Paula Fernanda da Silva Fonseca

**Avaliação da qualidade de vida e da percepção
de saúde em pacientes com hemocromatose hereditária**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caleb Júnior de Lima
Santos

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Paula Fernanda da Silva

Avaliação da qualidade de vida e da percepção de saúde em pacientes com
hemocromatose hereditária / Paula Fernanda da Silva Fonseca. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo.

Orientador: Paulo Caleb Júnior de Lima Santos.

Descritores: 1.Hemocromatose 2.Hemocromatose/genética 3.Sobrecarga de
ferro 4.Qualidade de vida 5.Questionários 6.Educação em saúde

USP/FM/DBD-098/17

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus por ter proporcionado em minha vida este e outros momentos únicos.

Aos meus pais Rosilda e Wilson, à minha avó Nair e ao meu avô Egydio (que não está mais ao meu lado neste mundo, mas continua ao meu lado todos os dias) e ao meu companheiro de vida Bruno, por estarem ao meu lado sempre, por apoiarem todas as minhas decisões, pelo amor incondicional, pelos ensinamentos e por colaborarem para que eu fosse quem sou hoje.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Caleb: obrigada por ter me recebido tão bem desde o primeiro dia que cheguei ao laboratório e por ter me ensinado tantas coisas. Obrigada pelo incentivo, ensinamentos, dedicação e paciência.

Ao meu amigo Paulo Roberto: obrigada pela amizade, pelos conselhos, por ter me levado ao laboratório, por toda a trajetória juntos, desde a época da escola, faculdade e no mestrado. Saiba que sem você nada disso seria possível, conte comigo sempre!

Aos Doutores Rodolfo Cançado, Sandra Gualandro, Guilherme Fonseca, Flávio Naoum e Carla Dinardo: obrigada pelo apoio, dicas, colaboração e por acreditarem no meu projeto. Vocês foram essenciais para que tudo isso acontecesse. Minha admiração por vocês é enorme! Obrigada por fazerem parte desse momento tão importante.

Aos meus amigos e familiares que me ajudaram e fizeram parte dessa etapa de alguma forma: Aline Aranha, Aline Morgan, Caio Théo, Clarice, Emanuelle, Fernando, Gabriele, Mariana, Marina, Maurício, Pamela, Paula, Roseli, Susan, Théo, Viviane, Wilson, Daniela, Flávia, Marcella, Adelmo, Andresa, Tatiana e Denise. Leiliane, Carolina e Juliana (obrigada pela amizade, por estarem comigo em todas as etapas e por me ajudarem em todas as apresentações com dicas essenciais. Tenham certeza que vocês fazem parte disso, obrigada por tudo). Bárbara Soares (obrigada pela amizade verdadeira de sempre, apoio e conselhos que me ajudaram tanto. Você é muito especial, espero ter sua amizade sempre). Aline Oliveira e Gabriela Lourenço (vocês são as melhores amigas que uma pessoa poderia ter, obrigada pelas risadas, conversas de horas, amizade de muitos anos e pelo apoio todo esse tempo).

À minha família: Mãe, pai, avó e avô. Vocês são simplesmente a minha vida! Sem vocês eu não teria dado nenhum passo, pois tudo começou quando vocês me levavam para a escola, me ensinavam a ler e escrever, etc... Obrigada pelo amor, pelos momentos inesquecíveis e por me apoiarem em tudo que eu decidi fazer até hoje. Vocês fazem parte de mim e assim será, para sempre, aqui nessa vida ou em outras, vocês sempre serão TUDO!

Ao meu namorado e companheiro da vida Bruno: Sem palavras para agradecer tanta paciência, compreensão, amor e ajuda todos estes anos, que não são poucos. Obrigada por me ajudar a tomar as decisões e por aceitar as coisas que decidi fazer em minha vida, obrigada por todo o companheirismo. Te amo demais e assim será sempre! Agradeço também a toda sua família, Suely, Maria, João, Gustavo, Ariane, etc, que me ajudaram e ajudaram minha família em tantos momentos, dos mais simples aos mais difíceis. Obrigada por tudo, agora vocês são minha família também!

A toda equipe do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular: obrigada pela amizade, por me ensinarem tantas coisas e colaborarem com meu projeto.

Aos pacientes que proporcionaram o desenvolvimento da pesquisa, dividiram suas vidas e suas histórias comigo e me ensinaram tantas coisas. Espero ter contribuído positivamente de alguma forma em suas vidas, se isso aconteceu, já posso dizer que valeu a pena. Sem vocês nada disso seria possível, muitíssimo obrigada!

À CAPES, CNPQ e à FAPESP: agradeço o apoio financeiro que proporcionou a execução desse trabalho.

“Na vida, não vale tanto o que temos nem tanto importa o que somos. Vale o que realizamos com aquilo que possuímos e, acima de tudo, importa o que fazemos de nós. “

Chico Xavier

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Metabolismo do ferro.....	01
1.2 Sobrecarga de ferro.....	03
1.3 Hemocromatose hereditária.....	04
1.3.1 Classificação e características dos tipos de HH.....	08
1.4 Qualidade de vida.....	08
1.5 Questionário <i>Short form health survey 36</i> (SF-36).....	10
1.6 Questionário para avaliação da depressão.....	12
1.7 Testes genéticos, qualidade de vida e percepção de saúde.....	14
2 JUSTIFICATIVA.....	16
3 OBJETIVOS.....	17
3.1 Primário.....	17
3.2 Secundário.....	17

4 MÉTODOS.....	18
4.1 Casuística.....	18
4.2 Critérios de inclusão e de exclusão.....	19
4.3 Coleta de amostras biológicas, extração de DNA e testes genéticos.....	20
4.4 Aplicação dos questionários.....	22
4.5 Cálculo dos escores do questionário SF-36.....	22
4.6 Cálculo do escore do questionário PHQ9.....	25
4.7 Análise estatística.....	25
5 RESULTADOS.....	26
5.1 Características gerais dos pacientes.....	26
5.2 Escores dos domínios do SF-36 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes.....	27
5.3 Escore do PHQ-9 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes.....	28
5.4 Sinais e sintomas relatados pelos pacientes.....	29
5.5 Criação do Grupo brasileiro de hemocromatose hereditária (GBHH) e desenvolvimento do site.....	30
5.6 Criação do material informativo e educativo sobre hemocromatose hereditária.....	32
5.7 Teste genético para hemocromatose hereditária.....	32
6 DISCUSSÃO.....	33
6.1 Limitações do estudo.....	36

7 CONCLUSÕES.....	38
-------------------	----

8 ANEXO A - QUESTIONÁRIOS.....	39
--------------------------------	----

9 REFERÊNCIAS.....	51
--------------------	----

APÊNDICE A - Parecer consubstanciado da Comissão Científica

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido

APÊNDICE C - Material informativo e educativo sobre HH

APÊNDICE D – Artigo publicado

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AQOL-4D	<i>Assessment of quality of life 4D instrument</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CTLF	Capacidade total de ligação do ferro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EMQN	<i>European molecular genetics quality network</i>
FS	Ferritina sérica
g	Gramma
GBHH	Grupo brasileiro de hemocromatose hereditária
HAMP	<i>Hepcidin antimicrobial peptide</i> – Gene que codifica a hepcidina
HB	Hemoglobina
HFE	Gene que codifica a proteína HFE
HH	Hemocromatose hereditária
HJV	Gene que codifica a hemojuvelina
HLA	Antígeno leucocitário humano
HRQL	<i>Health-related quality of life</i>
InCor	Instituto do Coração, São Paulo – SP
mg	Miligrama

mg/mL	Miligrama por mililitro
mL	Mililitro
mL/Kg	Mililitro por quilograma
mM	Milimolar
MHC	Major histocompatibility complex- Complexo principal de histocompatibilidade
MOS	<i>Medical outcomes study</i>
Na₂EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético dissódico
NaCl	Cloreto de sódio
ng/mL	Nanograma por mililitro
NH₄Cl	Cloreto de amônio
NH₄HCO₃	Bicarbonato de amônio
OMS	Organização mundial da saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDSD	Pesquisa dimensões sociais das desigualdades
pH	Potencial hidrogeniônico
PHQ	<i>Patient health questionnaire</i>
PHQ9	<i>Patient health questionnaire-9</i>
PRIME-MD	<i>Primary care evaluation of mental disorders</i>
PS	Percepção de saúde
QV	Qualidade de vida

QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RMN	Ressonância magnética nuclear
RPM	Rotações por minuto
SDS	Dodecil sulfato de sódio
SF-36	<i>Short form health survey 36</i>
<i>SLC40A1</i>	<i>Solute carrier family 40 member 1</i> – Gene que codifica a ferroportina
ST	Saturação da transferrina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TE	Tris e EDTA
<i>TFR2</i>	<i>Transferrin receptor 2</i> – Gene que codifica a transferrina
Tris-HCl	Tris e ácido clorídrico
μL	Microlitro
°C	Graus célsius
%	Porcentagem
±	Símbolo para mais ou menos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes de acordo com o grupo genotípico	26
Tabela 2 – Valores de média ($\pm$ desvio padrão) dos domínios do SF-36 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes	27
Tabela 3 – Escore do PHQ-9 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes	28
Tabela 4 – Sinais e sintomas relatados pelos pacientes de acordo com os grupos genotípicos	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Regulação do ferro em condições normais (A) e na hemocromatose (B)	02
Figura 2 - Página inicial do site do Grupo brasileiro de hemocromatose hereditária (GBHH)	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Doenças e condições relacionadas à sobrecarga de ferro secundária	03
Quadro 2 – Linha do tempo das descobertas relacionadas ao ferro e hemocromatose	04
Quadro 3 – Características dos tipos de HH	08
Quadro 4 – Escores do PHQ-9, ações e tratamentos propostos	13
Quadro 5 – Pontuação atribuída para as questões do SF-36	22
Quadro 6 – Valores de limite inferior e variação do SF-36	24

RESUMO

Fonseca PFS. *Avaliação da qualidade de vida e da percepção de saúde em pacientes com Hemocromatose hereditária* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva caracterizada principalmente pelo aumento da absorção intestinal de ferro e seu acúmulo em órgãos. O diagnóstico da HH baseia-se nas avaliações de exames laboratoriais de ferro, imagem por ressonância magnética (RMN) e/ou testes genéticos. Diferentes genótipos são identificados como resultados de testes genéticos em pacientes com suspeita de sobrecarga de ferro primário. Além disso, questionários como o SF-36 (*short form health survey*), têm sido cada vez mais utilizados para avaliar o impacto das doenças na qualidade de vida (QV) do paciente. No presente estudo, nossos objetivos foram: avaliar se os domínios de QV avaliados pelo questionário SF-36 são diferentes de acordo com os grupos genotípicos em pacientes com suspeita de HH e desenvolver materiais informativos e educativos sobre HH para pacientes, familiares e profissionais de saúde.

Métodos: Foram utilizados os questionários SF-36, PHQ-9 (*patient health questionnaire-9*) e dados gerais e específicos para avaliar domínios de qualidade de vida e depressão e características gerais da doença. Pacientes com sobrecarga de ferro primária foram incluídos (n=79) e dois grupos genotípicos foram formados: grupo 1: genótipo homozigoto para a mutação *HFE* p.Cys282Tyr e grupo 2: outros genótipos. **Resultados:** O grupo 1 apresentou maiores médias de saturação de transferrina ($86\pm 19\%$) e ferritina sérica (1669 ± 1209 ng/mL) comparado ao grupo 2 ($71\pm 12\%$, 1252 ± 750 ng/mL, respectivamente; $P=0,001$). Quatro domínios foram significativamente diferentes entre os grupos 1 e 2: capacidade funcional ($P=0,03$), dor ($P=0,03$), vitalidade ($P=0,02$) e aspectos sociais ($P=0,01$). O grupo 1 apresentou valores mais baixos para estes domínios. O grupo brasileiro de hemocromatose hereditária (GBHH) foi criado, o site foi desenvolvido e foram recebidos vários cadastros. O material informativo/educativo foi desenvolvido e distribuído aos pacientes, familiares e profissionais de saúde envolvidos neste estudo. **Conclusões:** O principal achado deste estudo foi que os pacientes com genótipo homozigoto para p.Cys282Tyr apresentaram um pior cenário de QV avaliado pelo SF-36, em comparação aos pacientes com sobrecarga de ferro sem o mesmo genótipo. O conhecimento desta relação entre genótipos e QV pode ser útil no manejo geral de pacientes com suspeita de HH. Este estudo foi capaz de contribuir para mais informações sobre a HH, aumentando a educação em saúde e a divulgação deste cenário.

Descritores: hemocromatose; hemocromatose/genética; sobrecarga de ferro; qualidade de vida; questionários; educação em saúde.

ABSTRACT

Fonseca PFS. *Assessment of quality of life and health perception in patients with hereditary hemochromatosis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background: Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disease mainly characterized by increased intestinal absorption of iron and its accumulation in organs. The diagnosis of HH is based on laboratory tests of iron, magnetic resonance imaging (MRI) evaluations and / or genetic testing. Different genotypes are identified as results of genetic tests in patients with suspected of primary iron overload. In addition, questionnaires such as the SF-36 (short form health survey), have been increasingly used to assess the impact of diseases on the patient's quality of life (QL). In the present study, our aims were: evaluate if the domains of QL by SF-36 questionnaire are different according to genotypic groups in patients with suspected of HH and develop informative and educational materials about HH for patients, family members and health professionals. **Methods:** The SF-36, PHQ-9 (Patient health questionnaire-9) questionnaires, general and disease-specific data were used to evaluate the domains of quality of life and depression and general characteristics of the disease. Patients with primary iron overload were included (n=79) and two genotypic groups were formed group 1: homozygous genotype for the *HFE* p.Cys282Tyr mutation and group 2: other genotypes. **Results:** Group 1 presented higher mean values of transferrin saturation ($86\pm 19\%$) and serum ferritin (1669 ± 1209 ng/mL) compared to group 2 ($71\pm 12\%$, 1252 ± 750 ng/mL, respectively, $P= 0.001$). Four domains were significantly different between groups 1 and 2: physical functioning ($P= 0.03$), bodily pain ($P= 0.03$), vitality ($P= 0.02$) and social functioning ($P= 0.01$). Group 1 presented lower values for these domains. The "Brazilian group of hereditary hemochromatosis" (GBHH) was created, the website was developed and several registrations were received. The informative/educational material was developed and distributed to patients, family members and health professionals involved in this study. **Conclusion:** The main finding of this study was that patients with genotype homozygous for p.Cys282Tyr presented worse scenario of QL evaluated by SF-36, compared to patients with iron overload without the same genotype. The knowledge of this relationship between genotypes and QL may be useful in the general management of patients with suspected of HH. This study was able to contribute with more information about HH, increasing health education and the divulgation of this scenario.

Descriptors: hemochromatosis; hemochromatosis/genetics; iron overload; quality of life; surveys and questionnaires; health education.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Metabolismo do ferro

O ferro é um elemento fundamental para diversos processos fisiológicos em nosso organismo, atuando no transporte de oxigênio, por meio da hemoglobina e mioglobina; na síntese de DNA; na respiração mitocondrial, entre outras numerosas funções ^{1, 2}.

No organismo humano adulto, a média de concentração de ferro é de cerca de 4 a 5g, destes, 67% estão na forma de hemoglobina ². Quantidades muito pequenas do ferro absorvido são excretadas. A eliminação ocorre através das fezes, da descamação dos enterócitos e através da urina e bile ³.

O ferro no organismo é proveniente de três principais fontes: degradação da hemoglobina, dieta e liberação dos estoques (ferritina e hemossiderina). Na dieta, o ferro heme provém de alimentos de origem animal, sendo que cerca de 30 a 70% corresponde a esse tipo de ferro nas carnes. O ferro heme é absorvido mais facilmente do que o ferro não heme, sendo cerca de 2 a 3 vezes de mais fácil absorção ³⁻⁶.

A homeostase do ferro é de extrema importância no organismo humano, possibilitando a manutenção das funções celulares e evitando danos teciduais. O desequilíbrio desta homeostase pode ser nocivo ao organismo acarretando manifestações de deficiência ou sobrecarga. O organismo não é capaz de aumentar a excreção do ferro de forma fisiológica, mesmo quando ele está em excesso. O excesso de ferro é extremamente prejudicial ao organismo, já que em estado livre, ocasiona a síntese de espécies reativas de oxigênio, as quais são tóxicas, lesando proteínas, lipídios e DNA ^{1, 5, 7, 8}.

Diversas proteínas estão relacionadas ao metabolismo do ferro, sendo essenciais para a sua homeostase. Os hepatócitos, eritroblastos, enterócitos e os macrófagos estão envolvidos neste processo ². A Figura 1 exemplifica o processo de regulação do ferro em condições normais e na sobrecarga (hemocromatose) ⁹.

FONTE: Santos PC *et al.*, 2012.

Figura 1 - Regulação do ferro em condições normais (A) e na hemocromatose (B).

A1: *HFE*, *HJV* e *TFR2* modulam a síntese de hepcidina pelos hepatócitos; A2: níveis normais de hepcidina; A3: interação hepcidina-ferroportina com internalização e degradação da ferroportina nos enterócitos; A4: absorção normal de ferro. B1: mutações nos genes *HFE* ou *HJV* ou *TFR2* alteram a modulação da síntese da hepcidina; B2: níveis mais baixos de hepcidina; B3: diminuição da interação hepcidina-ferroportina e aumento da atividade da ferroportina; B4: sobrecarga de ferro (hemocromatose dos tipos 1, 2 e 3). *TFR2*: receptor de transferrina 2; *TFR1*: receptor de transferrina 1; *HFE*: proteína HFE; *HJV*: hemojuvelin; DMT1: transportador de metais divalentes.

1.2 Sobrecarga de ferro

A sobrecarga de ferro pode ser definida como um aumento do armazenamento de ferro, independentemente da presença ou ausência de danos teciduais. Essa condição é extremamente prejudicial ao organismo, podendo causar disfunção e lesão de diversos órgãos e tecidos, aumentando assim a mortalidade e podendo ser classificada em primária ou secundária. Na sobrecarga de ferro primária ocorrem alterações nos genes relacionados ao equilíbrio do ferro no organismo (HH). A sobrecarga de ferro secundária é mais comum do que a primária, podendo estar relacionada a diversas condições e doenças, como mostra o Quadro 1 abaixo ¹⁰:

Quadro 1 – Doenças e condições relacionadas à sobrecarga de ferro secundária

Sobrecarga secundária
Transfusões sanguíneas repetidas
Talassemia beta maior
Anemia sideroblástica
Anemias hemolíticas crônicas
Sobrecarga de ferro na dieta
Doenças crônicas do fígado
Hepatite C e B
Doença hepática alcoólica
Porfiria cutânea tardia
Doença hepática gordurosa
Sobrecarga de ferro africana
Sobrecarga de ferro neonatal
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia congênita

FONTE: Modificado de Powell LW, 2002.

Na ausência de tratamento, a sobrecarga pode resultar em disfunções progressivas no coração, fígado e glândulas endócrinas ^{2, 11, 12}.

1.3 Hemocromatose hereditária

A HH é uma doença autossômica recessiva, comum em caucasianos.

A investigação nas áreas do metabolismo do ferro e da hemocromatose progrediu durante 150 anos, abaixo é apresentado o Quadro 2 mostrando com uma linha do tempo resumida os principais acontecimentos ¹³.

Quadro 2 – Linha do tempo das descobertas relacionadas ao ferro e hemocromatose

<i>Ano</i>	<i>Descoberta</i>
1713	O sangue humano contém ferro
1865	Um caso de "bronze - diabetes e cirrose" é descrito
1889	O termo "hemocromatose" é utilizado para descrever órgãos e tecidos de cor bronze na autópsia
1935	Hipótese de que a hemocromatose é hereditária e relacionada ao metabolismo do ferro
1950	Sangria relatada como um tratamento para hemocromatose
1950	Biopsia hepática relatada como ferramenta para o diagnóstico de hemocromatose
1951	Primeiro relato de hemocromatose juvenil
1955	Primeira revisão abrangente sobre hemocromatose
1975	Hemocromatose é uma doença hereditária, autossômica recessiva ligada ao HLA (antígeno leucocitário humano)
1985	Sobrevivência e causas de morte relatadas em uma grande série de pacientes com hemocromatose
1988	Primeiro grande estudo de rastreamento populacional usando medidas de ferro sanguíneo em hemocromatose ligada ao HLA
1996	Identificação do gene mutado: <i>HFE</i>
1999	Descrição da hemocromatose não relacionada ao <i>HFE</i> em adultos (posteriormente identificada como doença da ferroportina)
1999	Identificação do gene <i>TFR2</i>
2000	Descrição da hepcidina
2000	Identificação do gene ferroportina 1

2001	Descrição da ferroportina relacionada a sobrecarga de ferro
2000-2006	Documentação da penetrância da hemocromatose associada ao <i>HFE</i>
2003	Descrição da hemocromatose associada à hepcidina
2004	Gene <i>HJV</i> isolado e hemocromatose relacionada ao <i>HJV</i> relatada

FONTE: Modificado de Pietrangelo A, 2010.

A HH é caracterizada pelo aumento da absorção intestinal de ferro, podendo atingir 10 mg/dia ou mais, levando ao acúmulo no organismo. O acúmulo progressivo de ferro no fígado, rins, coração, pâncreas e outros órgãos pode ocasionar cirrose, fibrose, diabetes *mellitus*, cardiomiopatia, e se não houver o tratamento, pode levar a falência de múltiplos órgãos ¹⁰.

Os sinais e sintomas da HH são fadiga, dor abdominal, artrite, perda de peso, artropatia, hiperpigmentação da pele e hepatomegalia. As principais manifestações endócrinas são o hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes *mellitus* e hipotireoidismo ². A hepatomegalia é observada em mais de 95% dos pacientes sintomáticos, a diabetes *mellitus* está presente em 30-60% de pacientes com doença avançada e a artropatia em cerca de 25% dos casos. A manifestação clínica da HH é ocasionada não somente pela genética, mas também por fatores ambientais, como a ingestão oral de ferro, consumo excessivo de álcool, história de doação de sangue e também a perda de sangue fisiológico, ou patológico. A maioria das pessoas com HH passam a ser sintomáticas entre a 3ª e a 5ª décadas de vida. Mulheres tendem a manifestar a doença mais tardiamente que os homens, devido às perdas sanguíneas durante a menstruação e o parto ^{1, 10}.

Na prática, para a caracterização e diagnóstico da HH, utiliza-se a associação da informação fenotípica e genotípica ¹⁴. Causas de sobrecarga de ferro secundária devem ser excluídas baseadas em uma investigação cuidadosa do histórico do caso e a realização de exames laboratoriais ¹⁰.

O diagnóstico laboratorial da sobrecarga de ferro é feito por meio da determinação das concentrações de ferritina sérica (FS) e saturação da transferrina (ST). A ST constantemente elevada é o parâmetro mais importante e precoce para diagnosticar a HH, ocorrendo antes do aparecimento dos sintomas e/ou sinais ^{1, 15, 16}.

O aumento da FS está relacionado ao risco de doenças do fígado, no entanto, a ferritina pode estar elevada em diversas outras condições, como obesidade, consumo crônico de álcool, inflamação, entre outros ^{14, 17}. Se persistentemente elevada, a FS está associada à presença de sintomas e sinais clínicos relacionados à sobrecarga de ferro ^{1, 15, 16}.

De acordo com alguns autores, duas mensurações sucessivas de ST, com valores acima de 45% para ambos os sexos, e da FS acima de 200 ng/mL em mulheres e 300 ng/mL em homens, e a presença da mutação p.Cys282Tyr em homozigose e, em alguns casos, heterozigose composta, confirmam o diagnóstico de HH ^{1, 15, 16}.

O diagnóstico de sobrecarga de ferro pode ser confirmado por meio da biópsia hepática, que possibilita a análise quantitativa da sobrecarga de ferro, avaliando também a histologia do fígado. A biópsia é indicada para pacientes que apresentam sorologia positiva para hepatite B ou C e para indivíduos com genótipo homozigoto para a mutação p.Cys282Tyr que tenham mais de 40 anos e/ou alanina aminotransferase elevada e/ou FS > 1000 ng/mL ^{1, 18}.

Já que a biópsia hepática é um procedimento invasivo, têm sido realizadas tentativas para utilizar a imagiologia para detectar e quantificar os níveis de ferro hepático. A ressonância magnética nuclear (RMN) tornou-se importante para o diagnóstico da sobrecarga de ferro, com a vantagem de ser um método não invasivo que possibilita a quantificação indireta de ferro em diferentes órgãos. Sendo o exame de

imagem de rotina mais preciso para avaliar o conteúdo de ferro hepático, e tem sido utilizado para avaliar sobrecargas de ferro de moderada a grave ^{1, 14, 19}.

Além destes exames, o diagnóstico genético pode ser realizado através da pesquisa de mutações nos genes relacionados à doença (*HFE*, *HJV*, *HAMP*, *TFR2* e *SLC40A1*). No entanto, na presença da sobrecarga de ferro, há a necessidade de iniciar o tratamento, mesmo que ainda não se tenha a definição dos genótipos ^{1, 15}.

A flebotomia ou sangria terapêutica consiste na remoção do excesso de ferro do organismo, sendo um tratamento seguro e eficaz para HH. Foi utilizada pela primeira vez em 1950 para eliminar o excesso de ferro em pacientes com hemocromatose ^{1, 13, 20}.

Na fase inicial do tratamento são realizadas flebotomias de aproximadamente 7 mL/kg de peso corporal (sem exceder 550mL) semanalmente, sempre realizando o monitoramento do paciente através de dados clínicos e laboratoriais como tolerância geral, pressão arterial e através da hemoglobina (Hb). Após alcançar níveis mais baixos, inicia-se a fase de manutenção com o objetivo de manter os níveis de ferritina em cerca de 50 ng/mL. Os quelantes de ferro eliminam o ferro capturado através da urina e /ou por via intestinal. Eles podem ser utilizados quando não é possível realizar a flebotomia, como em casos de pacientes que apresentam anemia, insuficiência cardíaca ou baixa tolerância ao tratamento ^{13, 21}.

Em relação à orientação nutricional, recomenda-se evitar o consumo de compostos à base de ferro e de suplementação com vitamina C e deixar de consumir álcool ^{1, 16}.

1.3.1 Classificação e características dos tipos de HH

A HH é classificada de acordo com a alteração genética nos tipos 1, 2A, 2B, 3 e 4, correspondendo respectivamente às alterações nos genes *HFE*, *HJV*, *HAMP*, *TFR2* e *SLC40A1*. Além destes, existem outros genes relacionados ^{1, 2, 9}. O Quadro 3, abaixo, mostra as principais características dos tipos de HH:

Quadro 3 – Características dos tipos de HH

Tipos de HH	Gene	Localização	Herança	Principais manifestações clínicas
1	<i>HFE</i>	6p21.3	Autossômica recessiva	Artropatia, pigmentação da pele, lesão hepática, diabetes, cardiomiopatia, disfunção endócrina, hipogonadismo.
2A	<i>HJV</i>	1q21	Autossômica recessiva	Início mais precoce, com menos de 30 anos de idade. O hipogonadismo e a cardiomiopatia são mais prevalentes.
2B	<i>HAMP</i>	19q13		
3	<i>TFR2</i>	7q22	Autossômica recessiva	As mesmas manifestações do tipo 1 de HH.
4	<i>SLC40A1</i>	2q32	Autossômica dominante	Baixa tolerância a flebotomias e são suscetíveis a apresentar anemia.

FONTE: Modificado de Santos PC *et al.*, 2012.

HFE: codifica a proteína HFE; *HJV*: codifica a hemojuvelina; *HAMP*: codifica a hepcidina; *TFR2*: codifica o receptor de transferrina 2; *SLC40A1*: codifica a ferroportina.

1.4 Qualidade de vida

Qualidade de vida (QV) é um conceito amplamente utilizado na linguagem cotidiana da população geral e de profissionais de diferentes áreas. Este conceito também

é muito utilizado no contexto da pesquisa científica nas mais diversas áreas de atuação, como na economia, educação, medicina e psicologia ^{23, 24}.

Alguns indícios mostram que o termo QV foi citado pela primeira vez na literatura médica na década de 30 ²⁴. Na década de 70, Campbell *et al.* (1976) já relatavam a controvérsia que existe até os dias de hoje em relação a definição de QV: “*qualidade de vida é uma vaga e etérea entidade, algo sobre a qual muita gente fala, mas que ninguém sabe claramente o que é*” ^{25, 26}. Diversas revisões da literatura foram feitas ao decorrer dos anos com o objetivo de definir o conceito de QV e como ela estava sendo mensurada ²⁴.

Na área da saúde, o conceito pode ser mais genérico ou relacionado à saúde em si (*health-related quality of life*) ²⁴.

De acordo com a Organização mundial da saúde (OMS), QV é “*a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*” ²⁷. Além da definição da OMS, existem diversas outras definições para QV relacionada à saúde:

Guiteras & Bayés (1993, p. 179, apud Seidl, 2004, p. 583) ²⁴ definiram como: “*É a valoração subjetiva que o paciente faz de diferentes aspectos de sua vida, em relação ao seu estado de saúde*”.

Cleary *et al.* (1995, p. 91, apud Seidl, 2004, p. 583) ²⁴ definiram como: “*Refere-se aos vários aspectos da vida de uma pessoa que são afetados por mudanças no seu estado de saúde, e que são significativos para a sua qualidade de vida*”.

Para Auquier *et al.* (1977, apud Minayo, 2000, p. 12) ²⁸, qualidade de vida ligada à saúde (QVLS) é definida como “*o valor atribuído à vida, ponderado pelas deteriorações funcionais; as percepções e condições sociais que são induzidas pela*

doença, agravos, tratamentos; e a organização política e econômica do sistema assistencial”.

Gianchello (1996, apud Minayo, 2000, p. 12) ²⁸, definiu a versão inglesa *health-related quality of life* (HRQL), como: “*é o valor atribuído à duração da vida quando modificada pela percepção de limitações físicas, psicológicas, funções sociais e oportunidades influenciadas pela doença, tratamento e outros agravos, tornando-se o principal indicador para a pesquisa avaliativa sobre o resultado de intervenções*”.

De acordo com Saupe, 2002, atualmente a QV é considerada um termo polissêmico, com tendência a valorizar a apreciação pessoal que as pessoas fazem de sua vida e seu bem-estar, sendo influenciado pela história familiar e pessoal, pelas expectativas e também pela mídia ²⁹.

De acordo com Lepage, 1997, a perspectiva do paciente é tão válida quanto a do médico, não devendo ser abandonada ³⁰.

A QV pode ser avaliada através de instrumentos genéricos ou específicos, sendo administrados por entrevistadores ou auto-administráveis. Os instrumentos genéricos podem ser aplicados para avaliar de forma global os aspectos relacionados à QV dos pacientes ^{31, 32}. Os instrumentos específicos avaliam a QV em uma área de interesse específica, podendo ser direcionados para uma determinada doença, população, condição ou situação ^{31, 33}.

1.5 Questionário *Short form health survey 36* (SF-36)

O questionário *Short form health survey 36* (SF-36) é um instrumento genérico e padronizado, de fácil e rápida aplicação, que permite avaliar a QV. O SF-36 possui diversos pontos positivos, tais como, versatilidade e tempo de administração entre 5 e 10

minutos. Pode ser aplicado por auto-administração, administração informatizada, ou aplicado por um entrevistador treinado, tanto pessoalmente quanto por telefone, para pessoas com 14 anos ou mais ³⁴⁻³⁶.

Este questionário foi desenvolvido a partir de outros instrumentos da década de 70 e 80, sendo que os 8 domínios derivam de 40 domínios do *Medical outcomes study* (MOS) ³⁵.

O questionário tem sido amplamente utilizado na literatura em diversos países para avaliar e comparar a QV em várias condições, doenças, e também em relação à população geral. Entre as condições mais frequentemente estudadas estão a artrite, hipertensão, dor nas costas, diabetes e depressão ³⁴⁻³⁶.

O SF-36 é composto por 36 perguntas, distribuídas em oito domínios que representam os mais frequentemente avaliados e mais influenciados pelas doenças e/ou medidas terapêuticas. Sendo eles: capacidade funcional; aspectos físicos; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais; aspectos emocionais; e saúde mental ^{34, 35}. Além destas perguntas, existe uma que verifica a transição do estado de saúde dentro de um ano, porém não faz parte do cálculo de nenhum dos domínios. Os valores para cada domínio variam de 0 a 100 pontos, sendo que escores mais altos indicam melhor estado de saúde ³⁶.

Ciconelli *et al.*, 1999 traduziram, adaptaram e validaram o SF-36 para a língua portuguesa, adaptando-o culturalmente para nossa população, aplicando o questionário em pacientes com artrite reumatoide ³⁷.

Em 2013, Laguardia *et al.*, apresentaram as medidas descritivas dos escores das escalas do questionário SF-36, de acordo com idade e faixa etária de uma amostra probabilística de domicílios brasileiros. O estudo foi realizado a partir da Pesquisa dimensões sociais das desigualdades (PDSD), um inquérito domiciliar de base

populacional em domicílios particulares, permanentes, em setores comuns, incluindo favelas, em todas as regiões do Brasil, exceto na área rural da região norte. Os valores encontrados podem ser utilizados para comparar com os achados de outros estudos que utilizem o SF-36 ³⁸.

1.6 Questionário para avaliação da depressão

No mundo, a depressão é uma das dez principais causas de incapacitação, podendo limitar o funcionamento pessoal, físico e social do indivíduo ³⁹.

Ao longo dos anos, alguns instrumentos foram criados para identificar indivíduos em risco de depressão. O instrumento *PRIME-MD* foi desenvolvido e validado em 1990 com o objetivo de identificar os tipos mais comuns de transtornos mentais, tais como, depressão, ansiedade, somatoformes, álcool e distúrbios alimentares. Após, foi desenvolvido e validado o “*Patient health questionnaire (PHQ)*”. O “*Patient health questionnaire-9*” (PHQ-9) é composto por nove perguntas que avaliam a presença dos seguintes sintomas: humor deprimido, perda de interesse ou prazer em fazer as coisas, cansaço ou falta de energia, problemas relacionados ao sono, mudança no apetite ou peso, problemas de concentração, sentimento de culpa ou inutilidade, sentir-se lento ou inquieto e pensamentos suicidas ^{40, 41}.

O questionário avalia os sintomas nas últimas duas semanas através de uma escala de 0 a 3, que corresponde, respectivamente às respostas “nenhuma vez”, “vários dias”, “mais da metade dos dias” e “quase todos os dias”. A última questão não é utilizada no cálculo, porém permite avaliar se os sintomas relatados interferem nas atividades diárias do indivíduo. A pontuação total varia de 0 a 27, sendo que escores de 5, 10, 15 e 20 representam pontos de corte para depressão leve, moderada, moderadamente severa e

grave, respectivamente. O Quadro 4 abaixo, representa os pontos de corte e propõe as respectivas ações ou tratamentos ⁴⁰⁻⁴².

Quadro 4 – Escores do PHQ-9, ações e tratamentos propostos

Escores do PHQ9	Gravidade da depressão	Ações e tratamentos propostos
0 – 4	Não / mínimo	Nenhum
5 – 9	Suave	Aguardar e repetir PHQ-9
10 – 14	Moderado	Plano de tratamento, considerando aconselhamento, acompanhamento e / ou farmacoterapia
15 – 19	Moderadamente grave	Tratamento ativo com farmacoterapia e / ou psicoterapia
20 – 27	Grave	Início imediato da farmacoterapia e, se deficiência grave ou má resposta à terapêutica, encaminhamento para um especialista em saúde mental

FONTE: Kroenke K, Spitzer RL, 2002.

A principal característica deste instrumento é a fácil aplicação, podendo ser autoaplicado, aplicado por entrevistador pessoalmente, por telefone, ou através de computador. De acordo com os autores do instrumento, as formas de aplicação apresentam desempenho similar ^{41, 43}.

O PHQ-9 foi traduzido para a língua portuguesa por psiquiatras brasileiros ⁴⁴.

Santos *et al.*, 2013 concluíram que o PHQ-9 é um instrumento válido no rastreamento do episódio depressivo maior, porém apenas mostra os indivíduos com maior risco, sendo que o diagnóstico da doença deve ser feito através de profissionais de saúde mental ⁴¹.

1.7 Testes genéticos, qualidade de vida e percepção de saúde

Os avanços na genética médica ao longo dos anos permitiram a detecção de fatores genéticos que contribuem para diversas doenças. Atualmente, os testes genéticos estão disponíveis para uma ampla variedade de diagnósticos. Entretanto, médicos e especialistas em ética são hesitantes em concordar plenamente com o rastreamento das doenças hereditárias. Uma das preocupações é a maior dificuldade na aquisição de seguro ou de emprego após um diagnóstico de doença genética (discriminação genética), sendo que estas dificuldades podem ocorrer mesmo que o tratamento possa evitar a expressão fenotípica da doença ^{45, 46}.

Em geral, a participação nos programas de rastreamento parece não induzir reações adversas psicológicas. No entanto, o resultado positivo pode induzir ansiedade, reações psicológicas e diminuição da qualidade de vida ^{47, 48}.

Elsass *et al.*, 2008, avaliaram em seu estudo, as reações psicológicas de uma população de homens dinamarqueses que participaram do rastreamento genético para HH. O estudo avaliou a prevalência das mutações do gene *HFE* (p.Cys282Tyr, p.His63Asp e p.Ser65Cys). Nenhum dos participantes expressou reações psicológicas adversas, mas alguns expressaram leve desconforto psicológico. A incerteza sobre a doença causa mais reações adversas psicológicas do que respostas definitivas sobre a mesma. Além disso, os resultados sugeriram que a associação da informação genética com os dados bioquímicos, afeta a percepção mais fortemente que apenas a informação genética ⁴⁷.

De acordo com Meiser *et al.*, 2005, incertezas sobre as correlações genótipo-fenótipo na hemocromatose indicam a necessidade de uma avaliação dos efeitos

psicossociais dos testes genéticos, aconselhamento e da eficácia da educação do paciente

49.

2 JUSTIFICATIVA

Os questionários de QV são importantes e cada vez mais utilizados para avaliar o impacto das doenças na vida de um indivíduo.

Este estudo visa avaliar se existe alguma diferença na QV dos pacientes de acordo com o genótipo, permitindo que haja maior compreensão e preocupação em relação aos diferentes aspectos de QV, contribuindo para maior humanização e individualização nos processos de intervenção e cuidado ao paciente.

3 OBJETIVOS

3.1 Primário

Avaliar se os domínios de QV obtidos pelo questionário SF-36 são diferentes de acordo com os grupos genotípicos em pacientes com suspeita de HH.

Avaliar se pacientes com diferentes genótipos possuem diferentes frequências de depressão de acordo com o questionário PHQ9.

3.2 Secundário

Elaborar materiais informativos e educativos sobre HH para pacientes, familiares e profissionais da saúde.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram incluídos pacientes portadores de sobrecarga de ferro primária provenientes do Ambulatório de hematologia do Hospital das Clínicas (São Paulo, SP), Ambulatório do hemocentro da Santa Casa (São Paulo, SP), Instituto Naoum de hematologia (São José do Rio Preto) e pacientes dos médicos colaboradores do projeto.

Este protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – InCor (4027/14/007) (Apêndice A). Os pacientes foram informados sobre a pesquisa e consultados quanto à vontade de participar deste estudo, após, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

Foram aplicados a todos os pacientes os seguintes questionários (Anexo A): dados gerais do paciente, informações sobre a HH, percepção de saúde, questionário para avaliar a qualidade de vida (SF-36), questionário para avaliar a depressão (PHQ9) e o questionário com informações gerais da HH e sobre o estudo, para a obtenção das seguintes informações: idade, sexo, nacionalidade, naturalidade, descendência, escolaridade, ocupação, histórico transfusional, consumo de bebida alcoólica ou drogas, uso de medicamentos contendo ferro e outros medicamentos, doenças nos familiares, PS e QV, reações gerais e emocionais sobre o resultado do teste, atitudes após o diagnóstico, meios pelos quais obteve informações sobre a doença, especialidade do médico que realizou o diagnóstico, tempo decorrido até o diagnóstico, sinais e sintomas apresentados, tratamento, entre outros aspectos.

Na maioria das vezes, os pacientes que participaram do estudo chegavam ao laboratório com o diagnóstico clínico de HH e, em algumas vezes, com os testes genéticos realizados. Alguns destes pacientes apresentavam sintomas e alguns observavam apenas sobrecarga de ferro em exames laboratoriais de rotina. Neste cenário, não foi possível aplicar os questionários antes e após o diagnóstico. Ademais, estes pacientes poderiam apresentar a QV alterada antes mesmo do diagnóstico molecular ou da pesquisa. No entanto, os questionários presentes no estudo apresentam características que nos permitem conhecer a QV no momento, além de questões importantes específicas da HH e comparações da QV dependente de variáveis do grupo (por exemplo: sexo e genótipo).

Para a classificação étnica, cada indivíduo se autodeclarou como branco, pardo, preto, amarelo ou índio, de acordo com o censo demográfico brasileiro.

Após a aplicação dos questionários e com base nos achados do estudo, além da informação científica, foram gerados materiais informativos e educativos, tais como: folheto informativo, *website*, desenvolvimento de estratégias que atinjam os pacientes, médicos e profissionais de saúde.

4.2 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com sobrecarga de ferro primária (saturação de transferrina (ST) $\geq 45\%$, ferritina sérica (FS) ≥ 200 ng/mL em mulheres e ≥ 300 ng/mL em homens) e que realizaram o teste genético para hemocromatose, independente de valores bioquímicos atuais, ou seja, poderiam estar tratados, mas obtiveram diagnóstico de sobrecarga de ferro demonstrada anteriormente.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram sorologias positivas para hepatite C e hepatite B, hepatopatia alcoólica, alto consumo de álcool (segundo OMS), anemias

hemolíticas, transfusões sanguíneas repetidas, síndrome metabólica ou resistência insulínica não resultante da HH, e pacientes que apresentaram quaisquer indícios e/ou conhecimento de doenças associadas à sobrecarga secundária, segundo avaliação médica do histórico clínico, dos exames clínicos e laboratoriais. Nesta casuística analisada, também foram excluídos pacientes com hemocromatose juvenil e com mutações nos genes *HAMP* e *HJV*.

4.3 Coleta de amostras biológicas, extração de DNA e testes genéticos

As amostras de sangue total foram coletadas utilizando tubos a vácuo BD Vacutainer System® (Becton Dickinson, NJ, EUA).

O DNA genômico foi extraído a partir dos leucócitos do sangue periférico pelo método de precipitação salina, descrito abaixo:

Oito mL de sangue foram transferidos para um tubo de 50 mL, o tampão A (1mM NH_4HCO_3 , 144mM NH_4Cl) foi adicionado até completar o volume final para 30 mL. Após, agitou-se em vórtex por 20 segundos e armazenou-se a 4°C por 10 minutos. Posteriormente, o material foi centrifugado a 4°C por 10 minutos a 3.000 RPM (rotações por minuto). O sobrenadante foi descartado e o *pellet* foi submetido ao mesmo procedimento descrito acima. O sedimento de leucócitos foi ressuspenso em 3 mL de tampão B (10 mM Tris-HCl pH 8, 400 mM NaCl, 2 mM Na_2EDTA pH 8), 200 μL de SDS 10%, 500 μL de tampão C (50 μL de SDS 10%, 2 μL de Na_2EDTA 0,5 M pH 8, 488 mL de água destilada) com proteinase K (2 μL de proteinase K 20 mg/mL diluída em 5 mL de tampão C) e mantido por aproximadamente 12-18 horas a 37°C. Em seguida, adicionou-se 1 mL de solução D (6 M NaCl), agitou-se vigorosamente em vórtex por 1 minuto e, em seguida, o material foi centrifugado a 4°C por 20 minutos a 3.000 RPM. O

sobrenadante foi transferido para um tubo de 15 mL e adicionou-se 10 mL de etanol absoluto gelado. Após leve agitação, o DNA precipitado foi retirado cuidadosamente e transferido para um criotubo contendo 1 mL de etanol 70% gelado. O criotubo foi centrifugado a 4°C por 15 minutos a 13.500 rpm; o etanol foi descartado e o sedimento (DNA) foi mantido à temperatura ambiente até a evaporação do etanol excedente. O pellet foi ressuspensionado em 1 mL de TE (10 mM Tris-HCl pH 8, 1 mM EDTA pH 8) e então, diluíram-se 20 µL do material em 980 µL de TE (10 mM Tris-HCl pH 8, 1 mM EDTA pH 8) e utilizando um espectrofotômetro, a determinação da concentração do DNA foi realizada.

Os *primers* previamente descritos foram ressuspensionados e as alíquotas para uso foram feitas. Posteriormente, realizou-se uma reação de *PCR* gradiente para cada par de *primer*, com o objetivo de determinar a melhor temperatura de anelamento que seria utilizada na amplificação. As sequências dos exons 2 e 4 do gene *HFE* foram amplificadas pela reação em cadeia da polimerase (PCR) ⁵⁰. Para verificação da amplificação dos produtos de PCR realizou-se a eletroforese em gel de agarose e a revelação do gel. Após, os produtos de PCR foram purificados utilizando o reagente ExoSAP-IT® (*GE Healthcare*, NJ, EUA), e foram sequenciados bidirecionalmente usando o kit *ABI Terminator Sequencing* de acordo com as instruções do fabricante e *ABI 3500XL Sequencer*® (*Applied Biosystems*, Foster City, CA, EUA). Posteriormente todas as sequências foram analisadas.

4.4 Aplicação dos questionários

Todos os questionários propostos no presente estudo foram aplicados apenas uma vez a cada participante. Quando possível foram aplicados pessoalmente por um entrevistador no estado de São Paulo, ou por e-mail/carta, quando o paciente era natural de outro estado, com adição da confirmação das respostas as quais haviam dúvidas ou questionamentos pelo entrevistador.

4.5 Cálculo dos escores do questionário SF-36

O cálculo dos escores do questionário SF-36 para todos os pacientes foi realizado de acordo com as instruções dos autores do instrumento. Para cada uma das questões foram atribuídos valores fixos, de acordo com as instruções, conforme o Quadro 5 abaixo

Quadro 5 – Pontuação atribuída para as questões do SF-36

Questão	Resposta	Pontuação
01	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02		Manter o mesmo valor
03		Soma de todos os valores
04		Soma de todos os valores
05		Soma de todos os valores
06	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	1 2 3 4 5 6	6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08		<p>- A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7:</p> <p>Se 7= 1 e 8= 1, o valor da questão é 6 Se 7= 2 a 6 e 8= 1, o valor da questão é 5 Se 7= 2 a 6 e 8= 2, o valor da questão é 4 Se 7= 2 a 6 e 8= 3, o valor da questão é 3 Se 7= 2 a 6 e 8= 4, o valor da questão é 2 Se 7= 2 a 6 e 8= 5, o valor da questão é 1</p> <p>- Se a questão 7 não for respondida, o escore da 8 será:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor da questão é 6 Se a resposta for 2, o valor da questão é 4,75 Se a resposta for 3, o valor da questão é 3,5 Se a resposta for 4, o valor da questão é 2,25 Se a resposta for 5, o valor da questão é 1,0</p>
09		<p>- Pontuação para os itens a, d, e, h:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor da questão é 6 Se a resposta for 2, o valor da questão é 5 Se a resposta for 3, o valor da questão é 4 Se a resposta for 4, o valor da questão é 3 Se a resposta for 5, o valor da questão é 2 Se a resposta for 6, o valor da questão é 1</p> <p>- Para os itens b, c, f, g, i, o valor será mantido o mesmo</p>
10		Considerar o mesmo valor
11		<p>- Os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor da questão é 5 Se a resposta for 2, o valor da questão é 4 Se a resposta for 3, o valor da questão é 3 Se a resposta for 4, o valor da questão é 2 Se a resposta for 5, o valor da questão é 1</p>

FONTE: Ware JE, Kosinski M, Gandek B, 1993.

Após, os valores das questões foram transformados em notas de oito domínios, variando de 0 a 100. Essas notas são chamadas de *raw scale*, pois o valor final não possui nenhuma unidade de medida ³⁶. Aplicou-se a seguinte fórmula para todos os domínios:

$$\text{Domínio} = \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior}}{\text{Variação (Score Range)}} \times 100$$

Os valores de limite inferior e variação seguiram o Quadro 6 abaixo ³⁶:

Quadro 6 – Valores de limite inferior e variação do SF-36

Domínio	Pontuação das questões correspondentes	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (itens b + c + d + f + h)	5	25

FONTE: Ware JE, Kosinski M, Gandek B, 1993.

Assim, foram obtidas manualmente, oito notas, que foram mantidas separadamente para cada um dos domínios e para cada um dos participantes.

Após o cálculo das pontuações de forma manual, as mesmas foram conferidas por meio da inserção das respostas de cada paciente a cada pergunta em uma planilha do programa Excel, o qual calculava cada um dos escores automaticamente, confirmando assim, nossos cálculos iniciais.

4.6 Cálculo do escore do questionário PHQ9

O cálculo do escore do questionário PHQ9 para todos os pacientes foi realizado de acordo com as instruções dos autores do instrumento. Somou-se cada um dos nove itens do questionário, obtendo-se um valor final que poderia variar de 0 a 27 ⁴⁰.

4.7 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens, enquanto as variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para as análises de normalidade. O teste de qui-quadrado ou *Fisher* foram utilizados para a análise comparativa das variáveis categóricas (sexo, etnia autodeclarada, nível de escolaridade e consumo de bebidas alcoólicas) de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes. Foi utilizado o teste *T Student* para comparar os valores médios dos domínios do SF-36, ST e FS entre os grupos 1 e 2. Os valores médios dos domínios do SF-36, ST e FS foram ajustados para idade e sexo. O nível de significância considerado foi de $P \leq 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (v. 16.0).

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais dos pacientes

Foram incluídos 79 pacientes com sobrecarga de ferro primária. Dois grupos genotípicos foram formados: grupo 1, pacientes com sobrecarga de ferro primária e genótipo homozigoto para p.Cys282Tyr (n=29); e grupo 2, pacientes com sobrecarga de ferro primária e outros genótipos: heterozigose composta para p.Cys282Tyr/p.His63Asp (n=11), heterozigose para p.Cys282Tyr (n=4), homozigose (n=12) ou heterozigose (n=9) para p.His63Asp, ou ausência de p.Cys282Tyr ou p.His63Asp (n=14).

A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes de acordo com o grupo genotípico. O grupo 1 apresentou menor porcentagem de homens (44,8%) e maior média de saturação de transferrina ($86 \pm 19\%$) e ferritina sérica (1669 ± 1209 ng/mL) comparado ao grupo 2 (84,0%, $71 \pm 12\%$, 1252 ± 750 ng/mL; 0,001, <0,001, <0,001, respectivamente).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes de acordo com o grupo genotípico

		Grupo 1*, n= 29	Grupo 2**, n= 50	P valor
Gênero (homens), %		44,8	84,0	0,001
Idade (anos), média $\pm$ DP		45 $\pm$ 12	49 $\pm$ 12	0,14
Saturação de transferrina (%), média $\pm$ DP		86 $\pm$ 19	71 $\pm$ 12	<0,001
Ferritina sérica (ng/mL), média $\pm$ DP		1669 $\pm$ 1209	1252 $\pm$ 750	<0,001
Etnia auto declarada, %	Branca	82,7	82,0	0,35
	Parda	17,3	12,0	
	Outras	0	6,0	
Nível de escolaridade, %	Universitário	62,1	68,0	0,77
	Outros	37,9	32,0	
Consumo de bebidas alcoólicas, %	Nunca	51,7	36,0	0,30
	Ocasionalmente	44,8	54,0	
	Frequentemente	3,5	10,0	

*Grupo 1: pacientes com sobrecarga de ferro primária e genótipo homozigoto para p.Cys282Tyr.

****Grupo 2:** pacientes com sobrecarga de ferro primária e outros genótipos: heterozigose composta para p.Cys282Tyr/p.His63Asp (n=11), heterozigose para p.Cys282Tyr (n=4), homozigose (n=12) ou heterozigose (n=9) para p.His63Asp, ou ausência de p.Cys282Tyr ou p.His63Asp (n=14).

5.2 Escores dos domínios do SF-36 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes

A Tabela 2 mostra os valores de média e desvio padrão dos domínios do questionário SF-36 de acordo com os grupos de pacientes. Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 em quatro domínios do SF-36: capacidade funcional (P=0,03), dor (P=0,03), vitalidade (P=0,02) e aspectos sociais (P=0,01). O grupo 1 apresentou menores valores médios para estes quatro domínios em comparação ao grupo 2.

Tabela 2 – Valores de média ($\pm$ desvio padrão) dos domínios do SF-36 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes

Domínios do SF-36	Grupo 1*, n= 29	Grupo 2**, n= 50	P valor
Capacidade funcional	78 $\pm$ 23	90 $\pm$ 14	0,03
Aspectos físicos	75 $\pm$ 40	83 $\pm$ 31	0,36
Dor	66 $\pm$ 25	78 $\pm$ 22	0,03
Estado geral de saúde	62 $\pm$ 23	67 $\pm$ 14	0,41
Vitalidade	53 $\pm$ 26	67 $\pm$ 18	0,02
Aspectos sociais	69 $\pm$ 35	85 $\pm$ 17	0,01
Aspectos emocionais	77 $\pm$ 34	82 $\pm$ 31	0,53
Saúde mental	67 $\pm$ 24	74 $\pm$ 17	0,18

*Grupo 1: pacientes com sobrecarga de ferro primária e genótipo homozigoto para p.Cys282Tyr.

**Grupo 2: pacientes com sobrecarga de ferro primária e outros genótipos: heterozigose composta para p.Cys282Tyr/p.His63Asp (n=11), heterozigose para p.Cys282Tyr (n=4), homozigose (n=12) ou heterozigose (n=9) para p.His63Asp, ou ausência de p.Cys282Tyr ou p.His63Asp (n=14).

5.3 Escore do PHQ-9 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes

A Tabela 3 mostra o escore do questionário PHQ9 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes. Foi observada diferença significativa entre os grupos na análise de categorias ($P=0,01$). No entanto, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos na análise do escore total ($P=0,19$).

Tabela 3 – Escore do PHQ-9 de acordo com os grupos genotípicos dos pacientes

Escore PHQ-9	Grupo 1*, n= 29	Grupo 2**, n= 50	P valor
0 - 4 (Não-mínimo), n, (%)	17 (58,6)	24 (48,0)	0,01
5 - 9 (Suave), n, (%)	4 (13,8)	21 (42,0)	
10 - 14 (Moderado) + 15 - 19 (Moderadamente grave) + 20 - 27 (Grave), n, (%)	8 (27,6)	5 (10,0)	
Valor total, média ($\pm$ desvio padrão)	5,97 $\pm$ 6,42	4,52 $\pm$ 3,39	0,19

*Grupo 1: pacientes com sobrecarga de ferro primária e genótipo homozigoto para p.Cys282Tyr.

**Grupo 2: pacientes com sobrecarga de ferro primária e outros genótipos: heterozigose composta para p.Cys282Tyr/p.His63Asp (n=11), heterozigose para p.Cys282Tyr (n=4), homozigose (n=12) ou heterozigose (n=9) para p.His63Asp, ou ausência de p.Cys282Tyr ou p.His63Asp (n=14).

Classificação do PHQ9: 0 - 4: Não-mínimo (n=41), 5 - 9: Suave (n=25), somatória dos grupos mais graves (n=13), sendo: 10 - 14: Moderado (n=11), 15 - 19: Moderadamente grave (n=0), 20 - 27: Grave (n=2).

5.4 Sinais e sintomas relatados pelos pacientes

A Tabela 4 mostra os sinais e sintomas relatados pelos pacientes de acordo com os grupos genotípicos. O grupo 1 apresentou maiores frequências de sinais e sintomas em comparação ao grupo 2.

Tabela 4 – Sinais e sintomas relatados pelos pacientes de acordo com os grupos genotípicos

Sinais e sintomas ***	Grupo 1*, n= 29	Grupo 2**, n= 50	P valor
Dor nas articulações, n (%)	9 (31)	7 (14)	0,07
Fraqueza, n (%)	8 (28)	12 (24)	0,72
Unhas e cabelos quebradiços, n (%)	8 (28)	8 (16)	0,22
Sonolência, n (%)	8 (28)	8 (16)	0,22
Irritabilidade, n (%)	7 (24)	7 (14)	0,26
Tontura, n (%)	6 (21)	4 (8)	0,16
Dor de cabeça, n (%)	6 (21)	3 (6)	0,07
Dor abdominal, n (%)	5 (17)	4 (8)	0,28
Perda de peso, n (%)	4 (14)	5 (10)	0,72
Sudorese, n (%)	4 (14)	3 (6)	0,41
Fadiga, n (%)	3 (10)	5 (10)	1,00
Palpitação, n (%)	3 (10)	3 (6)	0,66
Obstipação e diarreia, n (%)	3 (10)	2 (4)	0,35
Hiperpigmentação da pele, n (%)	2 (7)	4 (8)	1,00
Problemas sexuais, n (%)	2 (7)	1 (2)	0,55

*Grupo 1: pacientes com sobrecarga de ferro primária e genótipo homozigoto para p.Cys282Tyr.

**Grupo 2: pacientes com sobrecarga de ferro primária e outros genótipos: heterozigose composta para p.Cys282Tyr/p.His63Asp (n=11), heterozigose para p.Cys282Tyr (n=4), homozigose (n=12) ou heterozigose (n=9) para p.His63Asp, ou ausência de p.Cys282Tyr ou p.His63Asp (n=14).

***Foram mostrados os sinais e sintomas mais frequentes.

5.5 Criação do grupo brasileiro de hemocromatose hereditária (GBHH) e desenvolvimento do site

O grupo brasileiro de hemocromatose hereditária (GBHH) foi criado como um grupo voluntário e sem fins lucrativos, composto por profissionais da saúde, pacientes, familiares e pessoas interessadas nas finalidades e nos objetivos do mesmo. O grupo foi criado com os seguintes objetivos: aumentar a informação sobre a HH; promover avanços e suporte para o diagnóstico e o tratamento da hemocromatose, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, auxiliar na prevenção do desenvolvimento da doença nos familiares dos pacientes; e possibilitar o desenvolvimento de pesquisas básicas e clínicas no contexto do metabolismo do ferro e da hemocromatose ⁵¹.

O site do GBHH (Figura 2) foi criado e divulgado aos pacientes, familiares, população geral e profissionais da saúde. As páginas do site podem ser acessadas através do endereço eletrônico: <http://www.hemocromatosehereditaria.com.br/> ou <http://www.hemocromatosehereditaria.com/>.

GRUPO BRASILEIRO DE
HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

[CADASTRE-SE E RECEBA INFORMAÇÕES](#)

[HOME](#)
[QUEM SOMOS](#)
[SOBRE HEMOCROMATOSE](#)
[NOTÍCIAS E EVENTOS](#)
[ARTIGOS](#)
[LINKS ÚTEIS](#)
[APOIADORES](#)
[CONTATO](#)

QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS MAIS COMUNS?

O QUE É HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA?

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença causada por uma alteração genética que faz com que ocorra o aumento da absorção intestinal de ferro, levando ao acúmulo no organismo.

[LEIA MAIS »](#)

QUAIS SÃO OS SINAIS E OS SINTOMAS MAIS COMUNS?

Os sintomas mais referidos são fadiga, dor abdominal, artrite, perda de peso; porém, estes sintomas são inespecíficos. Se não tratada, podem aparecer os sintomas mais graves, como...

[LEIA MAIS »](#)

COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA?

Para caracterizar a hemocromatose, deve ser feita a associação entre o quadro clínico e valores alterados dos exames laboratoriais do perfil do ferro (saturação de transferrina e ferritina sérica).

[LEIA MAIS »](#)

COMO TRATAR A HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA?

A flebotomia terapêutica (sangria) é o tratamento mais seguro, eficaz e econômico para a HH. O tratamento adequado promove maior qualidade de vida ao paciente.

[LEIA MAIS »](#)

Hemocromatose hereditária em

Hemocromatose Hereditária - 2014 © Todos Os Direitos Reservados | Desenvolvimento: Ellos Design

FONTE: GBHH.

Figura 2 - Página inicial do site do Grupo brasileiro de hemocromatose hereditária (GBHH).

5.6 Criação do material informativo e educativo sobre hemocromatose hereditária

O material informativo e educativo (Apêndice C) foi criado e distribuído para todos os pacientes que participaram da pesquisa, seus familiares, profissionais da saúde e também distribuído em congressos. O conteúdo completo do material informativo pode ser acessado em: <http://www.hemocromatosehereditaria.com.br/artigos.php>.

5.7 Teste genético para hemocromatose hereditária

Ao longo de todo o processo da pesquisa, diversas amostras de pacientes foram sequenciadas, contribuindo assim, para que pacientes que não tinham acesso ao teste genético conseguissem realizá-lo.

Adicionalmente aos achados do presente estudo, identificamos uma mutação no gene *HAMP* em amostras de pacientes e o artigo com a descrição do caso foi publicado (Apêndice D) ⁵².

6 DISCUSSÃO

A forma mais comum, bem definida e prevalente de HH é a relacionada ao gene *HFE*, associada à homozigose para a p.Cys282Tyr. No entanto, existem outros genótipos, que possuem menor penetrância para HH, e que são relativamente frequentes em pacientes com sobrecarga de ferro. Neste estudo, definimos o grupo 1 formado por pacientes portadores do genótipo homozigoto para a mutação p.Cys282Tyr e o grupo 2 por pacientes portadores de outros genótipos. O grupo 1 apresentou valores mais baixos para quatro domínios (capacidade funcional, dor, vitalidade e aspectos sociais) em relação ao grupo 2. Portanto, os pacientes com homozigose p.Cys282Tyr apresentaram pior QV avaliada pelo SF-36, em comparação aos pacientes com sobrecarga de ferro sem o mesmo genótipo. Ambos os grupos de pacientes com sobrecarga de ferro necessitam de tratamento terapêutico, mas o conhecimento dessa relação entre o genótipo identificado e QV pode ser uma informação interessante para melhorar o atendimento clínico do paciente, incluindo aspectos físicos e sociais.

Alguns estudos interessantes relataram o uso do SF-36 em pacientes com HH. Meiser *et al.*, 2005, estudaram a diferença entre indivíduos clinicamente afetados e não afetados em uma clínica de hemocromatose na Austrália. Trinta participantes foram classificados como clinicamente afetados e sessenta e seis como clinicamente não afetados. Para todos os domínios do SF-36, os indivíduos clinicamente não afetados apresentaram valores mais elevados do que os indivíduos afetados ⁴⁹.

Van der Plas *et al.*, 2007, investigaram pacientes da “*Dutch liver patient association*” divididos em cinco grupos: hemocromatose, hepatite viral, hepatite autoimune, hepatopatia colestática e outras doenças hepáticas. Eles mostraram que os pacientes com HH tinham escores significativamente menores no domínio dor corporal

em comparação com pacientes de outros grupos etiológicos. Além disso, os pacientes com HH apresentaram escores significativamente mais baixos no componente físico do que todos os outros grupos etiológicos, exceto em relação à hepatite autoimune ⁵³.

Graaff *et al.*, 2016, utilizando o “*Assessment of quality of life 4D instrument*” (AQOL-4D), avaliaram 270 pacientes com HH na Austrália que completaram a pesquisa na internet. O questionário fornece um valor global de utilidade de estado de saúde em uma escala de -0,04 a 1,00. A utilidade média para os participantes com HH foi de 0,66, inferior à população australiana (0,81). Além disso, eles observaram que as fases sintomáticas de HH estavam associadas com menor utilidade do que as fases assintomáticas ⁵⁴.

Em contraste com os achados do presente estudo e com os estudos acima mencionados, Shaheen *et al.*, 2003, recrutando 126 pacientes com HH de ambulatórios, demonstraram que indivíduos com HH relataram QV semelhante aos irmãos não afetados e à população em geral ⁴⁶.

No presente estudo, observou-se maior proporção de homens no grupo 2 em relação ao grupo 1. Isso pode estar relacionado com a proteção conhecida para a sobrecarga de ferro devido a menstruação e gestações, adicionadas à penetrância baixa associada a genótipos diferentes de p.Cys282Tyr em homozigose. Dado que a literatura tende a relatar piores condições de saúde em mulheres do que em homens, não se pode excluir uma possível influência da elevada porcentagem de mulheres no grupo 1 nas pontuações inferiores observadas. No entanto, foi possível identificar achados significativos realizando uma análise ajustada para as covariáveis idade e sexo.

Além disso, o grupo 1 apresentou maiores valores médios de ST e FS comparados com o grupo 2. No entanto, os valores médios do grupo 2 também foram muito altos, em

comparação com os parâmetros de ferro na população geral. As diferenças observadas podem ser explicadas pela classificação de grupo baseada nos genótipos.

A interpretação atual dos genótipos e sua influência na sobrecarga de ferro foram detalhadas pelas diretrizes da *European molecular genetics quality network* (EMQN): p.Cys282Tyr em homozigose é compatível com HH relacionada ao *HFE* na presença de evidências documentadas de sobrecarga de ferro; pacientes com heterozigose composta p.Cys282Tyr / p.His63Asp podem estar em risco de desenvolver sobrecarga de ferro ligeira a moderada, em associação a fatores de comorbidade (síndrome metabólica ou alcoolismo crônico); portadores das alterações p.Cys282Tyr em heterozigose, homozigose para p.His63Asp, e heterozigose para p.His63Asp não possuem maior risco de desenvolver HH relacionada ao *HFE*; e finalmente, o teste para a variante p.Ser65Cys não é recomendado ⁵⁵.

A diferença significativa entre os grupos para o questionário PHQ9 na análise por categorias pode ser devido ao grupo 2 possuir maior proporção de homens, comparados ao grupo 1, que, segundo a literatura, possuem menor frequência de depressão. Além disso, nosso número amostral foi limitado para gerar hipóteses mais robustas.

Em relação à utilização dos questionários de QV na prática clínica, Higginson *et al.*, 2001 consideram que o uso auxilia para que os tratamentos, intervenções e avaliações realizadas se concentrem no paciente e não somente na doença que ele possui ⁵⁶. Além disso, outro ponto importante e benéfico em relação à utilização da avaliação da QVRS é o impacto na comunicação médico-paciente, possibilitando ao médico estar mais apto a adaptar as intervenções de acordo com as necessidades específicas dos pacientes ^{57, 58}.

No presente estudo, a criação do GBHH possibilitou a realização de duas reuniões com os participantes, onde ocorreram apresentações sobre o contexto do metabolismo do ferro e HH, além de permitir discussões sobre o andamento do grupo, do presente e de

futuros estudos. O desenvolvimento do site possibilitou recebermos o cadastro de centenas de pessoas interessadas no assunto, tais como: pacientes, familiares, estudantes, profissionais de saúde, entre outros, permitindo a criação de um banco de dados com todos os cadastros dos mesmos para posterior contato. Realizamos contato com grande parte das pessoas cadastradas, enviamos o material informativo, orientamos para que buscassem ajuda médica, quando necessária.

Com a vida moderna e a facilidade de acesso aos conteúdos pela internet, cada vez mais é necessário que as pessoas que buscam informações, tenham um material seguro para consulta, além de receberem orientação para procurar ajuda médica. Dessa forma, a utilização da internet para divulgação de conhecimentos sobre a doença, distribuição do material educativo e cadastro de pacientes foi muito positiva no presente estudo.

6.1 Limitações do estudo

Em primeiro lugar, o exame de ressonância magnética não foi realizado para a quantificação da sobrecarga de ferro. Entretanto, os critérios de inclusão que combinaram FS e ST junto com os critérios de exclusão, quase eliminando a interferência das causas secundárias, favorecem fortemente o diagnóstico de sobrecarga de ferro primária em toda a coorte. Em segundo lugar, testamos apenas as principais mutações no gene *HFE*, portanto, não podemos excluir a presença de outras mutações nos genes *HFE*, *HJV* (HH tipo 2A), *HAMP* (HH tipo 2B), *TFR2* (HH tipo 3) e *SLC40A1* (tipo 4B). No entanto, pacientes com perfil de hemocromatose juvenil não foram incluídos na casuística, pois apresentavam gravidade significativamente diferente dos demais grupos. Em terceiro lugar, o questionário foi aplicado em diferentes momentos da vida do paciente (no

diagnóstico, durante ou após o tratamento). Finalmente, as diferenças dos domínios não puderam ser relacionadas às diferenças numéricas dos sinais e sintomas.

7 CONCLUSÕES

Os pacientes que possuem o genótipo homozigoto para p.Cys282Tyr apresentaram pior QV avaliada pelo questionário SF-36, em comparação com pacientes com sobrecarga de ferro primária, que não possuem o mesmo genótipo. A informação desta relação entre os genótipos e QV pode ser útil no manejo geral de pacientes com suspeita de HH.

Apesar de identificarmos diferença significativa entre os grupos para o questionário PHQ9, na análise por categorias, não foi possível elaborar hipóteses consistentes.

As elaborações do GBHH, do material informativo e do site foram de grande importância e utilidade, possibilitando acessos aos conteúdos relacionados à HH, aumentando a informação e educação em saúde neste cenário. Dessa forma, pesquisas que contribuam com informação e disseminação do conhecimento, esclarecimento de dúvidas e avaliação de outros aspectos, que não somente os biológicos, são de grande importância para a vida dos pacientes no contexto geral.

8 ANEXO A - QUESTIONÁRIOS

QUESTIONÁRIO DADOS GERAIS

Nome: _____

Telefone: _____

E-mail: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Idade (anos): _____

Gênero: () feminino () masculino

Raça/cor auto-declarada: () branca () preta () parda () amarela/oriental

Estado civil: () solteiro () casado () viúvo () união estável

Nacionalidade: _____

Naturalidade: _____

Descendência Paterna: _____

Materna: _____

Ocupação: () desempregado () outra: _____

Condição econômica: () Classe baixa () Classe média () Classe Alta () Outra

Escolaridade:

() Primeiro grau incompleto

() Primeiro grau completo

() Segundo grau incompleto

() Segundo grau completo

() Superior incompleto

() Superior completo

• **Histórico Transfusional:**

Já recebeu transfusão sanguínea? () Não () Sim Quantas vezes? _____

• **Histórico médico:**

Possui outras doenças? () Não () Sim Quais? _____

• **Uso de medicamentos:**

Medicamento contendo ferro:

() Não

() Sim, <6 meses

() Sim, de 6-12 meses

() Sim, >1ano

Uso de outros medicamentos: () Não () Sim Quais? _____

• **Consumo de tóxicos:**

Fumo: () Não () Sim

Quantidade de cigarros por dia: () 1-5 () 6-10 () 11-15 () 15-20 () >21

Bebidas alcoólicas: () Não () Ocasionalmente () Frequentemente

Outras drogas: () Não () Sim Qual? _____

• Antecedentes familiares:

Pai com alguma doença: () Não () Sim Qual? _____

Mãe com alguma doença: () Não () Sim Qual? _____

Irmãos com alguma doença: () Não () Sim Qual? _____

Familiares faleceram devido a alguma doença: () Não () Sim Qual? _____

PERCEPÇÃO DE SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA ^{47, 59}

(Mediante resultado do teste genético)

1- Antes de fazer o teste, considerava meu estado de saúde como:

- ☐ Muito ruim
- ☐ Ruim
- ☐ Razoável
- ☐ Bom
- ☐ Muito Bom

2- Depois de receber o resultado do teste, eu considero o meu estado de saúde como:

- ☐ Muito pior
- ☐ Pior
- ☐ Inalterado
- ☐ Melhor
- ☐ Muito melhor

3- Quando eu me comparo com outras pessoas da mesma idade e sexo, eu acredito que meu risco de desenvolver doenças será:

- ☐ Muito maior
- ☐ Maior
- ☐ Inalterado
- ☐ Menor
- ☐ Muito menor

4- Minha qualidade de vida foi reduzida após receber o resultado do teste:

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

• **Reações comportamentais sobre o resultado do teste:**

5- Foi desagradável receber o resultado do teste:

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

6- Eu não desejo saber minha predisposição para a doença:

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

7- Estou preocupado com o meu futuro por causa do resultado do teste:

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

8- Estou preocupado com o futuro dos meus filhos por causa do resultado do teste:

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

9- Se eu tivesse recebido o resultado do teste antes, isso teria afetado meu desejo de ter filhos:

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

10- Os resultados do teste não me afetaram:

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

• **Reações emocionais às informações (ao receber o teste):**

11- Surpreendido:

- ☐ Frequentemente
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ De modo nenhum

12- Feliz:

- ☐ Frequentemente
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ De modo nenhum

13- Infeliz:

- ☐ Frequentemente
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ De modo nenhum

14- Preocupado:

- ☐ Frequentemente
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ De modo nenhum

15- Aliviado:

- ☐ Frequentemente
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ De modo nenhum

16- Deprimido:

- ☐ Frequentemente
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ De modo nenhum

• **Atitudes após o resultado:**

17- Após receber o resultado do teste, eu decidi:

- ☐ Não fazer nada
☐ Participar de um controle regular e/ou tratamento com o médico

• **Sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento:**

18- Você foi diagnosticado por um médico ou profissional da saúde?

- ☐ Sim
☐ Não

19- Qual a especialidade do médico que diagnosticou a doença?

- ☐ Clínico geral
☐ Hematologista
☐ Gastroenterologista
☐ Hepatologista
☐ Outro Qual? _____

20- Você realizou o teste genético para Hemocromatose Hereditária?

- ☐ Sim
☐ Não

21- O teste genético foi realizado:

- ☐ Após o diagnóstico de sobrecarga de ferro
☐ Para confirmar o diagnóstico

22- Quanto tempo decorrido a partir da sobrecarga de ferro até o médico ou profissional da saúde solicitar o teste genético e chegar ao diagnóstico?

23- Quais sinais e sintomas você apresentou?

Palidez	Fraqueza	Icterícia	Sudorese	Febre
Palpitação	Dispneia	Ortopneia	Edema mmii	Úlcera
Anorexia	Perda de peso	Cefaléia	Tontura	Irritabilidade
Sonolência	Dor abdominal	Náuseas	Vômitos	Epigastralgia
Cabelos e unhas quebradiços	Empachamento pós-prandial	Obstipação /diarreia	Hematêmese melena	Enteroragia
Linfadenomegalia	Hepatomegalia	Esplenomegalia	Cardiomegalia	Icc
Cálculo biliar	Colecistectomia	Esplenectomia		
Outros:				

24- Quando descobriu que tinha ferro aumentado no organismo? E quando teve o resultado do exame genético?

25- Trata-se desde a descoberta? Atualmente, você faz algum tratamento para Hemocromatose hereditária? Qual?

26- Você sente que sua qualidade de vida melhorou após este tratamento?

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA - SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparado há um ano atrás, como você diria que sua saúde em geral está hoje?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2

c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que	1	2	3	4	5	6

nada pode animá-lo?						
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE- (PHQ-9)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?

(Marque sua resposta com "✓")

	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto — estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____

=Total Score: _____

Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma dificuldade ☐	Alguma dificuldade ☐	Muita dificuldade ☐	Extrema dificuldade ☐
---	--	---	---

INFORMAÇÕES SOBRE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA**1 - Recebi informações suficientes sobre a doença desde que fui diagnosticado:**

- ☐ Discordo completamente
- ☐ Discordo
- ☐ Sou neutro
- ☐ Concordo
- ☐ Concordo plenamente

2 – Quais conteúdos você sentiu falta?

- ☐ Informações sobre a doença
- ☐ Diagnóstico
- ☐ Tratamentos
- ☐ Outros Quais? _____
- ☐ N/A

3 – Qual o melhor tipo de material informativo/educativo?

- ☐ Panfletos
- ☐ Internet (sites, material online)
- ☐ Revistas / Jornais
- ☐ Televisão
- ☐ Outros Quais? _____

INFORMAÇÕES GERAIS

1- Você ficou satisfeito com a sua participação neste estudo?

☐ Satisfeito ☐ Insatisfeito

2- Eu me sinto confortável com a forma como a investigação foi realizada:

☐ Discordo completamente
☐ Discordo
☐ Sou neutro
☐ Concordo
☐ Concordo plenamente

3- Fiquei satisfeito com a explicação que eu recebi e a possibilidade de receber mais informações:

☐ Discordo completamente
☐ Discordo
☐ Sou neutro
☐ Concordo
☐ Concordo plenamente

4- O material disponibilizado foi útil?

☐ Sim ☐ Não

5- É possível melhorar o material disponibilizado? De que forma?

9 REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010;32:469-475.
2. Santos PCJL, Cançado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2009;31:192-202.
3. Agency FS. Expert group on vitamins and minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. 2003.
4. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: A comprehensive review. *Nutr Rev*. 1996;54:295-317.
5. ILSI ILSI. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes - ferro. 2008;3.
6. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007;370:511-520.
7. Donovan A, Roy CN, Andrews NC. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:115-123.
8. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: Uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30:390-397.
9. Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *International journal of molecular sciences*. 2012;13:1497-1511.
10. Powell LW. Hereditary hemochromatosis and iron overload diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;17:S191-S195.

11. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:47-61.
12. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica*. 1998;83:447-455.
13. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139:393-408, 408 e391-392.
14. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol*. 2015;37 Suppl 1:25-30.
15. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:36-41.
16. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2383-2397.
17. McKinnon EJ, Rossi E, Beilby JP, Trinder D, Olynyk JK. Factors that affect serum levels of ferritin in australian adults and implications for follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:101-108 e104.
18. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: Update 2008. *Journal of hepatology*. 2008;48 Suppl 1:S113-123.
19. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by mri. *Lancet*. 2004;363:357-362.
20. Davis WD, Jr., Arrowsmith WR. The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. *J Lab Clin Med*. 1950;36:814-815.
21. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:359-370.

22. Kawabata H, Yang R, Hiramata T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, Koeffler HP. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274:20826-20832.
23. Rogerson RJ. Environmental and health-related quality of life: Conceptual and methodological similarities. *Soc Sci Med*. 1995;41:1373-1382.
24. Seidl EMF, Zannon CMLdC. Qualidade de vida e saúde: Aspectos conceituais e metodológicos. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004;20:580-588.
25. Awad AG, Voruganti LN. Intervention research in psychosis: Issues related to the assessment of quality of life. *Schizophr Bull*. 2000;26:557-564.
26. Campbell A. Subjective measures of well-being. *Am Psychol*. 1976;31:117-124.
27. WHOQOL. The world health organization quality of life assessment (whoqol): Position paper from the world health organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403-1409.
28. Minayo MCdS, Hartz ZMda, Buss PM. Qualidade de vida e saúde: Um debate necessário. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2000;5:7-18.
29. Saupe R. Life quality of nursing students according to Flanagan's scale. *Ciência, Cuidado e Saúde*. 2002;1:287-291.
30. Leplege A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *JAMA*. 1997;278:47-50.
31. Campolina AG, Dini PS, Ciconelli RM. Impacto da doença crônica na qualidade de vida de idosos da comunidade em São Paulo (SP, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;16:2919-2925.
32. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118:622-629.

33. Campos MO, Neto JFR. Qualidade de vida: Um instrumento para promoção de saúde. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2008;32:232-240.
34. Campolina AG, Ciconelli RM. O sf-36 e o desenvolvimento de novas medidas de avaliação de qualidade de vida. *Acta Reumatol Port*. 2008;33:127-133.
35. Ware JE, Jr. Sf-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:3130-3139.
36. Ware JE SK, Kosinski M, Gandek B. . Sf-36 health survey manual and interpretation guide. *The Health Institute; Boston, MA*. 1993.
37. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário generic de avaliação de qualidade de vida sf-36 (brasil -36). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1999;39.
38. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the short form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16:889-897.
39. Murray CJL LA, editors. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Cambridge: Harvard University Press*. 1996.
40. Robert L. Spitzer JBWW, Kurt Kroenke *et al.*, with an educational grant from Pfizer Inc. Instruction manual: Instructions for patient health questionnaire (phq) and gad-7 measures.
41. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LSPd, Silva NTBd, Tams BD, Patella AM, Matijasevich A. Sensibilidade e especificidade do patient health questionnaire-9 (phq-9) entre adultos da população geral. *Cadernos de Saúde Pública*. 2013;29:1533-1543.

42. Kroenke K SR. The phq-9: A new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric Annals*. 2002;32:509-521.
43. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. The patient health questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: A systematic review. *General hospital psychiatry*. 2010;32:345-359.
44. Fraguas R, Jr., Henriques SG, Jr., De Lucia MS, Iosifescu DV, Schwartz FH, Menezes PR, Gattaz WF, Martins MA. The detection of depression in medical setting: A study with prime-md. *J Affect Disord*. 2006;91:11-17.
45. Billings PR, Kohn MA, de Cuevas M, Beckwith J, Alper JS, Natowicz MR. Discrimination as a consequence of genetic testing. *Am J Hum Genet*. 1992;50:476-482.
46. Shaheen NJ, Lawrence LB, Bacon BR, Barton JC, Barton NH, Galanko J, Martin CF, Burnett CK, Sandler RS. Insurance, employment, and psychosocial consequences of a diagnosis of hereditary hemochromatosis in subjects without end organ damage. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1175-1180.
47. Elsass P, Pedersen P, Husum K, Milman N. Assessment of the psychological effects of genetic screening for hereditary hemochromatosis. *Ann Hematol*. 2008;87:397-404.
48. Shaw C, Abrams K, Marteau TM. Psychological impact of predicting individuals' risks of illness: A systematic review. *Soc Sci Med*. 1999;49:1571-1598.
49. Meiser B, Dunn S, Dixon J, Powell LW. Psychological adjustment and knowledge about hereditary hemochromatosis in a clinic-based sample: A prospective study. *J Genet Couns*. 2005;14:453-463.
50. Santos PC, Soares RA, Krieger JE, Guerra-Shinohara EM, Pereira AC. Genotyping of the hemochromatosis hfe p.H63d and p.C282y mutations by high-

resolution melting with the rotor-gene 6000(r) instrument. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1633-1636.

51. GBHH. Grupo brasileiro de hemocromatose hereditária. Disponível em: <http://www.hemocromatosehereditaria.com.br>.
52. Fonseca PF, Cancado RD, Uellendahl Lopes MM, Correia E, Lescano MA, Santos PC. Hamp gene mutation associated with juvenile hemochromatosis in brazilian patients. *Acta Haematol.* 2016;135:228-231.
53. van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, Schalm SW. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: A survey. *Qual Life Res.* 2007;16:375-388.
54. de Graaff B, Neil A, Sanderson K, Yee KC, Palmer AJ. Quality of life utility values for hereditary haemochromatosis in australia. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:31.
55. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, Alonso I, Morris M, Keeney S. Emqn best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (hh). *Eur J Hum Genet.* 2016;24:479-495.
56. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ.* 2001;322:1297-1300.
57. Thier SO. Forces motivating the use of health status assessment measures in clinical settings and related clinical research. *Med Care.* 1992;30:MS15-22.
58. Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: An appraisal and precept for future research and application. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:34.

59. Mainous AG, 3rd, Knoll ME, Everett CJ, Hulihan MM, Grant AM, Garrison C, Koenig G, Sayers C, Allen KW. A national survey of hemochromatosis patients. *J Am Board Fam Med*. 2012;25:432-436.

APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTANCIADO DA COMISSÃO CIENTÍFICA

17/03/2014 PB	
INSTITUTO DO CORAÇÃO – HC - FMUSP	Comissão Científica
2º PARECER	
PARECER CONSUBSTANCIADO DA COMISSÃO CIENTÍFICA	
Protocolo de Pesquisa	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA SDC: 4027/14/007 On Line: 11880 Título da Pesquisa: "Avaliação da Qualidade de Vida e da Percepção de Saúde em Pacientes com Hemocromatose Hereditária" Pesquisador: Dr. Alexandre da Costa Pereira	
<i>(Sr. Ad hoc é obrigatório o preenchimento de todos os itens que seguem, retornando este parecer à Secretaria da Comissão Científica, no prazo máximo de 10 dias).</i>	
Apresentação do projeto - Avaliar a qualidade de vida e a percepção da saúde dos pacientes com hemocromatose hereditária Objetivo da Pesquisa - Avaliar a qualidade de vida e a percepção da saúde dos pacientes com hemocromatose hereditária Avaliação de Riscos e Benefícios – não há riscos adicionais ao paciente em razão da pesquisa Comentários e Considerações sobre a Pesquisa – sem comentários adicionais Considerações sobre o TCLE - adequado Recomendações – sem recomendações adicionais Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações – concluímos pela aprovação Observações Complementares:	
Resultado: ☒ Aprovado/CIÊNCIA ☐ Recusado ☐ Devolver ao Pesquisador	
São Paulo, 17 de MARÇO de 2014, Carimbo e assinatura do ad hoc:	

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Avaliação da qualidade de vida e da percepção de saúde em pacientes com hemocromatose hereditária"

PESQUISADOR: Dr. Alexandre da Costa Pereira

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente, Médico Pesquisador – InCor – HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 97329

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular.

PESQUISADOR EXECUTANTE: Paula Fernanda da Silva Fonseca

CARGO/FUNÇÃO: Mestranda – InCor – HCFMUSP

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

3ª versão de 08/09/2014

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa, consignando:

Você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. Este projeto tem como objetivos principais, para os indivíduos com Hemocromatose Hereditária, avaliar a qualidade de vida e a percepção da saúde, identificar como o diagnóstico foi realizado (especialidade do médico, sinais e sintomas iniciais, tempo decorrido, quantos médicos foram necessários até o diagnóstico, exames realizados, entre outros). Baseado nos achados, o objetivo do estudo é gerar materiais informativos e educativos, e desenvolver estratégias eficazes que atinjam pacientes, médicos e profissionais de saúde envolvidos. Para isto precisaremos aplicar alguns questionários de dados gerais, específicos da doença, questionário de Percepção de Saúde (PS) e Qualidade de Vida (QV) e o questionário com informações gerais sobre a Hemocromatose Hereditária. Sua participação é totalmente voluntária. Você responderá apenas uma vez aos questionários propostos. Suas despesas com transporte e alimentação serão cobertas pelo projeto proposto. Ainda, você poderá solicitar o seu desligamento deste projeto a qualquer momento bastando para tal entrar em contato com o Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular (telefone (11) 2661-5995). Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Alexandre da Costa Pereira, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Instituto do Coração, Bloco 2, andar 10, Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, telefone (11) 2661-5995. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17 ou 18, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcfmusp.br.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Não há benefício direto para o participante. Porém, nossos resultados poderão contribuir na geração de materiais informativos e educativos mais eficazes sobre a doença para pacientes, médicos e profissionais de saúde.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador
3ª versão de 08/09/2014

Eu discuti com o Dr. Alexandre da Costa Pereira e com a Mestranda Paula Fernanda da Silva Fonseca sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do pesquisador
3ª versão de 08/09/2014

GRUPO BRASILEIRO DE
HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

TIRE SUAS DÚVIDAS

contato@hemocromatosehereditaria.com

Quem Somos

O Grupo Brasileiro de Hemocromatose Hereditária:

- É voluntário e sem fins lucrativos.
- É composto por profissionais de saúde, pacientes e demais pessoas interessadas em participar.

Tem como objetivos:

- Aumentar a informação sobre a hemocromatose em diversas formas.
- Promover avanços e suporte para o diagnóstico e o tratamento da hemocromatose, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.
- Auxiliar na prevenção do desenvolvimento de doenças nos parentes de pacientes.
- Possibilitar o desenvolvimento de pesquisas básicas e clínicas no contexto do metabolismo do ferro e da hemocromatose.

Breves informações

- A hemocromatose é uma doença genética que leva ao acúmulo de ferro no organismo.
- O diagnóstico precoce e o início do tratamento garantem maior qualidade de vida aos pacientes com HH (hemocromatose hereditária).
- Os sintomas, geralmente, ocorrem depois dos 40 anos de idade, mas podem aparecer antes em uma forma juvenil da doença.
- Os primeiros sintomas podem incluir fadiga e dores abdominal e articulares.
- Se não tratada, a sobrecarga de ferro pode causar danos em diversos órgãos, como fígado, coração, pâncreas, entre outros.
- A sobrecarga de ferro pode ser detectada através de exames laboratoriais.
- O tratamento da hemocromatose é seguro e eficaz.

O que é hemocromatose hereditária?

- A hemocromatose hereditária é uma doença causada por uma alteração genética que faz com que ocorra o aumento da absorção intestinal de ferro, levando ao acúmulo no organismo.
- Quando não diagnosticado e não tratado precocemente, o excesso de ferro poderá ocasionar dano tecidual em vários órgãos e tecidos.

Quais são os sinais e os sintomas mais comuns?

- Os sintomas mais referidos são fadiga, dor abdominal, artrite e perda de peso; porém, estes sintomas são inespecíficos. Se não tratada, podem aparecer os sintomas mais graves, como cirrose hepática, hiperpigmentação da pele, impotência sexual, cardiomiopatia, diabetes, entre outros.
- Se você manifesta algum dos sintomas indicados, se tem algum familiar nessas condições ou se apresenta exames laboratoriais do perfil de ferro com valores aumentados, converse com o seu médico.

Como é feito o diagnóstico?

- Para caracterizar a hemocromatose, deve ser feita a associação entre o quadro clínico e valores alterados dos exames laboratoriais do perfil do ferro (saturação de transferrina e ferritina sérica). A ressonância magnética pode ser utilizada como exame complementar na avaliação da sobrecarga de ferro.
- É importantíssimo, também, investigar outras doenças ou condições que podem levar à sobrecarga de ferro (sobrecargas de ferro secundárias).
- O diagnóstico clínico da sobrecarga de ferro é o principal ponto para o início do tratamento e do acompanhamento do paciente.
- O diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para a melhor qualidade de vida!

Como é feito o teste genético?

- O teste genético pode ser feito a partir de uma coleta de sangue. O DNA é extraído e analisado para identificar alterações genéticas que causam a hemocromatose hereditária.
- O teste genético pode ser realizado pela pesquisa de alterações genéticas no principal gene relacionado à doença, o *HFE*. As duas principais alterações são as p.C282Y e p.H63D.
- Outras alterações genéticas, mais raras, podem estar presentes em outros genes: *HJV*, *HAMP*, *TFR2* e *SLC40A1*.

Como tratar a hemocromatose hereditária?

- A flebotomia terapêutica (sangria) é o tratamento mais seguro, eficaz e econômico para a HH.
- O tratamento adequado promove maior qualidade de vida ao paciente.
- Não deixe de seguir o tratamento e o acompanhamento com seu médico!

A hemocromatose é uma doença hereditária.

O esquema abaixo auxilia o entendimento da doença:

Entre em contato conosco

contato@hemocromatosehereditaria.com

www.hemocromatosehereditaria.com

Teremos grande prazer em responder!

APOIADORES

GRUPO BRASILEIRO DE
HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Brief Communication

Acta
Haematologica

Acta Haematol 2016;135:228–231
DOI: 10.1159/000444119

Received: August 17, 2015
Accepted after revision: January 17, 2016
Published online: March 24, 2016

HAMP Gene Mutation Associated with Juvenile Hemochromatosis in Brazilian Patients

Paula Fernanda Silva Fonseca^a Rodolfo Delfini Cançado^b
Marly Maria Uellendahl Lopes^{c,d} Edileide Correia^e Manuel Antonio Lescano^f
Paulo Caleb Junior Lima Santos^a

^aLaboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, ^bSanta Casa Medical School of São Paulo, ^cFederal University of São Paulo, ^dDASA Diagnostics, and ^eInstitute of Cardiology Dante Pazzanese, São Paulo, and ^fState University of Southwestern Bahia, Vitória da Conquista, Brazil

© Free Author
Copy - for per-
sonal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS
ARTICLE WITHOUT WRITTEN
CONSENT FROM S. KARGER
AG, BASEL IS A VIOLATION
OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distrib-
ute the PDF will be granted
against payment of a per-
mission fee, which is based
on the number of accesses
required. Please contact
permission@karger.com

Juvenile hemochromatosis (JH), or type 2 hemochromatosis, is a rare autosomal recessive disease characterized by iron overload. This disorder is associated with liver damage, hypogonadotropic hypogonadism, cardiomyopathy and endocrine dysfunctions, leading to organ damage before the age of 30 years in patients of both sexes [1].

Mutations in *HJV* and *HAMP* genes are responsible for JH types 2A (OMIM 602390) and 2B (OMIM 613313), respectively. The cause of iron overload in both types may be explained by decreased hepcidin synthesis, leading to depressed hepcidin levels. Hepcidin is a hormone produced by hepatocytes and plays an important role in iron homeostasis, which is achieved by regulating iron absorption and release in enterocytes and macrophages [2].

The *HAMP* (OMIM 606464) gene is constituted of 3 exons located in chromosome 19 and encodes hepcidin. *HAMP* mutations are a very rare cause of JH. Since the description of JH, cases of JH phenotype and *HAMP* mutations have been described (table 1). Here, we report the clinical manifestations and molecular diagnosis in 2 Brazilian index cases of JH.

The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all participants prior to entering the study. The 1st index case was a 43-year-old Brazilian female who had previous secondary amenorrhea at the age 29 years, osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis of the knees, modification of skin color and heart failure [left ventricular ejection fraction (LVEF) of 32%]. Her laboratory tests were: hemoglobin (Hb) 11.7 g/dl, serum ferritin (SF) 7,350 ng/ml, and transferrin saturation (TS) 100%. Nuclear magnetic resonance using T2* evaluation showed a liver iron concentration of 30.7 mg/g (normal value <3.0 mg/g) and myocardium iron concentration (MIC) of 3.4 mg/g (normal value <1.1 mg/g). In the family investigation, her healthy parents had a history of consanguinity. Her sister, (40 years old) had articular pain, hearing impairment, skin hyperpigmentation and secondary amenorrhea (MIC 2.96 mg/g, Hb 12.0 g/dl, SF 4,880 ng/ml, TS 98.0% and LVEF 43%). Her brother (33 years old) had skin hyperpigmentation and sexual impotence (MIC 4.95 mg/g, Hb 14.6 g/dl, SF 4,800 ng/ml, TS 96% and LVEF 23%).

KARGER

© 2016 S. Karger AG, Basel
0001-5792/16/1354-0228\$39.50/0

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/aha

Paulo Caleb Junior de Lima Santos, PhD
Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, Av. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 Cerqueira César São Paulo, SP 05403 900 (Brazil)
E-Mail pacaleb@usp.br

Downloaded by:
Vivian S. KARGER AG, BASEL
172.16.6.1 - 4/15/2016 3:55:20 PM

Table 1. Cases of JH related to *HAMP* gene mutations

<i>HAMP</i> mutation	Index case	Clinical description and phenotype
5'-UTR (G>A at position +14) [4]	29-year-old Portuguese male	Insulin-dependent diabetes mellitus and severe heart failure. He exhibited skin hyperpigmentation, hepatosplenomegaly and hypogonadism. LVEF was 20%. Laboratory findings were TS 100% and SF 1,981 ng/ml. Liver biopsy showed severe diffuse hepatocellular siderosis and cirrhosis.
	Index case's 24-year-old sister	She had no clinical findings, but laboratory tests showed increased transaminases and iron overload (TS 100% and SF 810 ng/ml). Liver biopsy showed moderate predominant periportal hepatocellular siderosis without cirrhosis.
5'-UTR (G>A at position +14) (present study)	43-year-old Brazilian female	Secondary amenorrhea at the age of 29 years, osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis of knees, modification of skin color and heart failure. Her laboratory tests were: SF 7,350 ng/ml and TS 100%.
	29-year-old Brazilian female	Amenorrhea at 24 years of age. SF and TS were 6,000 ng/ml and 85%, respectively.
p.Arg42del 126–127delAG [12]	21-year-old Pakistani male	Hypogonadotropic hypogonadism, gynecomastia and increased liver enzyme levels. SF was 5,686 ng/ml and TS 97%.
p.Met50del IVS2+1(-G) [14]	27-year-old male of North European origin	Congestive heart failure, general fatigue, hypogonadotropic hypogonadism, diabetes, impaired skin pigmentation and hepatomegaly. SF was 1,645 ng/ml and TS 92%.
p.Arg56del (c.166C>T) [15]	29-year-old male	Heart failure, infertility, cardiomegaly, loss of libido and decreased sexual potency. He had SF of 3,773 ng/ml and TS of 100%.
p.Cys70Arg (c.208T>C) [16]	11-year-old Italian boy	High levels of TS, SF and liver iron content but without clinical complications.
p.Cys70Arg (c.208T>C) [13]	28-year-old Italian male	He was admitted to hospital with general fatigue and malaise, extremely high levels of ferritin and iron, and high transaminase levels, and 3 years later, he developed diabetic coma. SF was 8,500 ng/ml and TS 100%.
p.Arg75del (c.223C>T) [11]	26-year-old Japanese male	He presented with biochemical liver damage, bronze skin pigmentation, diabetes and pituitary hypogonadism; there were no signs of cardiomyopathy. SF and TS levels were elevated.
p.Cys78Thr (c.233G>A) [10]	38-year-old Australian male	Diabetes mellitus, abnormal liver function tests and a high SF, hypogonadotropic hypogonadism, and cirrhosis with evidence of iron overload. SF was 5,253 ng/ml and TS 96%.

The second index case was a 29-year-old Brazilian female who had amenorrhea at the age 24 years (transvaginal ultrasonography showed underdeveloped uterus and ovaries) and a normal echocardiogram. Her tests of SF and TS were 6,000 ng/ml and 85%, respectively. In the family investigation, the patient reported that her parents were not consanguineous. Her father died at the age 50 years of non-alcoholic liver cirrhosis and diabetes, and one of her brothers died at the age of 33 years of nonalcoholic cirrhosis; her other two siblings aged 39 and 32 years are healthy.

Secondary iron overload was excluded in all index cases (hepatitis and chronic liver diseases, chronic hemoly-

sis, parenteral or dietary iron overload, alcohol abuse and other causes). Genetic analysis of p.C282Y, p.H63D and p.S65C in the *HFE* gene was done and revealed a heterozygous genotype for p.H63D for the first index case and her siblings. This genetic variation is a common polymorphism and it is not associated with juvenile iron overload.

Thus, we sequenced the *HJV* (exons 1–4) and *HAMP* (exons 1–3) genes using primers previously described [3]. Polymerase chain reaction products were purified using ExoSAP-IT® reagent (GE Healthcare, Piscataway, N.J., USA) and were bidirectionally sequenced using the ABI Terminator Sequencing Kit® according to the manufac-

Fig. 1. *HAMP* gene sequencing results: homozygous mutation at position +14 of the 5'-UTR (g.47G>A). **a** Sequence of the patient. **b** Sequence of the control. Box shows the difference between the sequence of the patient (ATG) and the control (GTG).

turer's instructions and an ABI 3500XL Sequencer® (Applied Biosystems, Foster City, Calif., USA). In the 2 index cases of JH, *HAMP* sequencing revealed a homozygous G>A substitution at position +14 of the 5'-untranslated region (UTR; g.47G>A) creating a new AUG codon, which leads to a shift in the reading frame (fig. 1). Complete sequencing of *HFE*, *HJV*, *TFR2* and *SLC40A1* genes revealed no mutation. The siblings of the 1st JH case have a homozygous genotype for the *HAMP* mutation. The two healthy siblings of the 2nd JH case have a heterozygous genotype for the *HAMP* mutation.

This *HAMP* mutation was first described in a family of Portuguese origin in 2004. The index case, a 29-year-old male, was diagnosed with severe heart failure and insulin-dependent diabetes mellitus. He had hypogonadism, skin hyperpigmentation and hepatosplenomegaly. The results of liver biopsy showed severe diffuse hepatocellular siderosis and cirrhosis. His 24-year-old sister had no clinical findings, but laboratory tests showed iron overload and increased transaminase levels. The results of liver biopsy revealed moderate predominant periportal hepatocellular siderosis without cirrhosis. The case index's parents had normal ferritin and TS values. Sequencing of the *HAMP* gene showed homozygous G>A mutation at position +14 of the 5'-UTR for the case index and his sister. Both parents and a cousin were heterozygous, with no signs of iron overload. Matthes et al. [4] showed that the new AUG site seems to suppress the normal *HAMP* mRNA translation, because no hepcidin was found in the urine of either homozygous patient.

Another study confirmed that the new ATG, which is embedded within a Kozak consensus sequence (GCCRC-CatG), acts as an aberrant strong translation initiation site that precludes normal hepcidin synthesis according to the results of transient transfection assays. In vitro experiments, the mutation was correlated with a severe decrease in hepcidin production (in the homozygous state) and showed residual activity of the physiological ATG (~10%), which suggested that mutations restructuring 5'-UTR upstream of the ATG codon could greatly perturb normal translation of mRNA [5].

The Brazilian population is one of the most heterogeneous and the most mixed populations in the world. This heterogeneity can be explained by five centuries of interethnic crosses of peoples from three continents: the European colonizers, mainly represented by the Portuguese, the African slaves and the Amerindians. Brazil received approximately 4 million immigrants from other parts of the world (Italy, Spain, Germany and Japan, for example), but Portugal remained the most important source of immigrants. It is estimated that about 500,000 Portuguese arrived in Brazil between 1500 and 1808. After the arrival of the first colonizers, the Portuguese-Amerindian-African admixture became common [6–9]. In this context, the *HAMP* gene mutation found in Brazilian patients could be related to our population characteristics involving Portuguese ancestry, even in patients who are not aware of their Portuguese background.

The main clinical descriptions and JH phenotypes are listed in table 1. The endocrine and cardiac manifestations, such as hypogonadotropic hypogonadism, amenorrhea, impotence, diabetes and heart failure, as well as severe iron overload, are frequently observed in young patients. Appropriate genetic testing is very important for patients that present the signs and symptoms of JH, considering that an early diagnosis can lead to more adequate and faster treatment – and therefore management – of the disease, thus increasing the patient's quality of life [1, 10–13].

In case of genetic iron overload in a young individual with cardiac or endocrine manifestations, JH should be suspected. Investigation of the *HAMP* mutation on the 5'-UTR, firstly found in a Portuguese family and now identified in Brazilian index cases, can be important during the molecular investigation of patients with the JH phenotype.

Acknowledgments

P.F.S. Fonseca and P.C.J.L. Santos are recipients of fellowships from CAPES and FAPESP, Brazil (Proc. 2013/09295-3 and Proc. 2013/20614-3, respectively). The technical assistance of the staff of the Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), is gratefully acknowledged. We also thank the patients who participated in the study.

Disclosure Statement

The authors declare that there is no conflict of interest for this study.

References

- 1 Santos PC, Dinardo CL, Cancado RD, Schertert IT, Krieger JE, Pereira AC: Non-HFE hemochromatosis. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34:311–316.
- 2 Santos PC, Krieger JE, Pereira AC: Molecular diagnosis and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci* 2012;13:1497–1511.
- 3 Santos PC, Cancado RD, Pereira AC, Schertert IT, Soares RA, Pagliusi RA, Hirata RD, Hirata MH, Teixeira AC, Figueiredo MS, Chiattoni CS, Krieger JE, Guerra-Shinohara EM: Hereditary hemochromatosis: mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:302–307.
- 4 Matthes T, Aguilar-Martinez P, Pizzi-Bosman L, Darbellay R, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Michel M, Ganz T, Beris P: Severe hemochromatosis in a Portuguese family associated with a new mutation in the 5'-UTR of the HAMP gene. *Blood* 2004;104:2181–2183.
- 5 Rideau A, Mangeat B, Matthes T, Trono D, Beris P: Molecular mechanism of hepcidin deficiency in a patient with juvenile hemochromatosis. *Haematologica* 2007;92:127–128.
- 6 Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD: Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:177–182.
- 7 Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Masselli L, Soares RP, Moura-Neto RS, Rocha J, Bydlowski SP, Pena SD: Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered* 2006;62:190–195.
- 8 Santos PC, Alvim Rde O, Ferreira NE, de Sa Cunha R, Krieger JE, Mill JG, Pereira AC: Ethnicity and arterial stiffness in Brazil. *Am J Hypertens* 2011;24:278–284.
- 9 Santos PC, Cancado RD, Terada CT, Rostelato S, Gonzales I, Hirata RD, Hirata MH, Chiattoni CS, Guerra-Shinohara EM: HFE gene mutations and iron status of Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:107–114.
- 10 Delatycki MB, Allen KJ, Gow P, MacFarlane J, Radomski C, Thompson J, Hayden MR, Goldberg YP, Samuels ME: A homozygous HAMP mutation in a multiply consanguineous family with pseudo-dominant juvenile hemochromatosis. *Clin Genet* 2004;65:378–383.
- 11 Hattori A, Tomosugi N, Tatsumi Y, Suzuki A, Hayashi K, Katano Y, Inagaki Y, Ishikawa T, Hayashi H, Goto H, Wakusawa S: Identification of a novel mutation in the HAMP gene that causes non-detectable hepcidin molecules in a Japanese male patient with juvenile hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 2012;48:179–182.
- 12 Lok CY, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Chinthammitr Y, Srichairatanakool S, Limwongse C, Oleesky D, Robins AJ, Hudson J, Wai P, Premawardhana A, de Silva HJ, Dasanayake A, McKeown C, Jackson M, Gama R, Khan N, Newman W, Banait G, Chilton A, Wilson-Morke I, Weatherall DJ, Robson KJ: Iron overload in the Asian community. *Blood* 2009;114:20–25.
- 13 Majore S, Binni F, Pennese A, De Santis A, Crisi A, Grammatico P: HAMP gene mutation c.208T>C (p.C70R) identified in an Italian patient with severe hereditary hemochromatosis. *Hum Mutat* 2004;23:400.
- 14 Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, Capron D, Viprakasit V, Miller A, McHugh PJ, Chapman RW, Pointon JJ, Wilmhurst VL, Livesey KJ, Tanphaichitr V, Rochette J, Robson KJ: Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis. *Hum Mol Genet* 2003;12:2241–2247.
- 15 Fabio G, Minonzio F, Delbini P, Bianchi A, Cappellini MD: Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patient affected by a severe type of juvenile hemochromatosis (JH). *Blood* 2007;109:362–364.
- 16 Roetto A, Daraio F, Porporato P, Caruso R, Cox TM, Cazzola M, Gasparini P, Piperno A, Camaschella C: Screening hepcidin for mutations in juvenile hemochromatosis: identification of a new mutation (C70R). *Blood* 2004;103:2407–2409.

© Free Author Copy - for personal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact permission@karger.com