *Minerva Endocrinol*. 2011;36(2):129-45.
11. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018;181(3):331-340.
12. Kersting N, Fontana J, Athayde F, Carlloto F, Machado B.; Araújo C, *et al*. Hereditary hemochromatosis beyond hyperferritinemia: Clinical and laboratory investigation of the patient's profile submitted to phlebotomy in two reference centers in southern Brazil. *Genetics and Molecular Biology*. Brasil, v. 46, n. 2, mai. 2023.
13. Anderson GJ, Bardou-Jacquet E. Revisiting hemochromatosis: genetic *vs*. phenotypic manifestations. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):731.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022;77(2):479-502.
15. Carvalho A, Jesus W, Senra I. Regionalização no SUS: processo de implementação, desafios e perspectivas na visão crítica de gestores do sistema. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017,22:1155-64.
16. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza-Noronha KVM, *et al*. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *The Lancet*. 2019;394(10195):345-356.
17. Lima D, Magalhães P, Abreu G, Lisboa E, Loureiro E. Access and equity in use of diagnostic imaging in Brazil: a longitudinal ecological study. *The Lancet*, 2014.
18. Santos DL, Leite HJ, Rasella D, Silva SA. CT scanners in the Brazilian Unified National Health System: installed capacity and utilization. *Cad Saude Publica*. 2014;30(6):1293-1304.
19. Alencar CAC, Oliveira DC, Teixeira ABM, Lemos LMG, Quesado RCS, Santos IMA, Lins CF. Computed tomography and magnetic resonance imaging in Brazil: an epidemiological study on the distribution of equipment and frequency of examinations, with comparisons between the public and private sectors. *Radiol Bras*. 2024;57.

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

20. Viacava F, Oliveira RAD, Carvalho CC, Laguardia J, Bellido JG. SUS: supply, access to and use of health services over the last 30 years. SUS: oferta, acesso e utilização de serviços de saúde nos últimos 30 anos. *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1751-1762
21. Simões TC, Meira KC, Santos JD, Câmara DCP. Prevalence of chronic diseases and access to health services in Brazil: evidence of three household surveys. *Cien Saude Colet*. 2021;26(9):3991-4006.
22. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, Tsochatzis E, Griffiths WJH; British Society for Haematology. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol*. 2018;181(3):293-303.
23. Lima D, Magalhães PR, Abreu GRF, Lisboa ES, Loureiro S. Access and equity in use of diagnostic imaging in Brazil: a longitudinal ecological study. *The lancet*. 2014; 384(1):17.
24. Valenti L, Corradini E, Adams LA, Aigner E, Alqahtani S, Arrese M, *et al*. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(5):299-310.
25. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
26. Rojas M, Chávez-Castillo M, Pirela D, Parra H, Nava M, Chacín M, *et al*. Metabolic Syndrome: Is It Time to Add the Central Nervous System?. *Nutrients*. 2021;13(7):2254.
27. Galvão TF, Tiguman GMB, Costa Filho DBD, Silva MT. Waiting time and medical consultation length in the Manaus metropolitan region, Brazil: a cross-sectional, population-based study, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(4):e2020026.
28. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed?. *Eur J Intern Med*. 2016;33:21-27.
29. Hendriks HFJ. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence?. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020;11:1-21.
30. Silva LESD, Helman B, E Silva DCDL, Aquino EC, Freitas PC, Santos RO, *et al*. Prevalence of heavy episodic drinking in the Brazilian adult population: National Health Survey 2013 and 2019. *Epidemiol Serv Saude*. 2022;31(spe1):e2021379.
31. Carvalho ALB, Jesus WLA, Senra IMVB. Regionalization in the SUS: implementation process, challenges and perspectives in the critical view of system managers. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1155-1164.

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Conflicts of interest
The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Funding
The authors report no involvement in the research by the sponsor that could have influenced the outcome of this work.

Authors' contributions
Murilo Matos Daflon Moura – Conceptualization, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft.

Natália Nogueira Portes da Silva - Investigation

Thiago Nogueira Pareja - Investigation

Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka – Conceptualization

Anna Cecília Dias Maciel Carneiro - Formal analysis, Writing – review & editing

Fernanda Bernadelli De Vito – Writing – review & editing, Project administration, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Helio Moraes-Souza - Writing – review & editing, Validation, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements
The authors acknowledge EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, and UFTM – Universidade Federal do Triângulo Mineiro for general administrative support.

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

TABLES

Table I. - Laboratory data regarding the identification of results in medical records and the relationship regarding their normality index in the patients studied.

Laboratorial investigation					
Laboratory test			**Result regarding the normal range**		
Test	**n°**	**Percentage**		**nº**	**Percentage**
Blood count			**Erythrogram and platelet count abnormality**		
Yes	140	88,0%	Yes	34	24,3%
No	19	12,0%	No	106	75,7%
ALT			**ALT high activity** (♂ > 40U/L,♀ > 31U/L)		
Yes	112	70,4%	Yes	32	28,5%
No	47	29,6%	No	80	71,5%
AST			**AST high activity** (♂ > 31 U/L♀ > 32 U/L)		
Yes	112	70,5%	Yes	26	23,2%
No	47	29,6%	No	86	76,8%
GGT			**GGT high activity** (♂ > 51 U/L,♀ > 33 U/L)		
Yes	70	56,0%	Yes	39	55,7%
No	89	44,0%	No	31	44,3%
Fasting glucose			**Fasting glucose > 100 mg/dL**		
Yes	109	68,5%	Yes	52	47,7%
No	50	31,5%	No	57	52,3%
HbA1c			**HBA1c > 5,7%**		
Yes	51	32,1%	Yes	30	58,8%
No	108	67,9%	No	21	41,2%
HDL cholesterol			**HDL altered** (♂ < 40 mg/dL,♀ < 50 mg/dL)		
Yes	95	59,8%	Yes	62	65,2%
No	64	40,2%	No	33	34,8%
Triglycerides			**Triglycerides > 150 mg/dL**		
Yes	104	65,4%	Yes	48	46,1%
No	55	34,6%	No	56	53,9%

Note: anti-HBc: antibody against the core of Hepatitis B virus, anti-HBs: antibody against the surface antigen of the Hepatitis B virus, anti-HCV: antibody against Hepatitis C virus, anti-HIV: antibody against the human immunodeficiency virus, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, Hb1Ac: glycated hemoglobin, HBsAg: Hepatites B surface antigen, HDL: high-density lipoprotein, GGT: gamma-glutamyl transferase

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

Table II. – Out-patient ferritin classification

	Outpatient
Total of cases	135
Avarage value	793 ng/mL
Ferritin levels classification	
Normal	8 (5.92%)
Slight increase	36 (26.6%)
Moderate increase	68 (50.3%)
Severe increase	23 (17.0%)

Table III. - Etiological diagnoses comparison among groups

Principal etiological diagnose					
Assisting medical group			**Research group**		
Metabolic syndrome	57	35.7%	Metabolic syndrome	62	39.0%
No etiological diagnosis	44	27.7%	No etiological diagnosis	48	30.2%
Type 1 Hereditary Hemochromatosis	28	17.6%	Type 1 Hereditary Hemochromatosis	6	3.8%
Alcoholism	6	3.8%	Alcoholism	16	10.1%
Other diagnoses *1	24	15.3%	Other diagnoses *2	27	17%

X^2=188.093, p<0.0001.

Note: *1: Alpha-thalassemia, iron deficiency anemia, beta-thalassemia, dengue, inflammatory disease to clarify, decompensated COPD, hemolytic uremic syndrome, HIV infection, hypertriglyceridemia, liver cirrhosis, liver disease to clarify, malignant liver neoplasm, multiple myeloma, no hypeferritinemia, SARS-CoV-2, secondary iron intoxication, systemic lupus erythematosus, urinary tract infection.

*2: Dengue, decompensated COPD, chronic liver disease, gout, hemolytic uremic syndrome, HIV infection, hyperthyroidism, late cutaneous porphyria, liver cirrhosis, malignant liver neoplasm, multiple myeloma, no hyperferritinemia, SARS-CoV-2, secondary iron intoxication, systemic lupus erythematosus, urinary tract infection.

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica

TITLES OF FIGURES

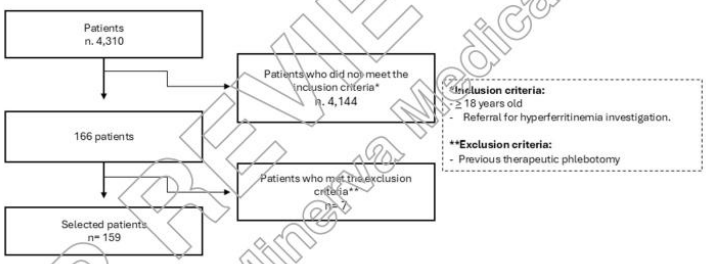
Figure 1. Patient selection diagram for the study

Figure 2. Percentage of patients who were investigated for HFE mutation (A), Genotypes percentage distribution of 33 patients with HFE mutated genes (B), and percentage of mutant HFE genotypes by gender (C).

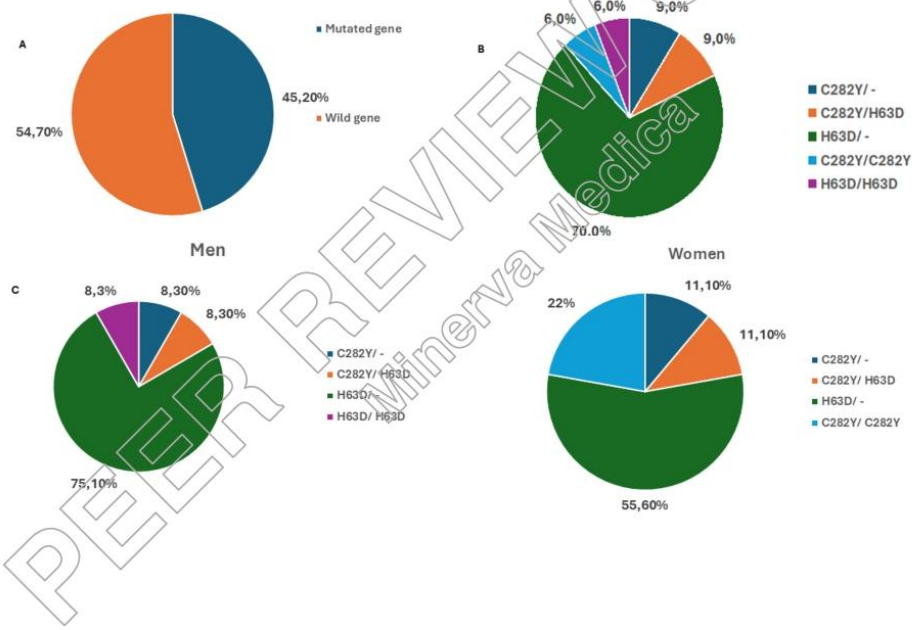
Figure 3. Percentage representation of HFE genotypes in patients diagnosed with Type 1 hereditary hemochromatosis according to the classification by the attending medical group (A) and the research group (B).

Figure 4. Hyperferritinemia investigating algorithm adapted to the Brazilian Health System

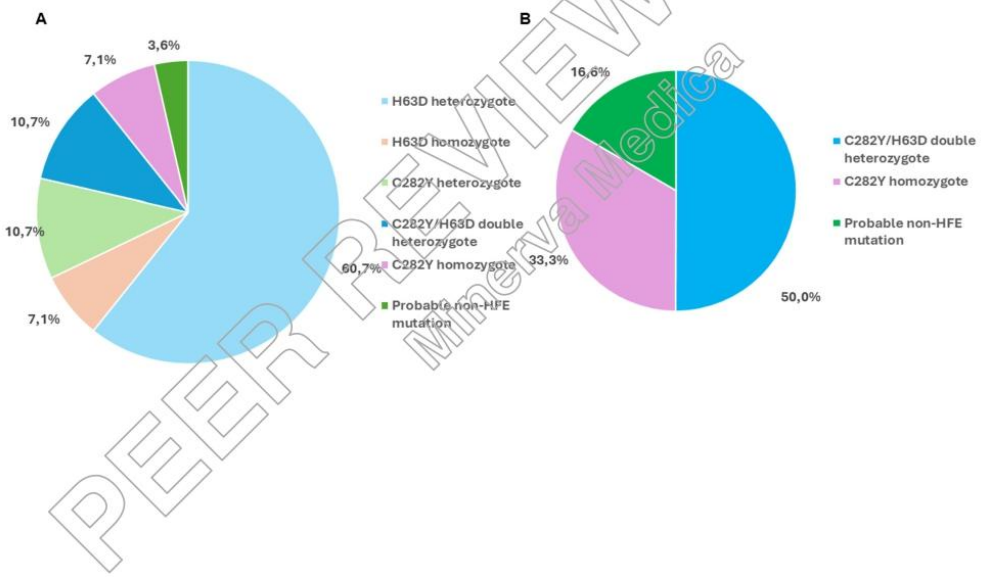
Source: Adapted from ONG, S.; NICOLL, A.; DELATYCKI, M. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? European Journal of Internal Medicine. Itália, v. 33, p. 21-7, jun. 2016



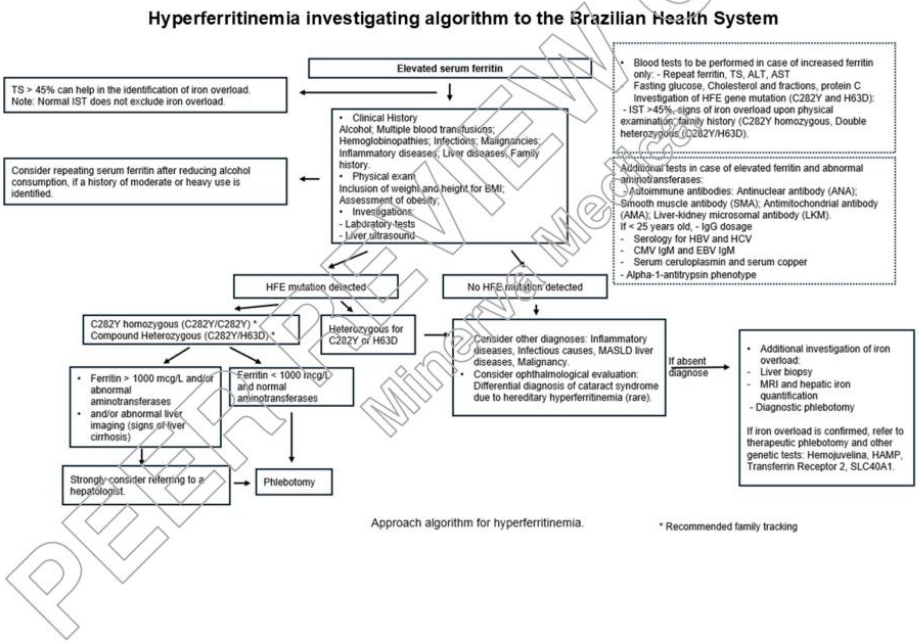
PEER REVIEW COPY
Minerva Medica



PEER REVIEW COPY
Minerva Medica



PEER REVIEW COPY
Minerva Medica



Approach algorithm for hyperferritinemia.

* Recommended family tracking

PEER REVIEW COPY
Minerva Medica