

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA: INVESTIGAÇÃO DO PERFIL DE FERRO E AS COMPLICAÇÕES DA SOBRECARGA EM MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

Vitória Ellen Alves Freire¹
Laura de Melo Baccega²
Isadora Faver de Souza³
Jordana Clara Fockink⁴
Lucca Batista Rocha de Menezes⁵
Lavínia Dartora⁶

RESUMO: Introdução: A Hemocromatose Hereditária (HH) foi caracterizada como uma desordem genética do metabolismo férrico, fundamentada na regulação inadequada da hepcidina e frequentemente associada a mutações no gene HFE. A fisiopatologia molecular evidenciou uma absorção intestinal descontrolada, exigindo uma investigação baseada em biomarcadores séricos precisos, onde a saturação de transferrina e a ferritina atuaram como indicadores primários essenciais para a detecção da sobrecarga antes da manifestação de danos teciduais irreversíveis. Objetivo: A presente revisão sistemática teve como objetivo analisar as estratégias de investigação do perfil de ferro na HH e correlacionar os achados diagnósticos com o desenvolvimento de complicações sistêmicas em órgãos-alvo. Metodologia: Realizou-se uma busca bibliográfica baseada no checklist PRISMA nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores: Hemocromatose, Sobrecarga de Ferro, Hepcidina, Diagnóstico Precoce e Prognóstico. Foram incluídos artigos originais e revisões publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português, excluindo-se editoriais e estudos duplicados. Resultados: A análise dos estudos indicou que a elevação da saturação de transferrina precedeu consistentemente a hiperferritinemia, consolidando-se como o marcador fenotípico mais sensível. Além disso, observou-se que a identificação precoce das alterações no perfil de ferro preveniu significativamente a progressão para complicações graves, como cirrose hepática e insuficiência cardíaca. Conclusão: Concluiu-se que a investigação sistemática do metabolismo do ferro, fundamentada na compreensão da fisiopatologia e no uso racional de biomarcadores, foi determinante para o manejo clínico eficaz, reduzindo a morbimortalidade associada à doença.

Palavras-chaves: Hemocromatose. Sobrecarga de Ferro. Hepcidina. Diagnóstico Precoce e Prognóstico.

¹Médica, UNIFACISA – Centro Universitário, Arapiraca – AL.

²Médica, PUC-Campinas, Campinas – SP.

³Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP), Petrópolis – RJ.

⁴ Acadêmica de Medicina, Afya Palmas.

⁵ Médico, PUC Minas – Betim, Betim – MG.

⁶ Médica, Faculdade Faminas Muriaé.

INTRODUÇÃO

A Hemocromatose Hereditária (HH) constitui a desordem genética mais prevalente entre populações caucasianas, sendo caracterizada fisiopatologicamente por uma absorção intestinal de ferro inapropriada em relação aos estoques corporais existentes. A base molecular desta condição reside, predominantemente, em mutações homozigóticas no gene *HFE* (C₂₈₂Y), as quais resultam em uma deficiência funcional da hepcidina, o hormônio peptídico hepático responsável pela regulação negativa da ferroportina nos enterócitos e macrófagos (BRISSOT et al., 2018). Consequentemente, a supressão inadequada da absorção duodenal de ferro conduz a um acúmulo progressivo e tóxico deste metal em células parenquimatosas, desencadeando processos de estresse oxidativo mediado pela reação de Fenton, que culminam em lesão celular e fibrose (PIETRANGELO, 2010; PORTO; DE SOUSA, 2019).

No âmbito da investigação clínica, o desafio diagnóstico persiste devido à natureza frequentemente assintomática da doença em seus estágios iniciais, o que demanda uma interpretação rigorosa do perfil de ferro. Estudos recentes apontam que a saturação de transferrina é o indicador fenotípico mais sensível e precoce, elevando-se antes mesmo da ferritina sérica, que, por ser uma proteína de fase aguda, pode apresentar-se falsamente aumentada em contextos inflamatórios, metabólicos ou infecciosos não relacionados à sobrecarga de ferro primária (KOWDLEY et al., 2019). A dissociação entre os níveis de ferritina e a saturação de transferrina exige, portanto, uma abordagem propedêutica minuciosa para evitar diagnósticos equivocados e para direcionar adequadamente a triagem bioquímica (MURPHREE et al., 2020).

Aprofundando a propedêutica para métodos de maior especificidade, o teste genético molecular para identificação das variantes p.C₂₈₂Y e p.H₆₃D consolidou-se como o padrão-ouro diagnóstico, permitindo a estratificação de risco familiar e a confirmação definitiva da suscetibilidade genética em indivíduos com fenilcetonúria férrica alterada (EASL, 2022). Paralelamente, a ressonância magnética (RM) com técnica T₂* emergiu como uma ferramenta não invasiva indispensável para a quantificação da sobrecarga de ferro hepática e miocárdica, substituindo progressivamente a biópsia hepática, que atualmente é reservada apenas para casos de diagnóstico incerto ou para o estadiamento de fibrose avançada quando métodos elastográficos são inconclusivos (SARIGIANNI et al., 2021).

A relevância da detecção precisa e precoce reside na prevenção das complicações sistêmicas deletérias decorrentes da deposição crônica de ferro nos órgãos-alvo, que definem a

morbidade da doença. No fígado, a toxicidade férrica promove a ativação contínua de células estreladas hepáticas, evoluindo para cirrose e aumentando exponencialmente o risco de carcinoma hepatocelular, enquanto sistemicamente, o acúmulo de ferro compromete o miocárdio, resultando em cardiomiopatias restritivas e arritmias, e afeta o sistema endócrino, levando ao desenvolvimento de diabetes mellitus e hipogonadismo hipogonadotrófico (WHITTINGTON et al., 2019; PANTHELIOS et al., 2020; CROWNHOVER et al., 2023).

Finalmente, o manejo terapêutico da Hemocromatose Hereditária fundamenta-se na depleção física dos estoques de ferro para interromper a progressão da lesão tecidual sistêmica. A flebotomia terapêutica permanece como a intervenção de escolha, demonstrando alta eficácia na redução da ferritina sérica a níveis de manutenção seguros, o que garante aos pacientes diagnosticados precocemente — antes do estabelecimento de cirrose ou diabetes — uma expectativa de vida comparável à da população geral, reforçando a imperatividade do diagnóstico proativo (ADAMS; ALTES, 2020; ONGARO et al., 2022).

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para analisar as estratégias atuais de investigação do perfil de ferro na Hemocromatose Hereditária e correlacionar os achados diagnósticos com o desenvolvimento de complicações sistêmicas em órgãos-alvo, visando identificar padrões que justifiquem a intervenção terapêutica precoce.

3

METODOLOGIA

O presente estudo caracterizou-se como uma revisão sistemática da literatura, de natureza exploratória e descritiva, conduzida em estrita conformidade com as diretrizes metodológicas estabelecidas pelo protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O delineamento da pesquisa visou sintetizar as evidências científicas mais robustas acerca da propedêutica investigativa e das repercussões clínicas da Hemocromatose Hereditária. Para a identificação dos estudos primários, realizou-se uma busca eletrônica abrangente e estruturada nas bases de dados indexadas PubMed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Web of Science.

A estratégia de busca fundamentou-se na combinação lógica de descritores controlados e termos livres, utilizando-se os operadores booleanos "AND" e "OR" para refinar a recuperação dos dados. Os cinco descritores principais empregados na sintaxe de pesquisa foram:

"Hemocromatose" (Hemochromatosis), "Sobrecarga de Ferro" (Iron Overload), "Hepcidina" (Hepcidin), "Diagnóstico Precoce" (Early Diagnosis) e "Prognóstico" (Prognosis). A seleção dos artigos obedeceu a um processo de triagem em duas etapas, iniciado pela leitura crítica de títulos e resumos, seguida pela análise na íntegra dos textos potencialmente elegíveis, aplicando-se critérios de elegibilidade pré-definidos para garantir a relevância e a qualidade metodológica da amostra final.

Para compor o corpus desta revisão, estabeleceram-se cinco critérios de inclusão rigorosos: 1) Artigos originais, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte publicados integralmente; 2) Publicações situadas no recorte temporal dos últimos 10 anos, visando a atualidade dos dados epidemiológicos e diagnósticos; 3) Estudos redigidos nos idiomas português ou inglês; 4) Trabalhos disponíveis para acesso gratuito e completo (full text) nas bases de dados supracitadas; e 5) Pesquisas que abordassem especificamente a correlação entre os marcadores do perfil de ferro e a fisiopatologia ou complicações da Hemocromatose Hereditária primária.

Concomitantemente, aplicaram-se cinco critérios de exclusão para eliminar vieses e redundâncias: 1) Estudos do tipo editoriais, cartas ao editor, resumos de anais de congressos e opiniões de especialistas sem revisão por pares; 2) Artigos duplicados recuperados em mais de uma base de dados indexada; 3) Pesquisas realizadas exclusivamente em modelos animais (*in vivo*) ou culturas celulares (*in vitro*), sem validação clínica em humanos; 4) Estudos focados em sobrecarga de ferro secundária (hemossiderose transfusional ou talassemias), que diferem fisiopatologicamente da forma hereditária; e 5) Publicações anteriores ao período delimitado, cujos métodos diagnósticos ou terapêuticos encontravam-se em desuso ou obsoletos frente às diretrizes atuais. A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de forma padronizada, permitindo a síntese narrativa dos resultados apresentada na seção subsequente.

RESULTADOS

A etiologia molecular da Hemocromatose Hereditária vincula-se, majoritariamente, à presença de variantes patogênicas no gene HFE, localizado no braço curto do cromossomo 6, cuja integridade mostra-se indispensável para a sinalização celular do ferro. Dentre as mutações identificadas, a substituição de uma cisteína por tirosina na posição 282 (p.C282Y) em homozigose constitui o genótipo de maior relevância clínica, sendo responsável por aproximadamente 80% a 90% dos casos clássicos diagnosticados em populações de ascendência

norte-europeia (PIETRANGELO, 2017; ADAMS et al., 2018). Essa alteração estrutural na proteína HFE compromete severamente a sua interação com o receptor de transferrina 1 (TfR₁) na superfície dos hepatócitos, o que impede a percepção intracelular adequada sobre os níveis reais de ferro circulante e perpetua, erroneamente, um sinal metabólico de "fome de ferro" celular (BRISSOT et al., 2018).

Simultaneamente, observa-se que a penetrância clínica deste genótipo exibe uma variabilidade notável, influenciada intrinsecamente por fatores epigenéticos, ambientais e comorbidades hepáticas concomitantes, tais como o etilismo crônico e a esteatose hepática metabólica. Embora a homozigose para C₂₈₂Y represente o risco genético primário, nem todos os indivíduos portadores desenvolvem o fenótipo completo de sobrecarga férrica grave, evidenciando a complexidade da interação gene-ambiente na manifestação da doença (PORTO; DE SOUSA, 2019). Adicionalmente, outras variantes como a H63D, quando ocorrem em heterozigose composta com a C₂₈₂Y, resultam em um perfil bioquímico de sobrecarga habitualmente mais brando e de progressão lenta, demandando, portanto, uma interpretação cautelosa para não incorrer em diagnósticos equivocados em pacientes que apresentam hiperferritinemia secundária a processos inflamatórios (MURPHREE et al., 2020).

No âmbito fisiopatológico, a regulação inadequada da hepcidina atua como o eixo central da desordem, uma vez que este hormônio peptídico hepático exerce a função de regulador mestre da homeostase sistêmica do ferro. Em condições fisiológicas preservadas, a hepcidina liga-se à ferroportina — o único exportador de ferro transmembrana conhecido em mamíferos — induzindo a sua internalização e subsequente degradação lisossômica, o que bloqueia efetivamente o afluxo de ferro para o plasma; contudo, na Hemocromatose Hereditária, a síntese de hepcidina encontra-se inapropriadamente suprimida frente à carga de ferro (GANZ, 2018; CAMASCHELLA, 2019). Essa deficiência hormonal crítica impede o controle negativo sobre a absorção intestinal, permitindo que os enterócitos duodenais e os macrófagos do sistema reticuloendotelial liberem ferro continuamente na corrente sanguínea, independentemente da saturação da transferrina ou da repleção dos estoques teciduais.

Consequentemente, a atividade desimpedida e constante da ferroportina na membrana basolateral das células absorтивas gera um fluxo excessivo de ferro, o qual excede rapidamente a capacidade de quelação e transporte da transferrina plasmática. O excedente metálico, denominado ferro não ligado à transferrina (NTBI - Non-Transferrin Bound Iron), possui alta avidez e toxicidade para células parenquimatosas do fígado, coração e pâncreas, onde é

internalizado avidamente através de canais iônicos independentes (SANDHU et al., 2020). Inegavelmente, esse mecanismo de deposição descontrolada desencadeia reações oxidativas deletérias, mediadas classicamente pela reação de Fenton, promovendo lesão celular, apoptose e fibrogênese progressiva, o que fundamenta a urgência de intervenções terapêuticas focadas na restauração do equilíbrio férreo antes da instalação definitiva de danos orgânicos irreversíveis (KOWDLEY et al., 2019; EASL, 2022).

A mensuração da saturação de transferrina (ST) estabelece-se como o parâmetro bioquímico de maior acurácia diagnóstica para a triagem inicial da Hemocromatose Hereditária, apresentando uma sensibilidade consistentemente superior à dos demais indicadores férricos. Sob essa ótica, a ST reflete a proporção de sítios de ligação da transferrina ocupados pelo ferro circulante, servindo como uma janela fidedigna para a detecção da homeostase desregulada antes mesmo que ocorra a deposição maciça nos parênquimas (ADAMS et al., 2023). Clinicamente, o cálculo obtido pela razão entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro (TIBC) sinaliza precocemente a saturação do sistema de transporte, sendo que valores persistentemente superiores a 45% em jejum funcionam como um gatilho para a investigação genética (EASL, 2022).

Dessa forma, a priorização deste marcador na rotina clínica justifica-se pela sua capacidade de identificar o estado de sobrecarga ainda em fases pré-clínicas ou assintomáticas da doença. É imperativo ressaltar que a saturação elevada precede a hiperferritinemia, permitindo uma intervenção profilática que interrompe a cascata de toxicidade oxidativa nos tecidos parenquimatosos (KOWDLEY et al., 2019). Adicionalmente, a exigência do jejum rigoroso para a coleta do exame minimiza variações diurnas e interferências dietéticas, assegurando que o resultado obtido represente fielmente a dinâmica metabólica crônica do paciente, o que robustece a segurança do diagnóstico diferencial frente a outras condições de siderose transitória (MURPHREE et al., 2020).

A análise da ferritina sérica, embora indispensável para estimar a magnitude dos estoques corporais de ferro, apresenta limitações substanciais quando interpretada de maneira isolada ou descontextualizada. Primordialmente, essa proteína comporta-se como um reagente de fase aguda, cujos níveis elevam-se expressivamente em resposta a processos inflamatórios, infecções agudas, neoplasias e doenças hepáticas crônicas, independentemente da carga férrica total (SANDHU et al., 2020). Concomitantemente, a prevalência crescente da síndrome metabólica e da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica gera quadros

frequentes de hiperferritinemia dismetabólica, onde o aumento da ferritina não correlaciona-se com a hemocromatose hereditária, mas sim com a resistência insulínica e a inflamação sistêmica de baixo grau (CANÇADO, 2016; PORTO; DE SOUSA, 2019).

Nesse sentido, a interpretação cautelosa deste biomarcador exige a sua associação obrigatória com a saturação de transferrina para a distinção entre sobrecarga de ferro primária e estados inflamatórios sistêmicos. Inegavelmente, valores de ferritina acima de 300 ng/mL em homens e 200 ng/mL em mulheres sugerem a presença de depósitos elevados, contudo, a sua utilidade clínica é maximizada quando empregada para o estadiamento do risco de fibrose avançada; níveis que ultrapassam 1000 ng/mL correlacionam-se positivamente com um risco aumentado de cirrose hepática (SARIGIANNI et al., 2021). Portanto, a ferritina atua mais eficazmente como um marcador de prognóstico e de monitoramento da resposta à flebotomia do que propriamente como uma ferramenta de exclusão diagnóstica primária, dada a sua baixa especificidade no cenário clínico heterogêneo (WHITTINGTON et al., 2019).

CONCLUSÃO

A revisão das evidências científicas permitiu concluir que a Hemocromatose Hereditária representou uma das desordens metabólicas de base genética mais relevantes na prática clínica contemporânea, exigindo uma compreensão profunda da homeostase do ferro para a prevenção de danos sistêmicos. Demonstrou-se que a mutação homozigótica C282Y no gene HFE foi o principal determinante etiológico na vasta maioria dos casos, atuando como o gatilho molecular para a supressão patológica da hepcidina. Consequentemente, observou-se que essa falha na sinalização hormonal resultou em uma absorção intestinal descontrolada, que culminou na saturação dos mecanismos de transporte e na subsequente deposição de ferro não ligado à transferrina em tecidos vitais.

No que tange à investigação diagnóstica, os estudos analisados confirmaram que a saturação de transferrina apresentou-se como o biomarcador mais precoce e sensível, sendo fundamental para identificar a doença em estágios assintomáticos. Incontestavelmente, a ferritina sérica foi consolidada como um indicador fidedigno da magnitude da sobrecarga tecidual, sendo que valores superiores a 1000 ng/mL serviram como um preditor robusto para a presença de fibrose hepática avançada ou cirrose. Ademais, a ressonância magnética com técnica T₂* evidenciou-se como uma ferramenta revolucionária e não invasiva, permitindo a

quantificação precisa do ferro miocárdico e hepático, o que reduziu significativamente a necessidade de biópsias parenquimatosas.

As complicações sistêmicas foram descritas como severas e multifatoriais, afetando predominantemente o fígado, o coração e o sistema endócrino. Concluiu-se que o carcinoma hepatocelular e a cirrose foram as manifestações de maior morbimortalidade, enquanto a cardiomiopatia siderótica e o "diabetes bronzeado" representaram o ápice da toxicidade férrica nos órgãos-alvo. Entretanto, a literatura científica reiterou que a instituição tempestiva da flebotomia terapêutica foi capaz de alterar drasticamente a história natural da patologia. Verificou-se que pacientes diagnosticados e tratados antes da instalação de lesões orgânicas irreversíveis alcançaram uma expectativa de vida equivalente à da população geral. Por fim, restou demonstrado que a conscientização médica acerca da triagem bioquímica proativa foi o fator determinante para transformar uma condição potencialmente letal em uma enfermidade manejável e de excelente prognóstico a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, P. C. et al. Therapeutic phlebotomy for hereditary hemochromatosis. *Journal of Hepatology*, v. 68, n. 2, p. 367-377, 2018.
2. ADAMS, P. C.; ALTES, A. Phlebotomy for hemochromatosis: a review of the evidence. *Blood Reviews*, v. 40, p. 100632, 2020.
3. BRISSOT, P. et al. Haemochromatosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2018.
4. CAMASCHELLA, C. Iron deficiency and iron overload. *BMC Medicine*, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2019.
5. CANÇADO, R. D. Hemocromatose hereditária: do diagnóstico ao tratamento. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 38, n. 1, p. 1-3, 2016.
6. CROWNOVER, B. K. et al. Hereditary Hemochromatosis: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, v. 107, n. 5, p. 493-501, 2023.
7. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology*, v. 77, n. 2, p. 479-502, 2022.
8. FALKENHEIM, J. et al. Liver fibrosis and hepatocarcinogenesis in hereditary hemochromatosis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 30, n. 4, p. 312-325, 2024.
9. GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and iron homeostasis: 10 years later. *Blood*, v. 125, n. 13, p. 1992-1997, 2015.

10. KOWDLEY, K. V. et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 114, n. 8, p. 1202-1218, 2019.
11. LE GAC, G.; FÉREC, C. The genetics of hereditary hemochromatosis. *Genetics in Medicine*, v. 23, n. 4, p. 601-610, 2021.
12. MURPHREE, C. R. et al. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis. *JAMA*, v. 323, n. 1, p. 57-58, 2020.
13. ONGARO, F. et al. Survival and causes of death in patients with HFE-hemochromatosis: A long-term follow-up study. *Liver International*, v. 42, n. 5, p. 1123-1132, 2022.
14. PANTHELIOS, K. Inherited Disorders of Iron Overload. *Frontiers in Nutrition*, v. 7, p. 1-15, 2020.
15. PIETRANGELO, A. Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Haematologica*, v. 102, n. 12, p. 1972-1984, 2017.
16. PORTO, G.; DE SOUSA, M. Hemochromatosis at the intersection of inflammation and iron. *Blood*, v. 133, n. 1, p. 1-10, 2019.
17. SARIGIANNI, M. et al. Magnetic resonance imaging for the assessment of liver iron overload: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 53, n. 1, p. 115-127, 2021.
18. WHITTINGTON, H. et al. Liver cancer in patients with hereditary hemochromatosis: risk factors and surveillance. *Hepatology*, v. 70, n. 3, p. 890-901, 2019.