



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LAUREN APARECIDA RODRIGUES ONO

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A PREVALÊNCIA DE
HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA NO BRASIL E O DEBATE SOBRE
SUA INCLUSÃO NA DOAÇÃO DE SANGUE

Campinas – SP
2022

LAUREN APARECIDA RODRIGUES ONO

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A PREVALÊNCIA DE HEMOCROMATOSE
HEREDITÁRIA NO BRASIL E O DEBATE SOBRE SUA INCLUSÃO NA DOAÇÃO
DE SANGUE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Hemoterapia,
na área de concentração Hemoterapia.

ORIENTADORA: SIMONE CRISTINA OLENSCKI GILLI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA LAUREN APARECIDA RODRIGUES ONO, E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA SIMONE CRISTINA OLENSCKI GILLI

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

On6r Ono, Lauren Aparecida Rodrigues, 1987-
Revisão sistemática sobre a prevalência de hemocromatose hereditária no Brasil e o debate sobre sua inclusão na doação de sangue / Lauren Aparecida Rodrigues Ono. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Simone Cristina Olenscki Gilli.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemocromatose. 2. Sobrecarga de ferro. 3. Flebotomia. 4. Doação de sangue. I. Gilli, Simone Cristina Olenscki. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Systematic review on the prevalence of hereditary hemochromatosis in Brazil and the debate about its inclusion in blood donation

Palavras-chave em inglês:

Hemochromatosis

Iron overload

Phlebotomy

Blood donors

Área de concentração: Hemoterapia

Titulação: Mestra em Hemoterapia

Banca examinadora:

Simone Cristina Olenscki Gilli [Orientador]

Bruno Deltreggia Benites

Youko Nukui

Data de defesa: 18-10-2022

Programa de Pós-Graduação: Hemoterapia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-4704-062X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2845821845175055>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LAUREN APARECIDA RODRIGUES ONO

ORIENTADOR: PROFA. DRA SIMONE CRISTINA OLENSCKI GILLI

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROFA. DRA. SIMONE CRISTINA OLENSCKI GILLI**
- 2. PROF. DR. BRUNO DELTREGGIA BENITES**
- 3. PROFA. DRA. YOUKO NUKUI**

Programa de Pós-Graduação em Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 18/10/2022

DEDICATÓRIA

*Ao Mude, quem eu admiro imensamente
e ao ser humano mais incrível que eu conheço, Dudu.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, professora Dra. Simone C. Olenski Gilli. O processo foi mais longo do que imaginávamos, mas ao olhar o caminho percorrido percebo a transformação na construção do meu conhecimento. Obrigada pela disponibilidade, otimismo e paciência.

Aos colegas da turma de mestrado profissional em hemoterapia. Obrigada pela amizade e experiências compartilhadas.

Aos amigos Rafael, Fernanda e Maya, pela amizade, trocas de experiência e aulas de yoga que me ajudaram a inspirar, respirar e não pifar durante o desenvolvimento da dissertação e pandemia.

Às meninas do serviço de hemoterapia da Santa Casa de Rio Claro/SP. Passamos por muitas coisas nos últimos anos e muitas de vocês não estão mais presentes na minha vida. Mas agradeço a cada uma por terem me incentivado.

Agradeço especialmente à minha família. À minha mãe Márcia e minhas irmãs Francine e Carina, sou grata por tudo que sou. Obrigada pelos conselhos, apoio e por me aguentarem. Amo vocês.

Finalmente, agradeço ao meu companheiro, Maurício, pelos gestos de carinho e cuidado que fizeram a diferença em meus dias. Obrigada pela ajuda, paciência e por acreditar na minha capacidade. Amo você!

E ao meu filho, Paulo Eduardo. Obrigada pela compreensão nos momentos que não pude te dar atenção e por tanto amor que me motiva a seguir em frente. Você é minha vida.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT- alanina aminotransferase
AST-aspartato aminotransferase
ATP- adenosina trifosfato
BPM- proteínas morfogenéticas ósseas
Dcytb- citocromo b duodenal (enzima)
DMT-1- proteína de metal divalente- 1
DNA - ácido desoxirribonucléico
FDA- Food and Drug Administration
Fe- ferro
FPN- ferroportina
HAMP- gene da hepcidina
HCP-1- proteína transportadora de heme-1
HFE- gene *high Fe*
HH- hemocromatose hereditária
HJV- gene da hemojuvelina
IRP-1- Proteína reguladora de ferro do tipo 1
IRP-2 - Proteína reguladora de ferro do tipo 1
JBI- Joanna Briggs Institute
MHC- complexo principal de histocompatibilidade
NIH- National Institute of Health
NTBI- (*Non-Transferrin Bound Iron*), ferro não ligado à transferrina
OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man
pCo₂-pressão parcial do gás carbônico
pH- potencial de hidrogênio
pO₂- pressão parcial do oxigênio
PRISMA P- Preferred reporting itens for systematic review and meta-analysis protocols
PROSPERO- Prospective Register os Systematic Reviews
RSL- revisão sistemática de literatura
SLC40A1- gene da ferroportina
SUS- Sistema Único de Saúde
Tf- transferrina
TfR- receptor de transferrina
TfR2- gene do receptor de transferrina 2
VCM- volume corpuscular médio
β₂M- beta 2 mioglobulina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	METABOLISMO DO FERRO.....	13
2.1	Funções do ferro	13
2.2	Aquisição e absorção do ferro	13
2.3	Transporte e captação do ferro pelas células	14
2.4	Reciclagem do ferro	15
2.5	Regulação da homeostase do ferro	15
3	HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA	17
3.1	Hemocromatose HFE	18
3.2	Hemocromatoses não-HFE	19
3.3	Fisiopatologia da HH	20
3.4	Diagnóstico e tratamento	21
3.5	Utilização das bolsas de pacientes com HH para transfusão de sangue	23
4	OBJETIVO GERAL.....	25
4.1	Objetivos específicos	25
5	JUSTIFICATIVA.....	26
6	MÉTODOS	27
6.1	Revisão sistemática da literatura	27
6.2	Protocolo de revisão sistemática	27
6.3	Questões de pesquisa da Revisão Sistemática	28
6.4	Elegibilidade dos estudos	28
6.5	Fontes de pesquisa	30
6.6	Estratégias de busca	30
6.7	Seleção dos estudos e extração dos dados	31
6.8	Avaliação da qualidade metodológica	32
6.9	Síntese dos dados	33
6.10	Comparação dos resultados com a literatura mundial	33
6.11	Estimativa de coletas de doadores de sangue com HH	34
7	RESULTADOS.....	35
7.1	Seleção dos estudos	35
7.2	Características gerais dos estudos	36
7.3	Características individuais dos estudos	37
7.4	Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	39
7.5	Síntese dos resultados da Revisão Sistemática	40

7.6	Prevalência dos polimorfismos C282Y/C282Y e C282Y/H63D na literatura mundial	42
7.7	Comparação com o Brasil	44
7.8	Estimativa da contribuição de bolsas de sangue de doadores com HH	46
8	DISCUSSÃO	46
9	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
1.	APÊNDICE 1- Planilha de Extração de dados	67
2.	APÊNDICE 2- Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	68
3.	APÊNDICE 3- Características dos estudos excluídos (continua)	69
4.	ANEXO 1- Recomendações para protocolo de revisão sistemática Prisma-p	71
5.	ANEXO 2- Dispensa de submissão de projeto para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa	73

RESUMO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença caracterizada pelo aumento da absorção intestinal de ferro, que leva ao acúmulo e deposição gradativa desse metal em diversos tecidos e órgãos, acometendo o organismo de forma sistêmica. Um dos pilares do tratamento é a depleção dos estoques de ferro através da realização de sangrias terapêuticas, que consistem na retirada e descarte do sangue coletado. Em decorrência da necessidade dos bancos de sangue em suprir os estoques de hemocomponentes, há o interesse na utilização de bolsas de sangue desses pacientes para fins transfusionais. Além disso, os pacientes com HH são reconhecidos como uma abundante fonte de doação de sangue por causa de sua resistência à deficiência de ferro. No mundo, existe uma grande variação nas políticas de doação de sangue para portadores de HH, contudo alguns países resistem em aceitar esse tipo de doador devido a preocupações sobre segurança transfusional e ética. No Brasil, a legislação atual não aborda a doação de sangue para estes indivíduos e o sangue obtido na sangria é descartado. O objetivo deste trabalho foi sintetizar as evidências sobre a prevalência de HH na população brasileira e avaliar a relevância da inclusão desses indivíduos como doadores regulares na política nacional de doação de sangue. Foi realizada uma revisão sistemática de literatura sobre a prevalência de HH na população saudável e os resultados foram comparados com a literatura mundial, associando informações sobre as políticas existentes nos países. Os resultados indicam que apesar da baixa prevalência de HH no Brasil e mesmo da escassez de resultados em determinadas regiões, existe um contingente de potenciais doadores de sangue que poderiam ser utilizados para fins transfusionais. Essa afirmação pode ser corroborada por países que apresentam frequências semelhantes as identificadas em nosso estudo e que adotam políticas públicas que aceitam essas doações.

Palavras-chave: Hemocromatose hereditária; sobrecarga de ferro; sangria terapêutica; doação de sangue.

ABSTRACT

Hereditary Hemochromatosis (HH) is a disease characterized by excess intestinal absorption of iron, which leads to the accumulation and gradual deposition of this metal in various tissues and organs, affecting various bodily functions. One of the pillars of the treatment is the depletion of iron stores through therapeutic bleeding, which consists of the withdrawal and disposal of the patient's blood. Due to the need of blood banks to supply blood components stocks, there is an interest in the use of blood bags of these patients for transfusion purposes. Furthermore, HH patients are recognized as a potential source of blood donation due to their resistance to iron deficiency. In the world, there is a great variation in blood donation policies for HH carriers, however some countries still resist accepting this type of donor due to concerns about transfusion safety and ethics. In Brazil, the current legislation does not address the donation of blood to these individuals and the blood obtained through bleeding is discarded. The objective of this study was to synthesize the evidence on the prevalence of HH in the Brazilian population and to assess the relevance of including these individuals as regular donors in the national blood donation policy. A systematic review of the literature on the prevalence of HH in the healthy population was carried out and the results were compared with the world literature, associating information on existing policies in the countries. The results found a low prevalence of HH in Brazil, however, they indicate that the implementation of a public policy for the inclusion of HH carriers as blood donors could effectively contribute to the stock needs.

Keywords: Hemochromatosis; iron overload; therapeutic phlebotomy; blood donation.

1 INTRODUÇÃO

O termo hemocromatose se refere a sobrecarga de ferro de modo geral. Quando de origem genética é classificada como hemocromatose primária. No entanto, nos casos de acúmulo de ferro de origem adquirida, é classificada como sobrecarga de ferro secundária (1). As hemocromatoses hereditárias (HH) são causadas por mutações em genes que dão origem a proteínas que participam da regulação do metabolismo do ferro. Já a sobrecarga de ferro secundária, ocorre devido a condições clínicas que resultam no acúmulo de ferro, tais como transfusões de sangue, anemias hemolíticas (talassemias, esferocitose hereditária, etc.) entre outras (2).

A hemocromatose hereditária do tipo 1 é causada por mutações no gene *HFE*, sendo considerada a hemocromatose hereditária clássica, a mais estudada e de maior ocorrência no mundo. Possui alta prevalência em populações caucasianas, principalmente com descendência do norte europeu, com suscetibilidade genética de 1 para 220 a 250 indivíduos (3). Os polimorfismos *HFE* mais comuns são C282Y, H63D e S65C, contudo, 90% da expressão fenotípica da HH está ligada à mutação C282Y em homozigose (C282Y/C282Y) ou em heterozigose composta com H63D (C282Y/H63D). Assim, na ausência da mutação C282Y, portadores dos polimorfismos S65C e H63D podem apresentar os níveis de ferro discretamente aumentados, entretanto, raramente desenvolvem a doença clínica sem a existência de cofatores importantes como alcoolismo crônico e esteatose hepática (4,5). Além disso, as mutações *HFE* possuem penetrância incompleta, não sendo possível prever se um portador das variantes irá desenvolver as manifestações fenotípicas da doença (6,7).

O impacto clínico da sobrecarga de ferro causado pela HH é de evolução lenta e progressiva, acometendo principalmente o fígado, coração, pâncreas, glândulas endócrinas e articulações, ocasionando manifestações clínicas como hepatomegalia, que pode evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepático, cardiomiopatia, diabetes mellitus, hipogonadismo e artropatia (2).

A depender dos níveis de hemoglobina, pacientes com diagnóstico de HH e acúmulo de ferro são tratados com sangria terapêutica para a obtenção da depleção do ferro do organismo (8,9). As bolsas de sangria coletadas poderiam eventualmente serem utilizadas para fins transfusionais, entretanto não existem políticas públicas no país para esse fim.

2 METABOLISMO DO FERRO

2.1 Funções do ferro

O ferro possui importância vital nos seres humanos devido à sua presença em diversos processos metabólicos como transporte de oxigênio na hemoglobina e mioglobina, ação como cofator enzimático na cadeia respiratória mitocondrial e participação no ciclo do nitrogênio nas bactérias, além da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) (10). É um metal de transição encontrado em duas formas: quando está reduzida, se estabiliza no estado ferroso (Fe^{2+}) e quando sofre oxidação, no estado férrico (Fe^{3+}) (11–13).

A carência de ferro pode causar repercussões deletérias para todo organismo levando a manifestações clínicas importantes como a anemia. Em contrapartida, o excesso e acúmulo de ferro provoca a formação de radicais livres que podem interagir com estruturas celulares, lesando proteínas, membranas e ácidos nucleicos (14).

Devido à inexistência de um mecanismo fisiológico eficaz de excreção de ferro, exceto pela espoliação do epitélio intestinal, sangramento menstrual e secreções corpóreas, sua absorção é extremamente regulada (15). Assim, a manutenção do ciclo homeostático do ferro é fundamental, consistindo no equilíbrio entre sua absorção, utilização, armazenamento e reciclagem (11,14,15).

2.2 Aquisição e absorção do ferro

O ferro utilizado nos processos celulares é adquirido através da alimentação ou da reciclagem do ferro presente em nosso organismo. Sua forma inorgânica, obtida da ingestão de cereais e alimentos de origem vegetal possui absorção limitada, uma vez que necessita estar em estado ferroso (Fe^{2+}) para ser transportado para o interior do enterócito (16). Alguns mecanismos bioquímicos colaboram para a conversão de uma fração desse ferro, tais como o pH ácido do estômago, agentes solubilizantes (açúcares, aminoácidos etc.) e enzimas ferredutasas localizadas nas microvilosidades duodenais (17). A enzima citocromo b duodenal (Dcytb) é a principal responsável pela redução do ferro inorgânico (12). Sua internalização ocorre através da proteína de metal divalente-1 (DMT-1), uma proteína transmembranar unidirecional que possui seletividade pelo Fe^{2+} (10).

O ferro heme, procedente do metabolismo da hemoglobina e mioglobina presentes

na carne vermelha e, em menor quantidade, em ovos e laticínios representa cerca de um terço do ferro absorvido. Ele é importado para o interior do enterócito, na membrana apical do duodeno, por meio da proteína transportadora de heme-1 (HCP-1) (10,17). No enterócito, conforme a demanda do organismo, o ferro é exportado para a circulação ou armazenado em ferritina (12,15). A ferritina possui capacidade para acumular 4.500 moléculas de Fe^{3+} em sua cavidade central. Sua principal função é armazenar o ferro de forma solúvel e atóxica, protegendo as células dos efeitos deletérios do ferro livre e compondo uma reserva biodisponível desse metal (18).

2.3 Transporte e captação do ferro pelas células

A exportação do ferro para o meio extracelular ocorre através da ferroportina (FPN), que está presente no polo basolateral dos enterócitos, hepatócitos, macrófagos e sincicioblastos placentários (14,16). Após cruzar a membrana basolateral através da ferroportina, o ferro é convertido em Fe^{3+} por uma ferroxidase denominada hefaestina. Na circulação, o ferro é transportado através de uma ligação de alta afinidade pela transferrina (Tf), uma glicoproteína de 80 KDa, sintetizada principalmente pelo fígado (12,18).

A Tf transporta até 12 mg de ferro, desempenhando a função de diminuir sua reatividade, solubilizá-lo e administrá-lo às células (12,17). No entanto, em condições normais, cerca de 30% da Tf encontra-se saturada e o restante permanece disponível para promover o tamponamento do ferro caso suas concentrações plasmáticas aumentem (19). Em ocasiões em que a Tf se torna completamente saturada, o ferro excedente circula como ferro não ligado à transferrina (NTBI), que possui potencial para catalisar a produção de espécies reativas de oxigênio, sendo prontamente absorvido por alguns tipos de células, causando danos oxidativos (20).

A internalização do ferro na célula é mediada pelo receptor de transferrina (TfR), uma glicoproteína transmembranar que importa o complexo transferrina-ferro através de endocitose (16,17). Quando ocorre a ligação, inicia-se a invaginação do complexo transferrina-ferro com o receptor de transferrina. Na membrana da vesícula formada, uma bomba de prótons dependente de ATP causa a diminuição do pH, acidificando o endossomo e promovendo a conversão de Fe^{3+} para Fe^{2+} . Assim, a transferrina perde a afinidade pela molécula de ferro e o solta (10,16). O Fe^{2+} é transportado para o citosol via

DMT-1 e a transferrina não ligada ao ferro (apotransferrina) é liberada para a circulação (10,12).

2.4 Reciclagem do ferro

A maior parte do ferro presente no organismo está associada à hemoglobina das hemácias e os precursores eritróides apresentam alta expressão de receptor de transferrina 1 (TRf1) (15,16). Diante disso, a reciclagem do ferro realizada pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial é o principal mecanismo de obtenção de ferro. A quantidade de ferro reciclado, cerca de 25 a 30 mg por dia, é suficiente para suprir a demanda diária requerida pela eritropoiese e apenas uma pequena quantidade de ferro é proveniente da dieta (12,15,16).

As hemácias expressam marcadores bioquímicos em sua membrana sinalizando sua senescência (12,16). Esses marcadores são identificados por macrófagos que realizam a fagocitose e o catabolismo de seus componentes intracelulares (10,16). A degradação da hemoglobina gera monóxido de carbono (CO), Fe^{2+} e bilirrubina (14). O Fe^{2+} liberado é armazenado no macrófago na forma de ferritina ou exportado através da ferroportina para o meio extracelular. Esse ferro exportado para o plasma é oxidado em Fe^{3+} pela ceruloplasmina, permitindo sua ligação com a transferrina e seu transporte para os tecidos, principalmente a medula óssea, onde será reutilizado na hemoglobinação do eritroblasto (10,17).

2.5 Regulação da homeostase do ferro

A homeostase do ferro é mediada por dois mecanismos: um intracelular, em resposta à concentração de ferro nas células, e um mecanismo sistêmico, onde o hormônio hepcidina coordena a comunicação entre os locais de captação, uso e armazenamento do ferro (14). No mecanismo intracelular, as proteínas reguladoras de ferro do tipo 1 e 2 (IRP-1 e IRP-2) são responsáveis por detectar as concentrações intracelulares de ferro e modular a expressão coordenada de proteínas (12,21)

Na regulação sistêmica dos níveis de ferro, a hepcidina desempenha a comunicação entre os locais de absorção, utilização e armazenamento, regulando negativamente o metabolismo do ferro (22). A hepcidina se liga à FPN nos macrófagos e

hepatócitos e então, o complexo hepcidina-FPN é internalizado, levando à degradação da FPN e bloqueio do efluxo do ferro (23). Em consequência, ocorre o acúmulo de ferro na célula e seu armazenamento em ferritina. A diminuição da exportação do ferro para a circulação provoca a baixa saturação da transferrina e diminui a sua utilização (16).

Alguns estudos propõem que nos enterócitos, a ação da hepcidina provoca a diminuição da absorção de ferro, através da inibição transcricional da expressão de DMT-1 (23). A expressão de hepcidina aumenta durante os processos inflamatórios e infecciosos para reduzir o uso de ferro por patógenos, porém em exposições prolongadas, contribui para a anemia da inflamação crônica (24). Em condições de deficiência de ferro, hipóxia e aumento da atividade eritropoiética, a expressão de hepcidina fica reduzida com o propósito de priorizar o ferro para a medula óssea e aumentar a absorção de ferro pelos enterócitos (10,24). Um resumo da absorção, reciclagem e distribuição do ferro no organismo pode ser visto na Figura 1.

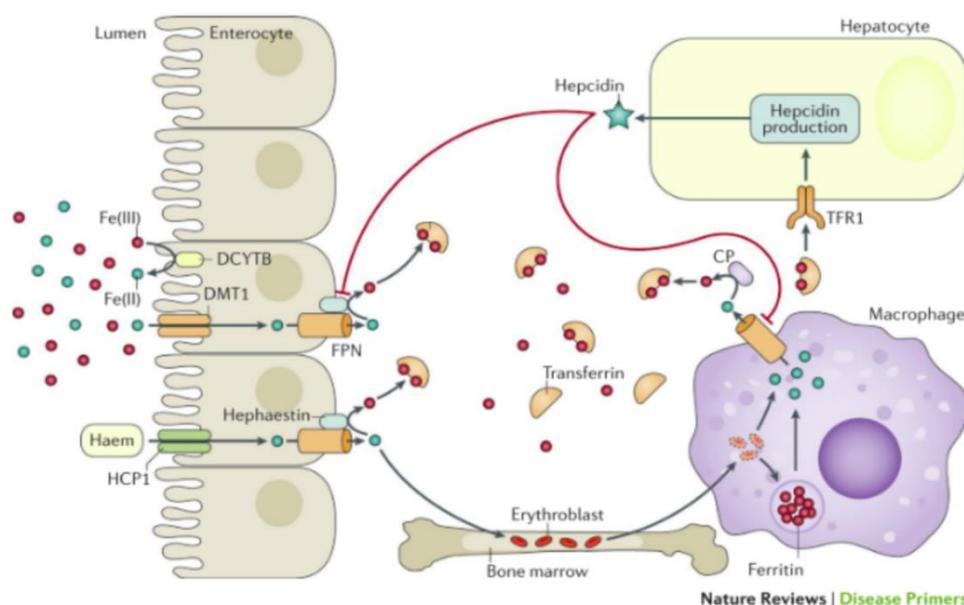


Figura 1- Absorção, reciclagem e distribuição do ferro no corpo. O enterócito, absorve o ferro heme através da HCP-1 e o ferro não heme através da DMT-1, após a redução do Fe^{3+} para Fe^{2+} pela DCYTB. Em contrapartida, a obtenção de ferro pelos macrófagos acontece através da degradação dos eritrócitos e reciclagem do ferro. Os enterócitos e os macrófagos reticuloendoteliais são os principais fornecedores de ferro para a transferrina, responsável pelo transporte do ferro para os tecidos, sendo os eritroblastos os principais consumidores. A exportação do ferro para o meio extracelular é feita exclusivamente pela ferroportina. O fígado detecta os níveis de holotransferrina e absorve o ferro mediante Tfr1, secretando hepcidina em resposta a altos níveis de ferro plasmático e induzindo a degradação da ferroportina, limitando a exportação de ferro para o plasma. Extraído de Brissot, P. et al. Haemochromatosis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 4, 18016.

3 HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

A hemocromatose hereditária foi descrita pela primeira vez em 1865 por Trousseau, definida como uma tríade composta por cirrose hepática, diabetes *mellitus* e hiperpigmentação da pele (6). Em 1889, passou a ser chamada de hemocromatose (do grego *haima*= sangue e *chromatos*= cor) após Von Recklinghausen constatar que a coloração encontrada nos órgãos dos pacientes era ocasionada pelo ferro, que acreditava ser proveniente de sangramento interno (25).

Posteriormente, no início do século XX, Sheldon, em sua clássica monografia intitulada “*Haemochromatosis*” levantou a hipótese da origem hereditária da hemocromatose e sua relação com o metabolismo do ferro (26). Adiante, em 1975, Simon definiu que se tratava de uma doença autossômica recessiva, situada no braço curto do cromossomo 6, na região de HLA-A3 (27). Entretanto, somente em 1996, Feder e colaboradores identificaram o gene específico relacionado à HH, chamado inicialmente de gene HLA-H e definitivamente denominado *HFE* “*high Fe*” (28,29).

As mutações no gene *HFE* são mais frequentemente implicadas na HH, porém, outros genes envolvidos no metabolismo do ferro, como hemojuvelina (*HJV*), hepcidina (*HAMP*), receptor de transferrina 2 (*TFR2*) e ferroportina (*SLC40A1*) foram descobertos, evidenciando a heterogeneidade genética e fenotípica da doença (30,31). Assim, a classificação genética da hemocromatose hereditária segundo o banco de dados da OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), é descrita no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação da Hemocromatose Hereditária.

Tipo de hemocromatose hereditária	Forma clínica	Gene	Proteína	Herança
HH tipo 1	HH clássica	HFE	HFE	Autossômica recessiva
HH tipo 2 A	HH juvenil	HJV	hemojuvelina	Autossômica recessiva
HH tipo 2 B		HAMP	hepcidina	
HH tipo 3	HH transferrina	TFR2	Receptor de transferrina 2	Autossômica recessiva
HH tipo 4	HH ferroportina	SLC40A1	ferroportina	Autossômica dominante
HH tipo 5	Outras mutações	FTH1	cadeia pesada da ferritina	Autossômica dominante

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

3.1 Hemocromatose HFE

A HH causada por mutações no gene *HFE* é a hemocromatose genética mais comum, classificada como HH do tipo 1. É causada pelo excesso da absorção intestinal de ferro, que leva ao acúmulo e deposição gradativa deste metal em diversos tecidos e órgãos ocasionando dano celular e tecidual, fibrose e perda de sua funcionalidade (32,33). Em seus estágios iniciais, as manifestações clínicas da HH-*HFE* são inespecíficas ou assintomáticas, no entanto, a deposição de ferro ao longo do tempo acomete principalmente as articulações, fígado, baço, coração e órgãos endócrinos (26,34). Sem tratamento, a doença pode evoluir com algumas comorbidades como fibrose e cirrose hepática, hipogonadismo, cardiomiopatias, diabetes *mellitus*, hiperpigmentação da pele, entre outras (26,34).

O gene *HFE* codifica uma proteína membrana denominada HFE, composta por 343 aminoácidos e homóloga ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe 1, que forma um heterodímero com a β 2-microglobulina (β 2M), regulando a afinidade da transferrina e seu receptor (28). Vários polimorfismos do gene *HFE* foram identificados, porém o alelo homozigoto C282Y que leva à transição de uma guanina por uma adenina no nucleotídeo 845 (G845A), resultando na substituição do aminoácido tirosina por uma cisteína na posição do aminoácido 282, o genótipo mais comum relacionado às manifestações clínicas da HH. Essa mutação impede a ligação da proteína *HFE* com a β 2M, limitando sua disponibilidade, principalmente no citoplasma (28,35).

Outras variantes comuns do gene *HFE* incluem o alelo H63D, resultante da substituição de um aspartato por uma histidina na posição do aminoácido 63 e o alelo S65C, decorrente da troca da cisteína por uma serina na posição do aminoácido 65 (26). Essas mutações afetam o sítio de ligação da proteína *HFE*, mas não impedem sua exposição nas superfícies celulares (28) e por isso, geralmente estão associadas com a sobrecarga de ferro quando se encontram em heterozigose composta com C282Y (H63D/C282Y e S65C/C282Y) (26).

As mutações do gene *HFE* possuem penetrância incompleta, portanto não é possível prever se um portador das variantes desenvolverá doença clínica (26). A expressão fenotípica da HH ocorre em 80% a 90% dos homozigotos C282Y, mas estima-se que menos de 10% destes indivíduos irão evoluir com gravidade, apresentando

manifestações clínicas e lesões orgânicas (36,37).

3.2 Hemocromatoses não-HFE

HJV e HAMP

A hemocromatose juvenil ou HH tipo 2 é classificada em subtipos 2A e 2B, causada por mutações nos genes da hemojuvelina (*HJV*) e gene da hepcidina (*HAMP*), respectivamente. É uma forma autossômica recessiva rara e mais grave do que a HH-*HFE*, implicada em sobrecarga de ferro apenas quando está em homozigose (1). É reconhecida por desenvolver sinais clínicos precocemente, em geral, antes dos 30 anos, principalmente o hipogonadismo gonadotrófico e cardiomiopatias (38,39).

O gene *HJV* codifica um co-receptor de proteínas morfogenéticas ósseas que regula o nível circulante de hepcidina. As mutações nesse gene são responsáveis pela maioria dos casos de hemocromatose juvenil. O polimorfismo G320V é o mais frequente em caucasianos, entretanto, outras variantes foram relatadas pelo mundo, restritas às diferentes regiões em que foram descobertas (39). O gene *HAMP* codifica o hormônio hepcidina e suas mutações causam forma muito rara de hemocromatose juvenil, mais precoce e grave que a do tipo 2A, manifestando principalmente sintomas cardíacos (1).

TfR2

A hemocromatose do tipo 3 é causada por mutações no gene *TfR2* que levam à alteração no receptor de transferrina 2, que atua em combinação com a proteína *HFE* induzindo a expressão de hepcidina. É um tipo raro de HH transmitida por herança autossômica recessiva, apresentando um fenótipo semelhante à HH do tipo 1, porém mais grave e detectada em indivíduos mais jovens (3-8). Diversas mutações foram descritas em pacientes de origem do sul europeu, como Itália, Sicília e Portugal (1).

SC40A1

A hemocromatose do tipo 4 é transmitida por herança autossômica dominante no gene *SC40A1*, que codifica a ferroportina. Apresenta características fenotípicas próprias que a distingue dos outros tipos de HH (40). O fenótipo da HH do tipo 4A, chamada de “doença de ferroportina”, leva à uma mutação de perda de função, com saturação de transferrina normal ou baixa e depósito de ferro predominantemente nas células

reticuloendoteliais (38,41). Na HH tipo 4B a ferroportina possui resistência à ação da hepcidina, ocasionando o aumento do efluxo de ferro das células, portanto, exibe acúmulo de ferro nas células do parênquima, semelhante às outras formas de HH (38).

3.3 Fisiopatologia da HH

Com exceção da doença da ferroportina, as HH podem ser definidas como doenças provocadas pela baixa expressão de hepcidina, visto que esse hormônio é sintetizado em resposta a várias moléculas que atuam como sensores de ferro (40,42). Concentrações baixas de hepcidina levam à ausência da supressão do efluxo de ferro pela ferroportina, causando o aumento da absorção intestinal de ferro (41,43).

A hepcidina é um hormônio polipeptídico e proteína de fase aguda, codificada pelo gene *HAMP* (*hepcidin antimicrobial peptide*) e secretada principalmente pelos hepatócitos no fígado (10). Sua expressão é controlada por sinais que predizem inflamação, níveis de ferro, eritropoiese e tensão de oxigênio (41). Originalmente, a hepcidina foi reconhecida por suas propriedades antimicrobianas devido sua atuação na inibição da disponibilidade do ferro circulante, limitando o desenvolvimento e proliferação de microrganismos invasores, dado que estes necessitam de ferro para síntese de RNA (40). O sinal inflamatório que regula a expressão de hepcidina é regulado pela IL-6 (41).

Em resposta às concentrações sistêmicas de ferro, a síntese de hepcidina pode ser ativada via BMPs (*bone morphogenetic proteins*) que interagem com seus receptores nos hepatócitos e promovem a fosforilação de fatores de transcrição denominados SMAD. A indução de hepcidina via BMP6 é intensificada pela expressão da proteína hemojuvelina (HJV), que atua como um co-receptor de superfície celular de BMP (15). A interação da BMP-6 com a HJV culmina na ativação da via de sinalização SMAD, levando a ligação com o SMAD-4 e formando um complexo que se mobiliza para o núcleo da célula e ativa a transcrição do gene *HAMP* (44).

As concentrações de ferro sistêmico podem induzir a síntese de hepcidina por um mecanismo independente de BMP-6 através de sinais fornecidos pela capacidade da proteína HFE se ligar ao TfR-2 (44). A HFE habitualmente compete com a transferrina pela ligação ao TfR-1, no entanto, quando a saturação da transferrina está aumentada, grande parte da transferrina se liga ao TfR-1, devido possuírem alta afinidade. Assim, a HFE fica mais

disponível e se liga ao Tfr-2 que, por sua vez, possui menor afinidade pela transferrina (10). Então, o complexo HFE-Tfr2 gera sinais que estimulam a transcrição de HAMP-1 por um mecanismo que não está completamente esclarecido (43,45). Em contrapartida, quando ocorre a diminuição das concentrações de ferro, a transferrina plasmática diminui e tornando grande parte dos Tfr-1 disponíveis. Desse modo, a HFE passa a se ligar ao Tfr-1. O Tfr-2 não ligado diminui a expressão de hepcidina favorecendo a absorção intestinal de ferro (24). Um resumo da regulação da hepcidina pode ser visto na Figura 2.

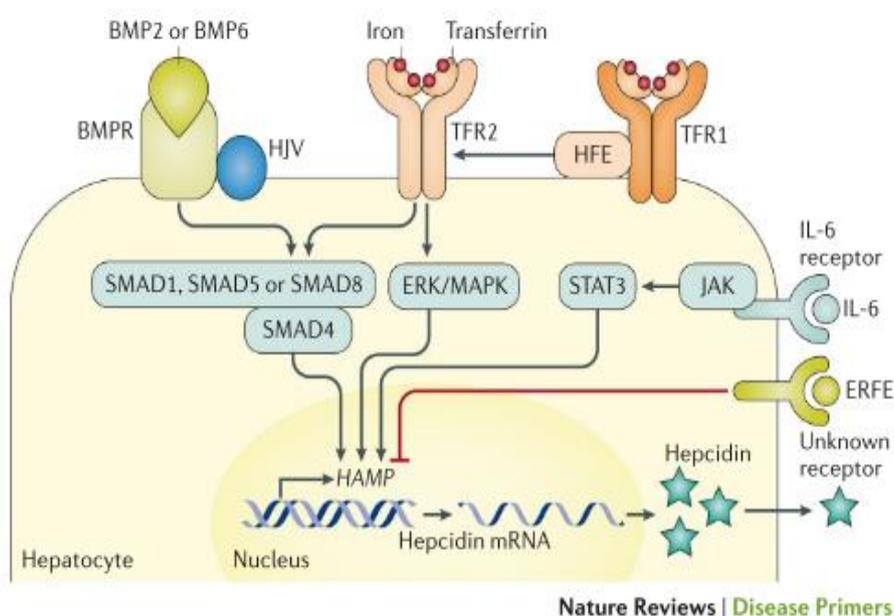


Figura 2- Regulação da hepcidina. O aumento do depósito de ferro intracelular leva ao aumento da síntese de BMP6 nos hepatócitos que, através da ligação ao receptor Bmpr (que se encontra ligado à hemojuvelina) desencadeia a fosforilação de SMADs culminando na formação de um complexo com SMAD4. Esse complexo é transportado para o núcleo do hepatócito, onde induz a transcrição de *HAMP* e expressão de hepcidina. A síntese de hepcidina também é induzida por interações da proteína HFE com o Tfr1 e Tfr2 em resposta à saturação de transferrina, causando a sinalização de ERK e MAPK levando a síntese de hepcidina. A IL-6 ativa STAT3 levando à diminuição da expressão de hepcidina. Extraído de (Brissot, P. et al. Haemochromatosis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 4, 18016.

3.4 Diagnóstico e tratamento

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na homeostase do ferro permitiu a melhoria no diagnóstico e tratamento da HH, bem como a prevenção do avanço das comorbidades (35). O acúmulo de ferro no organismo na hemocromatose HFE ocorre ao longo de vários anos, com progressão lenta e imperceptível. Assim, as primeiras

manifestações clínicas da doença costumam aparecer por volta da quinta década de vida (46). Geralmente, os primeiros sintomas da HH são dores nas articulações, fadiga crônica, impotência sexual e diabetes. Por serem sintomas inespecíficos, dificultam o seu diagnóstico precoce (41).

Os achados laboratoriais mais comuns na ocorrência de sobrecarga de ferro são o aumento da saturação de transferrina, bastante sensível na detecção precoce da doença e o aumento dos níveis séricos de ferritina, que possui correlação com os estoques de ferro no organismo (47). Valores de ferritina acima de 200 ng/mL para mulheres e 300 ng/mL em homens podem ser consequência de processos inflamatórios, síndrome metabólica, neoplasias, insuficiência renal crônica, doenças hepáticas, doenças autoimunes, dentre outras comorbidades (48). No entanto, na ausência dessas patologias, o aumento dos níveis séricos de ferritina e saturação de transferrina sugerem a necessidade de investigação (48). A saturação da transferrina >45% é utilizada como corte para identificar pacientes com HH (26).

O fígado é o órgão mais afetado pelo acúmulo de ferro no organismo e os níveis séricos de ferritina maiores do que 1.000 ng/mL possuem valor preditivo de fibrose e cirrose hepática em HH confirmada (35). As concentrações hepáticas e cardíacas de ferro podem ser avaliadas por exames de imagem e biópsia hepática, determinando a gravidade do depósito de ferro (48). Portanto, quando há acúmulo de ferro, a densidade hepática na tomografia computadorizada (TC) aparece aumentada e no exame de ressonância magnética (RM), a varredura no padrão T2 diminui a intensidade. Para a quantificação do ferro cardíaco, a RM ponderada em T2* (estrela) é o indicador mais preciso para a sobrecarga de ferro (41). Atualmente, o teste genético para mutações C282Y, S65C e H63D para o diagnóstico da HH está amplamente acessível (35). Grande parte dos homozigotos C282Y, mas não todos, exibem alterações na saturação da transferrina e na ferritina sérica (37). No entanto, a pesquisa das mutações dos outros genes envolvidos na HH ainda não é amplamente disponibilizada para diagnóstico (41).

O tratamento preferencialmente utilizado para promover a depleção dos estoques de ferro na HH é a sangria terapêutica, também chamada de flebotomia terapêutica (35). O procedimento consiste na retirada periódica de aproximadamente 450 mL de sangue que contém cerca de 220 a 250 mg de ferro (49). A queda da hemoglobina estimula a eritropoiese e mobiliza o ferro armazenado nos tecidos. O nível de ferritina diminui a cada sangria e o excesso de ferro é esgotado na medida em que o aporte é menor que a

perda (50).

Em pacientes sintomáticos a intervenção com flebotomia pode atenuar os sintomas de fadiga, hiperpigmentação da pele, impotência sexual ou perda da libido. Além disso, o tratamento diminui a taxa de morbidade e mortalidade da HH (34,50), tornando a sangria uma abordagem terapêutica segura, eficaz e de baixo custo (1).

Não há diretrizes sobre o regime ideal para terapia com sangria, mas há um consenso que o tratamento deve ser iniciado em pacientes que apresentem valor de ferritina >1.000 mg/mL, devido ao risco de danos em órgãos (34,51). Alguns estudos tentam correlacionar os valores iniciais da ferritina para indicar a quantidade de sangrias necessárias para atingir o objetivo da terapia (34). Usualmente, alguns autores propõem a realização de sangrias semanais até que os níveis de ferritina sérica atinjam valores entre 50 e 100 ng/mL (36), e a saturação da transferrina $<50\%$ e sangrias de manutenção com intervalos de 2 a 4 meses (49,50). A realização de sangria terapêutica pode ser inviável em pacientes com sobrecarga de ferro e anemia (41). Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Sobrecarga de Ferro, a terapia medicamentosa de quelação de ferro é indicada para pacientes com anemia de etiologia não ferropriva, com hemoglobina menor que 11 g/L, pacientes que apresentam intolerância à flebotomia associada a hipotensão sintomática e pacientes sem condições de acesso venoso (52).

3.5 Utilização das bolsas de pacientes com HH para transfusão de sangue

Em decorrência das necessidades dos bancos de sangue em suprir os estoques de hemocomponentes, o interesse pela utilização de bolsas sangrias terapêuticas para fins transfusionais têm aumentado nas últimas décadas (53). Em muitos países, existem políticas para a doação de sangue por portadores de HH (54), entretanto alguns países resistem em aceitar esse tipo de doador, devido a preocupações éticas e que envolvem segurança transfusional (55). Os principais argumentos que fundamentam a rejeição de doadores de sangue portadores de HH são o receio de que eles possam ocultar informações na triagem clínica (56,57) e a reflexão deontológica acerca da natureza altruísta da doação de sangue, uma vez que o doador HH usufrui de um benefício em sua saúde em consequência da retirada do sangue (57).

Apesar desse fato, um abrangente estudo retrospectivo de coorte de Hoad et al. (58) comparou a incidência de notificações de doenças infecciosas em doadores de

sangria terapêutica e doadores voluntários de sangue. Esses autores concluíram que o sangue de doadores HH é seguro, aceitável e possui baixa prevalência de marcadores sorológicos relacionados à transmissão de doenças infecciosas (58). Dessa forma, com o propósito de evitar que pacientes com HH possam omitir informações relevantes na triagem de doação de sangue, é sugerido que os serviços de hemoterapia disponibilizem a realização de sangria terapêutica sem custos a todos os pacientes (57).

O *National Institutes of Health* (NIH), nos Estados Unidos, estima que os doadores HH possam representar cerca de 11% do suprimento de sangue alogênico (59), uma vez que as doações de sangue poderiam fugir à periodicidade indicada para doadores regulares. Leitman et al. (34) estabeleceram um programa de avaliação, tratamento e inclusão do sangue de pacientes com HH para transfusão e, tendo em vista que estes indivíduos doavam sangue com mais frequência, após 27 meses contribuíram com 14% dos concentrados de hemácias coletadas.

Em geral, os serviços de hemoterapia que permitem portadores de HH doarem sangue, seguem os mesmos critérios de elegibilidade utilizados para doadores de sangue regulares (60). Contudo, alguns estudos demonstraram que os protocolos para doação de sangue HH diferem muito entre diversos países (61). Pauwels et al. (54) avaliaram as políticas de doação de sangue para portadores de HH em 35 países e os resultados indicaram uma grande variedade de condutas, destacando a necessidade de se estabelecer políticas homogêneas internacionais. Além disso, os países com maior prevalência da mutação C282Y possuíam mais regulamentação para permitir doação de sangue para portadores de hemocromatose hereditária. Dessa forma, a elegibilidade de doadores de sangue com HH, bem como a existência de diretrizes específicas nos serviços de hemoterapia aparentam estar relacionadas com a prevalência de HH nos países (54).

4 OBJETIVO GERAL

Sintetizar as evidências disponíveis sobre a prevalência de HH na população brasileira e realizar uma análise crítica acerca da inclusão destes indivíduos na doação de sangue.

4.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

1. Caracterizar a ocorrência de HH no Brasil em relação à literatura mundial, evidenciando os polimorfismos mais comuns na população brasileira e sua distribuição regional.
2. Avaliar a inclusão de portadores de HH na doação de sangue no Brasil, considerando as políticas mundiais de doação de sangue, as evidências da segurança transfusional e a contribuição destes doadores para o suprimento dos estoques de sangue.

5 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o contexto supracitado, portadores de HH são vistos como uma potencial fonte de doação de sangue, pois apresentam sobrecarga de ferro e necessitam realizar sangria terapêutica periódica. Frequentemente estes indivíduos atendem aos critérios de doação de sangue, porém o sangue obtido da sangria terapêutica é descartado. No entanto, há uma grande variação nas políticas de doação de sangue para portadores de HH em todo mundo e no Brasil a legislação atual (Portaria de Consolidação no 5 de 28 de setembro de 2017) não prevê a doação de sangue para esses indivíduos. Portanto, é necessário sintetizar os dados acerca da ocorrência de HH na população brasileira para propor a viabilização de uma política de inclusão de portadores de HH como doadores de sangue.

6 MÉTODOS

Este estudo foi realizado por meio de Revisão Sistemática da Literatura. O método foi escolhido por permitir a síntese das evidências existentes.

6.1 Revisão sistemática da literatura

As Revisões Sistemáticas de Literatura (RSL) visam compilar os dados de estudos relevantes para responder a uma questão específica ou fenômeno de interesse, resumindo o conhecimento existente através de métodos rigorosos e explícitos (62). Elas se diferenciam dos estudos de revisão narrativa por seguirem um planejamento prévio, utilizando um método sistemático para identificar e selecionar a literatura, aplicando critérios de elegibilidade uniformes e minimizando vieses (62). As RSL são úteis para integrar estudos com resultados divergentes, gerando respostas confiáveis, auxiliando tomadas de decisões, elaboração de diretrizes clínicas e direcionamento de futuros estudos (63).

Atualmente, existem diversas diretrizes para auxiliar a elaboração de RSL (62), no entanto, a estrutura comum desse tipo de estudo consiste nas seguintes etapas: 1- formulação da pergunta de pesquisa; 2- planejamento e publicação do protocolo; 3- levantamento dos estudos através de estratégias de busca pré-definidas; 4- seleção dos artigos através de critérios de elegibilidade; 5- avaliação da qualidade metodológica; 6- extração dos dados; 7- síntese dos resultados; 8- avaliação da qualidade das evidências e 9- publicação dos resultados (64).

As revisões sistemáticas de estudos observacionais, como as de prevalência e incidência, são emergentes na área da síntese de evidência, sendo encontradas poucas orientações sobre a condução desse tipo de RSL (65). Embora elas tenham a mesma estrutura das RSL de estudos de intervenção, as etapas precisam ser adaptadas para esse tipo de evidência. No entanto, essas revisões são úteis para informar carga de doenças, mudanças e tendências ao longo do tempo, bem como distribuições geográficas para os formuladores de políticas e profissionais da saúde.

6.2 Protocolo de revisão sistemática

Foi elaborado o protocolo de revisão sistemática pela primeira revisora (L.A.R.O)

e aprovado pela segunda revisora (S.C.O.G.), com base nas recomendações do *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols* (PRISMA-p) (66), que consiste numa lista de itens que devem ser reportados nos protocolos das revisões sistemáticas (Anexo 1). Posteriormente, esse protocolo foi publicado na base *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Center for Reviews and Dissemination, University of York; and the National Institute for Health Research), sob o número de registro CRD42020171700.

6.3 Questões de pesquisa da Revisão Sistemática

- Qual é a prevalência de HH na população brasileira?
- Qual é o polimorfismo HH mais comum na população brasileira?
- Qual é a prevalência de HH no Brasil em relação à literatura internacional?
- Qual é a prevalência de HH por região do Brasil?

6.4 Elegibilidade dos estudos

Os tipos de participantes, os tipos de estudos e as condições dos estudos foram estabelecidos a partir da pergunta principal desta revisão sistemática - “Qual é a prevalência de HH na população brasileira?” - e direcionados a partir da estratégia PECOS, onde: P = população; E = exposição; C = comparação, O = desfecho (*outcome*) e S = tipo de estudo (*study design*) (Quadro 2).

Quadro 2: Critérios de inclusão e exclusão com base na estratégia PECOS, Campinas, 2022. Continua.

Sigla	Significado	Critério de inclusão	Critérios de exclusão
P	Tipo de população	1) doadores de sangue 2) população geral 3) controles saudáveis	pacientes
E	Exposição	1) sobrecarga de ferro 2) mutações gene HFE	transfusão sanguínea, ingestão de ferro, anemia hemolítica, talassemia, hepatites C e B, esteatose hepática não alcoólica, porfíria cutânea tarda e síndrome metabólica

Quadro 2: Critérios de inclusão e exclusão com base na estratégia PECOS, Campinas, 2022. Conclusão.

Sigla	Significado	Critério de inclusão	Critérios de exclusão
C	Comparação	nenhum	não se aplica
O	Desfecho	hemocromatose hereditária	hiperferritinemia secundária
S	Tipo de estudo	estudos de observacionais	relatos de casos, séries de casos, capítulos de livros, resumos de conferências, cartas ao editor monografias, teses e dissertações

Observamos entre os trabalhos brasileiros, que os estudos cuja população foi composta exclusivamente por pacientes poderiam superestimar a prevalência de hemocromatose hereditária na população geral. Dessa forma, foi realizada uma análise comparativa das mutações C282Y em homozigose (C282Y/C282Y) e heterozigose composta com H63D (C282Y/H63D) no grupo de paciente e saudável, demonstrando que houve diferença significativa na prevalência da mutação C282Y/C282Y entre essas populações (Figura 3).

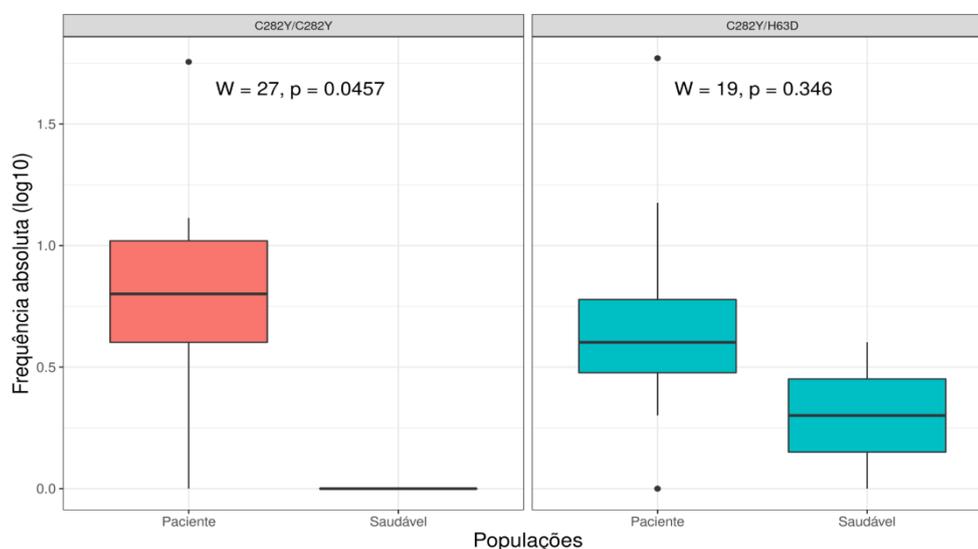


Figura 3- Comparação da frequência dos genótipos C282Y/C282Y e C282Y/H63D na população de pacientes e população saudável.

Para a caracterização dos polimorfismos mais comuns na população brasileira foram considerados todos os genótipos HFE dos trabalhos elegíveis. No entanto, caracterizamos como hemocromatose hereditária a presença das mutações C282Y em homozigose (C282Y/C282Y) ou em heterozigose composta com H63D (C282Y/H63D).

6.5 Fontes de pesquisa

Foram desenvolvidas estratégias de busca através da combinação dos descritores de indexação de artigos, palavras-chave e sinônimos para os seguintes bancos de dados: BVS, PubMed, CINAHL, Embase, Scopus e *Web of Science*. Foi realizada a pesquisa em literatura cinzenta no Google Scholar, BBTB e ProQuest, e uma pesquisa adicional nas listas de referência de estudos incluídos. A busca foi realizada nos idiomas português e inglês, sem restrição na data de publicação.

6.6 Estratégias de busca

A estratégia de busca utilizada em cada banco de dados é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3- Bases de dados e estratégias de pesquisa - atualizada em 21/03/2021 (continua).

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
BVS	(brasil OR brazil OR brazilians) AND ((tw:(hemochromatosis)) OR (tw:(hemocromatosis)) OR (tw:(hemocromatose)) OR (tw:("Iron Overload")) OR (tw:("Sobrecarga de Ferro")) OR (tw:(hiperferritinemia)) OR (tw:(hyperferritinemia)) OR (tw:("gene hfe")) OR (tw:("hfe gene")))
PubMed	(((Haemochromatosis[MeSH Terms]) OR (Haemochromatosis[Title/Abstract]) OR (Hemochromatosis[MeSH Terms]) OR (Hemochromatosis[Title/Abstract]) OR ("iron overload"[MeSH Terms]) OR ("iron overload"[Title/Abstract]) OR ("C282Y mutation"[Title/Abstract]) OR ("H63D mutation"[Title/Abstract])) AND (((prevalence) OR (incidence)) OR (epidemiology)) OR (frequency)) OR (occurrence))) AND (((Brazil) OR (brazilian*)) OR ("brazilian population")) OR ("brazilian blood donors"))
SCOPUS	ALL (("brazilian population" OR brazilian OR brazil)) AND TITLE-ABS-KEY ((hemochromatosis OR hemochromatoses OR hemochromatose OR haemochromatosis OR haemochromatoses OR "Iron Storage Disorder")) AND ALL (("iron overload" OR "HFE gene" OR "C282Y mutation" OR "H63D mutation")) AND ALL ((prevalence OR incidence OR epidemiology OR frequency OR occurrence)))
Embase	'brazilian'/exp OR 'brazilian' OR 'brazilians' OR 'brazil'/exp OR 'brazil' OR 'federative republic of brazil' OR 'united states of brazil') AND ('iron overload'/exp OR 'fe intoxication' OR 'fe poisoning' OR 'iron intoxication' OR 'iron overload' OR 'iron poisoning' OR 'iron toxicity' OR 'poisoning, iron' OR 'hfe gene'/exp OR 'c282y gene'/exp OR 'h63d gene'/exp) AND ('hemochromatosis'/exp OR 'bronze diabetes' OR 'bronzed diabetes' OR 'cirrhosis, pigmentary' OR 'diabetes, bronze' OR 'familial haemochromatosis' OR 'familial hemochromatosis' OR 'haemochromatosis' OR 'heart haemochromatosis' OR 'heart hemochromatosis' OR 'hemachromatosis' OR 'hemochromatosis' OR 'idiopathic haemochromatosis' OR 'idiopathic hemochromatosis' OR 'pigmentary cirrhosis' OR 'primary congenital haemochromatosis' OR 'primary congenital hemochromatosis' OR 'primary haemochromatosis' OR 'primary hemochromatosis' OR 'recklinghausen applebaum disease' OR 'siderochromatosis')

Quadro 3 Bases de dados e estratégias de pesquisa - atualizada em 21/03/2021 (conclusão).

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
Web of Science	ALL=(Brazil OR brazilian) AND TI=(hemochromatosis OR hemochromatoses OR haemochromatosis OR haemochromatoses) AND TI=("iron storage disorder" OR "iron overload" OR "hfe gene" OR "C282Y mutation" OR "H63D mutation") OR AB=(hemochromatosis OR hemochromatoses OR haemochromatosis OR haemochromatoses) AND AB=("iron storage disorder" OR "iron overload" OR "hfe gene" OR "C282Y mutation" OR "H63D mutation") AND ALL=(prevalence OR incidence OR epidemiology OR frequency OR occurrence)
CINAHL Google Scholar	TI hemochromatosis OR AB hemochromatosis OR TI "iron overload" OR AB "iron overload" OR TI "HFE gene" OR AB "HFE gene" AND brazil "hereditary hemochromatosis" OR "hemocromatose hereditária" AND "iron storage disorder" OR "sobrecarga de ferro" OR "mutation in the HFE gene" OR "mutação do gene HFE" AND Brazil OR Brasil
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)	(Title:hemochromatosis OR Resumo inglês:hemochromatosis OR Title:hemocromatose OR Resumo Português:hemocromatose OR Title:"iron storage disorder" OR Resumo inglês:"iron storage disorder" OR Title:"sobrecarga de ferro" OR Resumo Português:"sobrecarga de ferro" OR Title:"hfe gene" OR Resumo inglês:"hfe gene" OR Title:"mutação HFE" OR Resumo Português:"mutação HFE") Filtro: qualquer termo
ProQuest	ab(hemocromatose hereditária) OR ab(hereditary hemochromatose) OR haemochromatosis OR (primary hemochromatosis) OR (genetic hemochromatosis) AND ab("sobrecarga de ferro") OR ab("iron overload") OR ab("iron storage disorder") AND ab("gene hfe") OR ab("hfe gene") AND ab(Brasil) OR ab(brasileiro) OR ab(Brazil) OR ab(brazilian)

6.7 Seleção dos estudos e extração dos dados

Duas revisoras realizaram a seleção dos estudos (L.A.R.O e S.C.O.G), em um processo de duas fases. Na primeira fase, foi realizada a triagem dos títulos e resumos de todos os trabalhos recuperados nos bancos de dados utilizando a ferramenta de seleção de referências Rayyan, *Qatar Computing Research Instituto* (67). Na segunda fase, os trabalhos selecionados foram lidos integralmente, aplicando-se os critérios de elegibilidade. Foi utilizado o gerenciador de referências *Mendeley* para o armazenamento

e leitura completa dos trabalhos.

As informações sobre o autor, ano de publicação, local, tamanho da amostra, tipo de população, frequência absoluta e relativa dos polimorfismos *HFE* foram coletadas em planilha eletrônica, conforme modelo no Apêndice 1.

6.8 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi realizada aplicando-se a ferramenta *JBI critical appraisal checklist for studies reporting prevalence* (65). Esse checklist compõe nove perguntas (resumidas no Quadro 4) que podem ser respondidas com “sim”, “não”, “não claro” e “não aplicável”. Essa ferramenta possui orientações acerca do objetivo e interpretação para cada pergunta que compõe o checklist, permitindo a padronização da avaliação individual de cada estudo. O questionário foi adaptado para uma planilha eletrônica, conforme modelo no apêndice 2, e cada estudo foi analisado individualmente. Foram definidas pontuações conforme a porcentagem de respostas “sim” na avaliação. O risco de viés foi categorizado como alto quando o estudo atingiu até 49% de pontuação “sim”; moderado quando o estudo atingiu de 50% a 79% de pontuação “sim”; e como "baixo" risco de viés quando o estudo alcançou mais de 80% pontuações “sim”.

Quadro 4 - Questões da avaliação da qualidade metodológica. Campinas, 2022.

AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA
1- O quadro de amostra foi apropriado para abordar a população alvo?
2- Os participantes do estudo foram amostrados de forma adequada?
3- O tamanho da amostra foi adequado?
4- Os participantes do estudo e as condições foram descritas detalhadamente?
5- A análise dos dados foi realizada com cobertura suficiente da amostra identificada?
6- Foram usados métodos válidos para identificação da doença?
7- A condição foi medida de maneira padronizada e confiável para todos os participantes?
8- A análise estatística foi apropriada?
9- A taxa de resposta foi adequada?

Adaptado de *JBI critical appraisal checklist for studies reporting prevalence*.

6.9 Síntese dos dados

A síntese dos dados foi realizada descritivamente por tabelas e gráficos.

6.10 Comparação dos resultados com a literatura mundial

Com objetivo de comparar os resultados dos estudos brasileiros com a literatura internacional, foi realizada uma busca não sistematizada de artigos sobre a prevalência de HH na população saudável nos países do mundo nas bases da PubMed e Google Scholar, utilizando os termos “Prevalence” e “hereditary hemochromatosis”. Simultaneamente, foram realizadas pesquisas no buscador Google com os termos “doação de sangue com hemocromatose hereditária” traduzidos na língua predominante de cada país, com objetivo de encontrar informações sobre políticas para doadores de sangue com HH em sites oficiais (por exemplo, legislações, ministério da saúde, etc.). Através dos resultados dessas duas pesquisas, foram compiladas as seguintes informações sobre cada estudo: autor, ano, tipo de população (doadores, população geral), tamanho da amostra, frequência dos polimorfismos do gene *HFE* e se o país permite ou não doadores de sangue portadores de HH.

Para a elaboração dos gráficos comparando a frequência dos genótipos C282Y/C282Y e C282Y/H63D nos trabalhos brasileiros e internacionais, foi calculada a prevalência das mutações foi ponderada pela população de cada país. Para isso, as populações dos países foram compiladas através do site <https://data.worldbank.org/country> (acesso em 19/02/2022) e as populações dos estados brasileiros foram consultada no site <https://cidades.ibge.gov.br/> (acesso em 05/03/2022). Em seguida, a proporção dos genótipos de cada trabalho foi dividida pela população estimada em milhões de habitantes através da fórmula:

$$\frac{\text{Frequência do genótipo}}{\text{Número de pessoas na população}} \times 10^6$$

6.11 Estimativa de coletas de doadores de sangue com HH

Para estimar qual seria a contribuição do número de coletas de doadores com HH no total de bolsas coletadas no Brasil, a proporção de indivíduos portando as mutações C282Y/C282Y e C282Y/H63D encontrados em cada trabalho foi multiplicada pela população estimada de cada estado, obtendo-se assim a estimativa de indivíduos com esses polimorfismos. Assumindo uma penetrância clínica das mutações de 1%, multiplicamos novamente a estimativa de indivíduos portadores dos polimorfismos por esse valor, pressupondo que esses seriam os indivíduos que manifestariam a doença na população. Com essa estimativa de indivíduos que manifestariam a doença na população, multiplicamos o valor por 12, considerando que o doador HH realizasse 12 coletas no período de um ano. Depois disso, dividimos esse valor de coletas pelo tamanho populacional e multiplicamos por 1000, para obter o número de coletas anuais por 1000 habitantes.

Por fim, baseando-se nos dados do Boletim de Produção Hemoterápica do ano 2020, consultado em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/producao-e-avaliacao-de-servicos-de-hemoterapia> (acesso em 09/07/2022), o valor estimado de coletas anuais de pacientes de HH foi comparado com o total de coletas em cada estado e a taxa de coleta por 1.000 habitantes. No último passo, foi calculado o incremento percentual da taxa de coletas anuais em relação à taxa de coleta anual do boletim, mostrando assim como a inclusão de doadores poderia beneficiar os estoques dos bancos de sangue comparando com dados reais.

7 RESULTADOS

7.1 Seleção dos estudos

Na primeira etapa, as buscas nas bases BVS, PubMed, Scopus, Embase, Web of Science e CINAHL retornaram 1558 artigos. O software *Rayyan* foi usado para remover 311 trabalhos duplicados e avaliar os títulos e resumos dos 1247 estudos que permaneceram. A pesquisa em literatura cinzenta no Google Scholar, BDTD e Proquest identificou mais 655 estudos, totalizando 1902 estudos para leitura dos títulos e resumos. A Tabela 1 apresenta a porcentagem dos estudos identificados em cada base de dados.

Tabela 1- Número total de estudos e porcentagem por bases de dados, Campinas, 2022.

Base de dados	Número	Porcentagem
BVS	84	3,79%
PubMed	88	3,97%
Scopus	232	10,48%
Embase	103	4,65%
Web of Science	907	40,98%
CINAHL	144	6,50%
Google Acadêmico	296	13,37%
BBTD	98	4,42%
Proquest	261	11,79%
TOTAL (com as duplicatas)	2213	100%

Após a avaliação dos títulos e resumos, 24 estudos foram selecionados para leitura do texto completo. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 17 trabalhos foram excluídos definitivamente. Entre os trabalhos excluídos, 15 foram em razão dos participantes serem exclusivamente pacientes (68–82) e dois estudos foram excluídos porque não foi possível estimar a frequência genotípica das mutações HFE (83,84). Um resumo dos trabalhos excluídos e seus respectivos motivos são apresentados no Apêndice 3. Sete trabalhos foram incluídos na revisão sistemática (85–91). Um fluxograma mostrando o processo de seleção é apresentado na Figura 4. Na busca através das referências bibliográficas dos estudos incluídos não foi identificado nenhum estudo adicional.

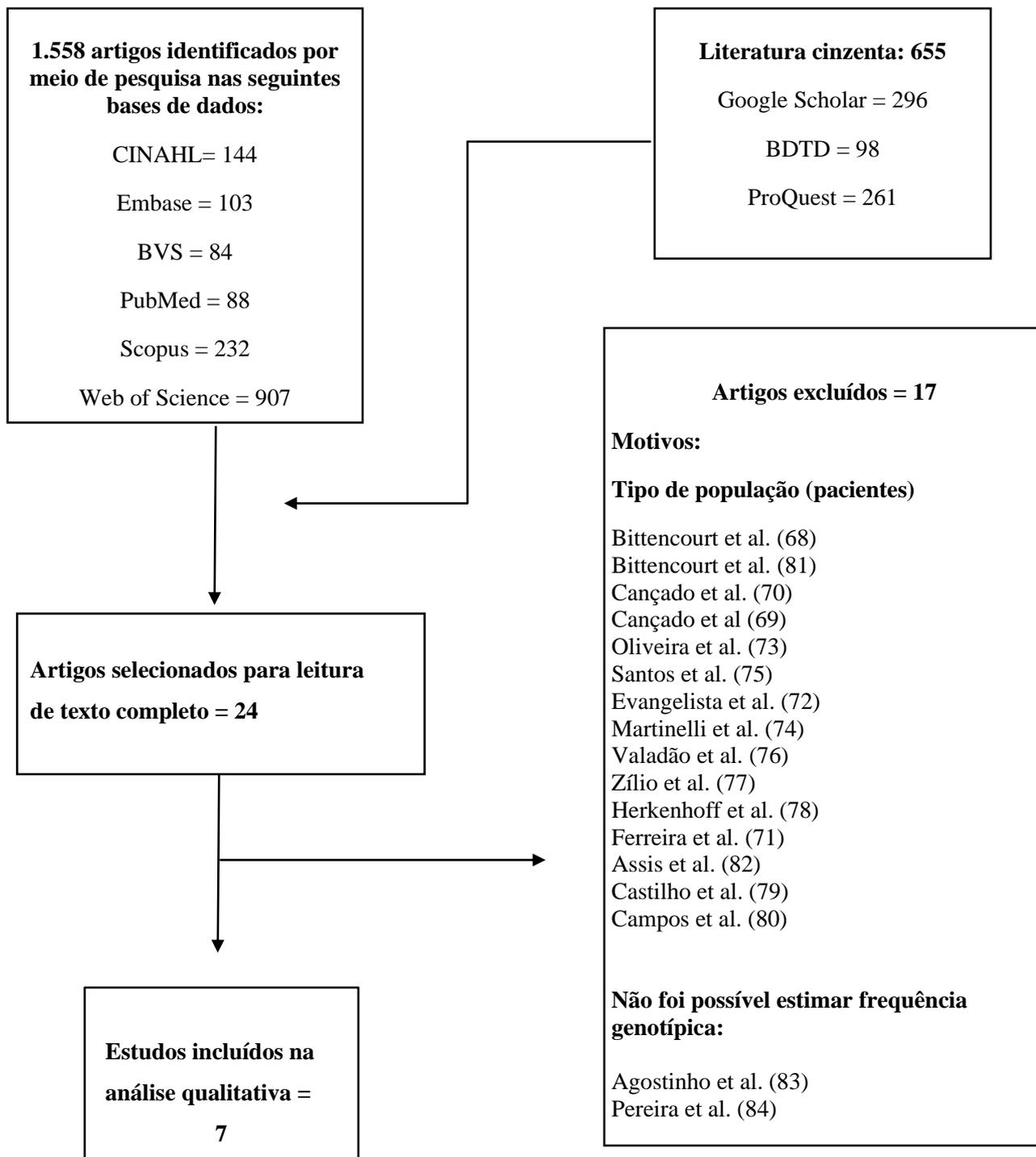


Figura 4- Fluxograma da busca em literatura e seleção.

7.2 Características gerais dos estudos

Um tamanho amostral de 2462 indivíduos foi incluído na análise final, derivado de sete estudos diferentes, realizados sobre a frequência das mutações C282Y, H63D e

S65C numa população composta por doadores de sangue (85,87,88,90), população de controles saudáveis (89) e população geral mista (86,91). Os participantes dos estudos foram provenientes dos estados de Minas Gerais (82), São Paulo (87,88,90), Paraná (86), Rio Grande do Norte (89) e Espírito Santo (91). Exceto o trabalho de Jackowski et al. (86), que foi publicado em português, os demais estudos foram publicados na língua inglesa entre os anos de 2004 e 2016 (85–91).

7.3 Características individuais dos estudos

Jackowsky et al. (86) realizaram a pesquisa do polimorfismo C282Y em 289 amostras de indivíduos caucasóides da população paranaense. Encontraram um (0,3%) indivíduo homozigoto para a mutação C282Y e nove (3,2%) indivíduos heterozigotos (C282Y/WT). Não avaliaram o polimorfismo H63D e parâmetros relacionados ao estado de ferro dos participantes.

Barbosa et al. (85) realizaram a triagem para hemocromatose hereditária em 1050 doadores de sangue, utilizando uma estratégia de rastreio baseada na determinação do fenótipo seguida de teste genético. A pesquisa das mutações no gene *HFE* foi realizada em 10 doadores que tiveram os resultados de saturação de transferrina maior que o valor de referência (valor de referência: <45%). Os resultados mostraram um doador homozigoto para mutação C282Y, apresentando ferritina de 500,4 ng/dL. Para o polimorfismo H63D, foi encontrado um doador homozigoto e dois doadores heterozigotos.

Bueno et al. (87) analisaram as mutações *HFE* (C282Y, H63D e S65C) em 149 doadores de sangue e 8 pacientes (não incluídos neste estudo) em São Paulo. Nos resultados, encontraram quatro doadores (2,7%) heterozigotos para o polimorfismo C282Y. Para o polimorfismo H63D encontraram 27 doadores (18,3%) heterozigotos e dois (1,3%) doadores homozigotos. Dois (1,3%) doadores foram heterozigotos para a mutação S65C e um (0,7%) doador foi heterozigoto composto S65C/H63D.

O estudo de Santos et al. (88) determinou as frequências das mutações nos genes *HFE* e *TFR2* em doadores de sangue e correlacionou com o estado de ferro e a periodicidade de doação de sangue. Foram realizadas as análises laboratoriais para o índice de saturação de transferrina, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), sorologia para hepatites B

e C, e pesquisa das mutações no gene *HFE* e *TfR2* em 542 doadores voluntários de sangue do Hemocentro da Santa Casa de São Paulo. Os resultados para os polimorfismos C282Y e H63D foram 19 (3,5%) heterozigotos C282Y, 123 (22,7%) heterozigotos H63D, 10 (1,85%) homozigotos H63D, e quatro (0,74%) heterozigotos compostos (C282Y/H63D). Não encontraram nenhuma mutação no gene *TfR2*.

Leão et al. (89) realizaram a genotipagem em 299 pacientes com hiperferritinemia (não incluídos) e 160 controles saudáveis com valor de ferritina normal, oriundos do estado do Rio Grande do Norte. Nos resultados do grupo controle encontraram seis (3,75%) indivíduos heterozigotos para a mutação C282Y, 41 (25,62%) indivíduos heterozigotos para a mutação H63D, dois (1,25%) indivíduos homozigotos H63D e um (0,63%) heterozigoto composto (C282Y/H63D).

Com objetivo de avaliar a plataforma *OpenArray* para testes genéticos, Niewiadonski et al. (90) descreveram as prevalências das mutações C282Y, H63D e S65C numa amostra de 400 doadores de sangue do Hemocentro Fundação Pró-Sangue, em São Paulo. Para o polimorfismo C282Y, encontraram 16 (3,75%) indivíduos heterozigotos. Para a mutação H63D, o resultado foram seis (1,6%) homozigotos e 80 (20,3%) heterozigotos H63D, um (0,25%) heterozigoto composto (C282Y/H63D) e para a mutação S65C foram identificados oito (1,9%) indivíduos heterozigotos.

Alves et al. (91) estimaram a prevalência das mutações C282Y, H63D e S65C em 20 pacientes com HH, 59 descendentes de pomeranos (ambas populações não incluídas nesse estudo) e 120 indivíduos saudáveis da população do Espírito Santo. Encontraram nos resultados quatro (3,33%) indivíduos heterozigotos para a mutação C282Y, um (0,83%) homozigoto para H63D e 25 (20,83%) heterozigotos H63D, um (0,83%) heterozigoto S65C e um (0,83%) heterozigoto composto S65C/H63D. O Quadro 5 resume os objetivos e métodos de cada trabalho incluído.

Quadro 5 - Características dos estudos incluídos (continua).

AUTORES	LOCAL	OBJETIVO	MÉTODO
Jackowski et al. (86)	Paraná	Determinar a frequência da mutação C282Y do gene <i>HFE</i> na população do Paraná.	Análise da mutação C282Y em 289 amostras aleatórias da população paranaense.
Barbosa et al. (85)	Minas Gerais	Realizar a triagem em massa do fenótipo de HH em doadores de sangue.	Análise dos parâmetros bioquímicos relacionados ao ferro em 1050 doadores de sangue e genotipagem para as mutações HFE em 10 indivíduos.

Quadro 5 - Características dos estudos incluídos (conclusão)

AUTORES	LOCAL	OBJETIVO	MÉTODO
Bueno et al. (87)	São Paulo	Determinar as frequências alélicas dos polimorfismos C282Y, H63D e S65C do gene <i>HFE</i> .	Análise das mutações HFE em 148 doadores de sangue e 8 pacientes com HH.
Santos et al. (88)	São Paulo/SP	Determinar as frequências de mutações <i>HFE</i> e <i>TfR2</i> e relacioná-las com o estado de ferro em doadores de sangue.	Análise dos polimorfismos <i>HFE</i> C282Y, H63D e S65C e do gene <i>TfR2</i> e em 542 doadores de sangue.
Leão et al. (89)	Natal/RN	Determinar a frequência dos alelos H63D, C282Y e S65C em pacientes com hiperferritinemia.	Análise dos polimorfismos <i>HFE</i> C282Y, H63D e S65C em 299 pacientes com hiperferritinemia e 160 controles saudáveis.
Niewiadonski, V.D.T (90)	São Paulo/SP	Avaliar as frequências genotípicas de SNPs associados à trombose Venosa, hiper-homocisteinemia e hemocromatose hereditária.	Avaliação de dois métodos para detecção de SPNs em 400 amostras de doadores de sangue.
Alves et al. (91)	Espírito Santo/ES	Determinar a frequência das mutações do gene <i>HFE</i> na população geral, subpopulação pomerânia e pacientes com HH.	Análise dos polimorfismos C282Y, H63D e S65C em 120 voluntários saudáveis, 20 pacientes com diagnóstico de HH e 59 voluntários pomeranos.

7.4 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Com base na ferramenta *JBICritical appraisal checklist for studies reporting prevalence*, o risco de viés foi avaliado como alto em um estudo (86), moderado em cinco estudos (85,87,89–91) e baixo em um estudo (88). Nenhum dos autores dos sete estudos incluídos realizaram o cálculo de tamanho amostral para produzir uma estimativa confiável da medida de interesse. Mais da metade (57%) dos trabalhos não descreveram detalhadamente as condições dos participantes, as circunstâncias nas quais as amostras foram obtidas e não avaliaram os parâmetros bioquímicos relacionados ao estado de ferro dos participantes (86,87,89–91). No trabalho de Barbosa et al. (85), o método utilizado para a identificação da HH não proporcionou a pesquisa das mutações HFE em todos os participantes. Um resumo da avaliação do risco de viés é apresentado na Figura 5.

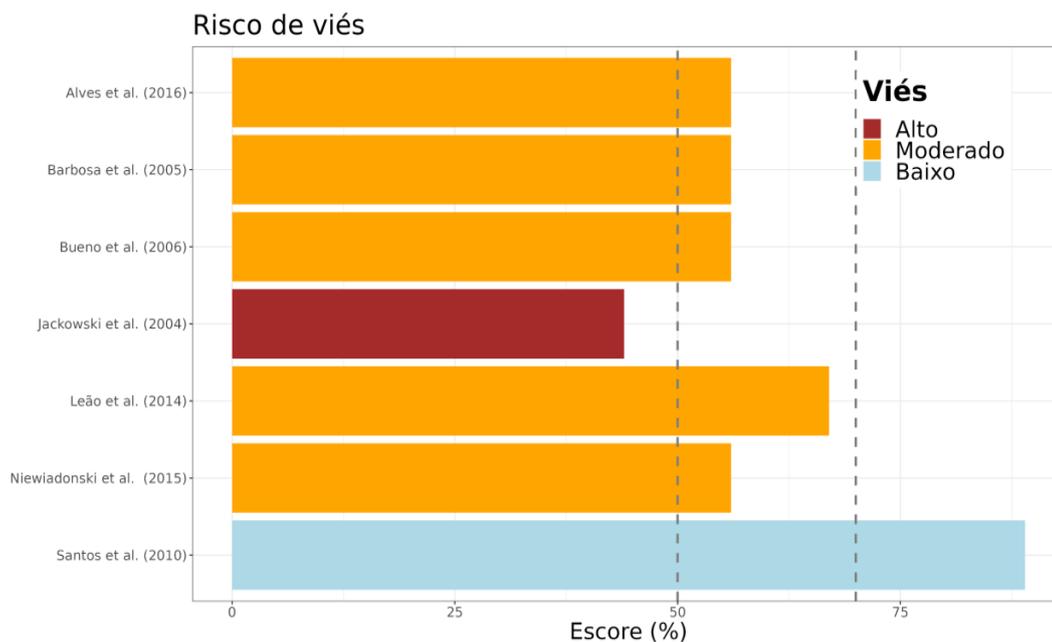


Figura 5- Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

7.5 Síntese dos resultados da Revisão Sistemática

Nos sete trabalhos incluídos, um total de 1669 brasileiros saudáveis realizaram a pesquisa do polimorfismo C282Y, sendo encontrada a frequência de 2,7% a 4% de heterozigotos (C282Y/WT). A investigação do polimorfismo H63D foi realizada em 1380 indivíduos, apresentando a variação de 0,83% a 1,85% de homozigotos (H63D/H63D) e 0,095% a 25,63% de heterozigotos (H63D/WT). A mutação S65C foi pesquisada em 1370 indivíduos, resultando na ocorrência de 0,63% a 1,9% de heterozigotos (S65C/WT). A frequência dos genótipos é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2-Frequência dos genótipos *HFE* nos trabalhos incluídos. Campinas, 2022 (continua).

FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS <i>HFE</i> NOS TRABALHOS BRASILEIROS											
Trabalhos	Local	População	n	C282Y/	C282Y	H63D/	H63D/	C282Y/	S65C/	S65C/	
				C282Y	/WT	H63D	WT	H63D	S65C	WT	S65C/ H63D
%											
Jackowski et al. (86)	PR	População geral	289	0,3	3,2	-	-	-	-	-	-
Barbosa et al. (85)	MG	Doadores de sangue	1050	0,095	0	0,095	0,19	0	-	-	-
Bueno et al. (87)	SP	Doadores de sangue	148	0	2,7	1,35	18,24	0	0	1,35	0,68
Santos et al. (88)	SP	Doadores de sangue	542	0	3,51	1,85	22,69	0,74	0	1,11	-
Leão et al. (89)	RN	Controles saudáveis	160	0	3,75	1,25	25,63	0,63	0	0,63	-

Tabela 2-Frequência dos genótipos *HFE* nos trabalhos incluídos. Campinas, 2022 (conclusão).

FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS <i>HFE</i> NOS TRABALHOS BRASILEIROS											
Trabalhos	Local	População	n	C282Y/	C282	H63D/	H63D	C282Y/	S65C/	S65C/	
				C282Y	Y/WT	H63D	/WT	H63D	S65C	WT	
%											
Niewiadonski et al. (90)	SP	Doadores de sangue	400	0	4	1,6	20,3	0,25	0	1,9	-
Alves et al. (91)	ES	População geral	120	0	3,33	0,83	20,83	0	0	0,83	0,83

Notas: os resultados em negrito correspondem as mutações consideradas como hemocromatose hereditária neste trabalho. %= Resultados em porcentagem. *Wild type* = alelo selvagem.

A prevalência de HH na população brasileira saudável foi determinada pela presença das mutações C282Y em homozigose (C282Y/C282Y) ou em heterozigose composta com H63D (C282Y/H63D). Dois trabalhos, procedentes dos estados Paraná e Minas Gerais (85,86) encontraram um indivíduo portando a mutação C282Y/C282Y numa frequência de 0,35% e 0,095%, respectivamente. O genótipo C282Y/H63D foi identificado em três estudos: Santos et al. (88) e Niewiadonski (90), provenientes de São Paulo; e Leão et al. (89), oriundo do Rio Grande do Norte, numa frequência de quatro indivíduos (0,74%), um indivíduo (0,25%) e um indivíduo (0,63%), respectivamente. Esses resultados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Prevalência de hemocromatose hereditária nos trabalhos incluídos, Campinas, 2022.

PREVALÊNCIA DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA NOS TRABALHOS BRASILEIROS							
Trabalhos	Local	População	n	Frequência das mutações <i>HFE</i>			
				C282Y/C282Y		C282Y/H63D	
				Abs	Rel %	Abs	Rel%
Barbosa et al. (85)	MG	doadores de sangue	1050	1	0,095	0	0
Jackowski et al. (86)	PR	população geral	289	1	0,35	-	-
Santos et al. (88)	SP	doadores de sangue	542	0	0	4	0,74
Leão et al. (89)	RN	controles saudáveis	160	0	0	1	0,63
Niewiadonski et al. (90)	SP	doadores de sangue	400	0	0	1	0,25

Notas: Abs= frequência absoluta, Rel%= frequência relativa, n= tamanho da amostra

A inclusão de doadores de sangue com HH na Argentina é prevista no documento do Ministério da Saúde da Argentina intitulado “*Criterios para la seleccion de donantes de sangre*” (2016), no qual consta que a doença em si não impede a doação, mas os serviços devem avaliar cuidadosamente o cumprimento dos critérios exigidos para a doação de sangue ser considerada altruísta (99).

Na Noruega, as diretrizes nacionais orientam que para permitir indivíduos com HH na doação de sangue, deve haver a opção da gratuidade da flebotomia para os pacientes que não são elegíveis na doação (100). Entretanto, não há orientações claras e, por consequência, as políticas de inclusão de HH na doação de sangue são heterogêneas e alguns serviços no do país não permitem doadores de sangue com HH (100).

Na Espanha, as práticas hemoterápicas são regulamentadas pelo Real Decreto 1088/2005 (101), mas a questão da doação de sangue com HH é abordada no guia “*Promoción de la donación de sangre- Criterios básicos para la selección de donantes de sangre y componentes*”, do Ministerio de Sanidad y Consumo (2006). Segundo este documento, é permitido o uso do sangue proveniente de um portador de HH assintomático que atenda os critérios exigidos. Porém, ressalta que os princípios de voluntariedade e altruísmo devem ser observados, principalmente nos pacientes que se tornaram doadores após a descoberta da doença (102).

Nos Estados Unidos, as diretrizes para doação de sangue com HH divergem. Os Serviços de Saúde devem solicitar uma autorização da FDA (*Food and Drug Administration*) para utilizar o sangue de pacientes com HH para fins transfusionais. No entanto, devem seguir algumas regras, sendo uma delas o fornecimento de flebotomia gratuita a todos os pacientes com HH, mesmo que não atendam os requisitos para doação de sangue. Além disso, é permitida a retirada do sangue num intervalo menor do que oito semanas, se o paciente apresentar uma prescrição médica ou um exame físico no dia da doação demonstrando que está em boas condições de saúde (103). Recentemente, a Cruz Vermelha Americana (*Red Cross Blood*) passou a permitir indivíduos com hemocromatose hereditária como doadores de sangue (104).

Na Dinamarca, não há consenso sobre a aceitação de portadores de HH na doação de sangue (42). Segundo as orientações do *Bloddonorerne Danmark*, indivíduos com HH assintomáticos, que não necessitam de intervalos menores para a retirada do sangue, podem ser doadores de sangue (105).

Na Irlanda, o *Irish Blood Transfusion Service* aceita os pacientes com HH que

cumpram os critérios padronizados de doação de sangue, sem a necessidade de prescrição médica para doar. É estimado que doadores com HH correspondam a cerca de 10% do suprimento nacional de sangue. Dentre os critérios específicos, o paciente deve estar na fase de manutenção do tratamento, não deve apresentar complicações da HH e é permitido realizar a flebotomia com intervalo mínimo de 90 dias, até quatro vezes por ano. Além disso, pelo menos uma vez ao ano, é necessária avaliação do nível de ferritina junto ao médico que realiza o acompanhamento da doença (106).

Na França, o Despacho de 17 de dezembro de 2019 que estabelece os critérios de seleção de doadores de sangue (*Arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang*) permite a doação de sangue para portadores de HH somente após as cinco primeiras sangrias terapêuticas. O doador deverá realizar a doação de sangue em locais fixos e apresentar prescrição do médico que acompanha a doença para a realização da retirada do sangue. O hemoterapeuta do serviço de transfusão poderá adequar a prescrição médica, alterando o intervalo entre duas doações ou quantidade de doações por ano (107).

Em Portugal é permitida a doação de sangue por portadores de HH, conforme o documento “*Manual de triagem de doadores de sangue, do Instituto Português do Sangue e da Transplantação*”, desde que seja garantido que a doação é voluntária e altruísta, com isenção de taxas moderadoras para sangria terapêutica (108).

Entre os países que não permitem a doação de sangue por indivíduos com HH foi encontrado a Eslovênia (54) e a Romênia, onde a “*Norma privind admisibilitatea donatorilor de sânge și de componente sanguine umane din 07.07.2007*”, referente ao Despacho 1193/2007 proíbe a doação por hemocromatose homozigótica (109).

7.7 Comparação com o Brasil

Ao se comparar a prevalência do polimorfismo C282Y/C282Y no Brasil com a literatura mundial, ponderando os resultados por milhões de habitantes, foram identificadas as frequências de 0,005% e 0,3% para os estados de Minas Gerais e Paraná, respectivamente. Entre os países que não incluíram os portadores de HH na doação de sangue, a Eslovênia apresentou uma prevalência de 0,1% por milhões de habitantes e no estudo da Romênia a mutação não foi identificada.

No entanto, entre os países que incluíram a HH na doação de sangue, a Irlanda

apresentou a ocorrência de 0,326% homozigotos C282Y por milhões de habitantes, seguida da Noruega (0,182% por milhões de habitantes), Portugal (0,098% por milhões de habitantes), Dinamarca (0,019% por milhões de habitantes), França (0,017% por milhões de habitantes), Argentina (0,006% por milhões de habitantes), Estados Unidos (0,001%) e a Espanha não identificou a mutação C282Y/C282Y. Esse resultado pode ser observado na Figura 6.

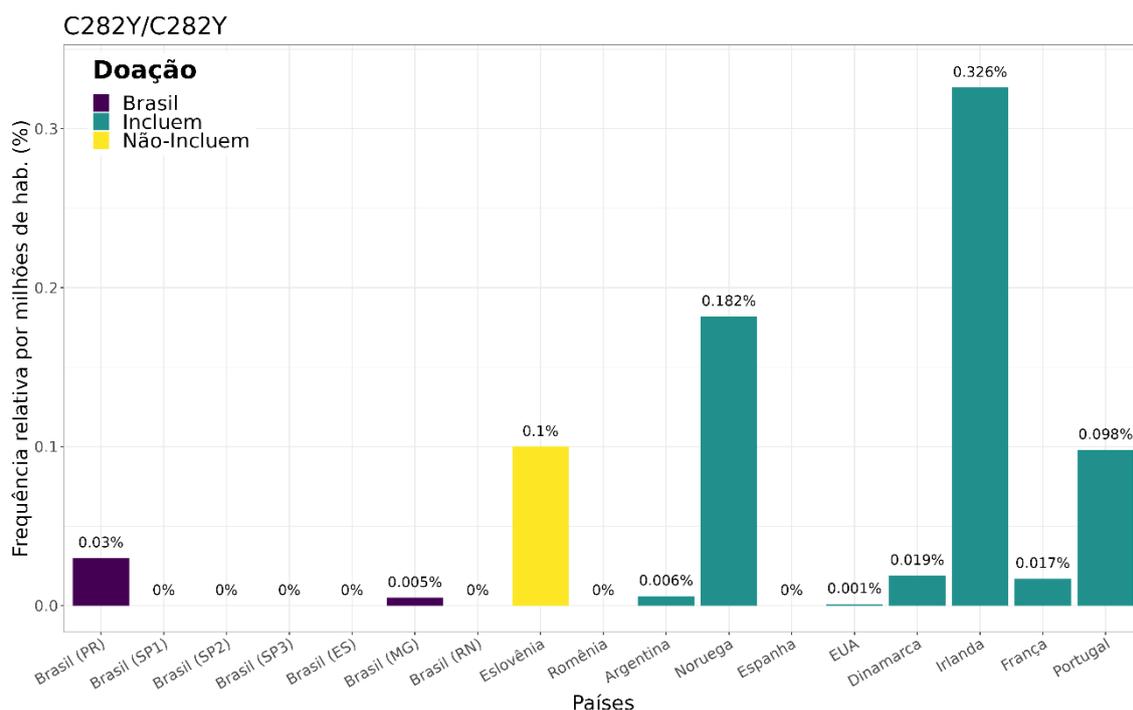


Figura 6 - Comparação da prevalência do polimorfismo C282Y/C282Y nos países que incluem e não incluem portadores de HH na doação de sangue.

Na comparação do polimorfismo C282Y/H63D ponderado por milhões de habitantes, o Brasil apresentou uma prevalência de 0,199% no Rio Grande do Norte e, em São Paulo, a frequência foi de 0,017% e 0,006. A prevalência desse polimorfismo nos países que incluíram HH na doação de sangue foi de 0,676% por milhões de habitantes na Irlanda, 0,499% por milhões de habitantes na Noruega, 0,473% por milhões de habitantes na Dinamarca, 0,098% por milhões de habitantes em Portugal, 0,042% por milhões de habitantes na Espanha, 0,029% por milhões de habitantes na França e 0,007% por milhões de habitantes nos Estados Unidos. Entre os países que não incluíram a HH, a Eslovênia apresentou a ocorrência de 0,251% por milhões de habitantes e a Romênia 0,022% por milhões de habitantes. Os resultados podem ser vistos na Figura 7.

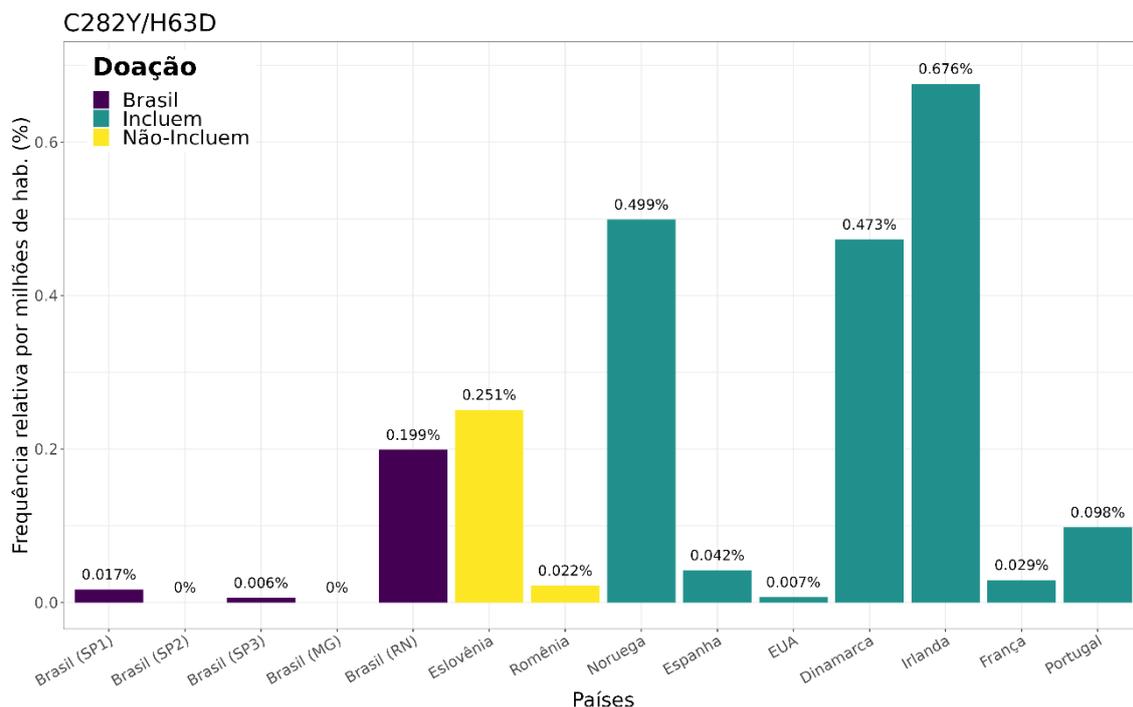


Figura 7- Comparação da prevalência do polimorfismo C282Y/H63D nos países que incluem e não incluem portadores de HH na doação de sangue.

7.8 Estimativa da contribuição de bolsas de sangue de doadores com HH

A depender da frequência de mutações encontrada em cada estudo brasileiro, considerando que o doador de sangue com HH realize 12 doações ao ano e assumindo que as mutações do gene HFE estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg, a tabela 5 faz a simulação da contribuição de doadores com HH em comparação com os dados nacionais apresentados no Boletim de Produção Hemoterápica no ano de 2020.

Ao inferir uma penetrância clínica das mutações HFE de 1% na população geral brasileira, a simulação no estado do Paraná resultou em um aumento de 1,7% de coletas de doadores com HH, em relação ao total de coletas realizadas em 2020. Em Minas gerais, os doadores com HH poderiam representar o acréscimo de 1,17% ao total de coletas. No Rio Grande do Norte, a inclusão de doadores de sangue com HH poderia representar 5% no aumento de coletas de sangue. Já em São Paulo, o estudo de Santos et al (84), que encontrou uma frequência de 0,74% de mutações HFE, representou o aumento de 3,53% o número de coletas e Niewiadonski (90), que identificou uma frequência de 0,25% de mutações, acrescentaria 1,2% de coletas aos estoques. Assim, a estimativa de coletas variou de 2.433 a 40.994 coletas ao ano e a taxa de doadores com HH variou de 0,11 a

0,89 doadores por 1.000 habitantes.

Tabela 5 - Estimativa de coletas de doadores com HH comparada o total de coletas realizadas em 2020 por estado brasileiro. Campinas, 2022.

ESTIMATIVA DE COLETAS DE DOADORES COM HH						
Trabalho	Estado	Frequência de mutações (%)	Total de coletas em 2020*	Taxa de doadores de sangue por 1.000 habitantes em 2020*	Estimativa de coletas de doadores HH (considerando 12 doações por ano)**	Taxa de doadores com HH por 1.000 habitantes**
Jackowski et al. (86)	PR	0,35	281.721	24,35	4.782 (1,7%)	0,42
Barbosa et al. (85)	MG	0,0095	207.966	9,67	2.433 (1,17%)	0,11
Leão et al. (89)	RN	0,63	529.65	14,66	2.650 (5%)	0,75
Santos et al. (88)	SP	0,74	1.160.459	25,11	40.994 (3,53%)	0,89
Niewiadonski et al. (90)	SP	0,25	1.160.459	25,11	13.886 (1,2%)	0,3

Notas: * “Total de coletas em 2020” e “Taxa de doadores de sangue por 1.000 habitantes em 2020”: dados extraídos do Boletim de Produção Hemoterápica do ano de 2020.

**Considerando uma penetrância clínica das mutações *HFE* de 1%.

É importante ressaltar que a tabela apresentada é apenas um modelo de simulação bastante preliminar para avaliar o impacto que uma política de inclusão de doadores com HH poderia ter nos serviços coletores. Dados como rejeição clínica, idade do paciente e fase do tratamento não foram considerados, o que certamente mudaria o resultado apresentado.

8 DISCUSSÃO

Com a finalidade de avaliar a relevância da inclusão de portadores de HH na doação de sangue no Brasil, o presente estudo realizou uma revisão sistemática sobre a prevalência de HH na população brasileira. Depois disso, comparou os resultados com a literatura mundial, associando os dados de prevalência de HH com informações sobre a aceitação ou rejeição desses indivíduos na doação de sangue. Cinco trabalhos brasileiros identificaram os genótipos C282Y/C282Y e C282Y/H63D na população saudável, demonstrando uma baixa prevalência destas mutações, que variou de 0,005% a 0,199% por milhões de habitantes. Ademais, entre os estudos estrangeiros a variação foi de 0,001% a 0,676% nos países que incluem indivíduos com HH na doação de sangue, e 0,022% a 0,25% nos países que não incluem portadores da mutação.

Foram encontrados 1558 artigos indexados em seis bases de dados. Exceto na base de artigos BVS, a palavra “hiperferritinemia” não compôs as *strings* de busca, pois o uso desse termo provocou um expressivo retorno de trabalhos sem relação com o tema, dado que a hiperferritinemia pode ser decorrente de inúmeras condições que não hemocromatose hereditária, como alcoolismo, infecção, doença maligna, etc. (110).

Observou-se que a maioria dos trabalhos brasileiros investigou a ocorrência das mutações *HFE* em indivíduos suspeitos ou com diagnóstico clínico de HH. Contudo, a presente revisão sistemática incluiu somente os estudos realizados na população saudável, pois as pesquisas realizadas em pacientes em contextos clínicos de sobrecarga de ferro poderiam superestimar a prevalência das mutações (111). Desse modo, os grupos de indivíduos saudáveis apresentaram a taxa mais próxima da população geral hígida, que possui potencial para se tornar doadores de sangue. A exclusão de trabalhos não publicados (literatura cinzenta), tais como teses, dissertações e monografias, não impactou os resultados desta revisão sistemática, pois a população destes trabalhos era composta exclusivamente por pacientes.

Durante a seleção dos trabalhos, notou-se que a maioria das pesquisas sobre HH foi realizada principalmente na primeira década dos anos 2000, certamente em decorrência da descoberta da mutação *HFE* em 1996 (29), que levou a mudanças na definição de caso de hemocromatose hereditária e ao avanço das pesquisas populacionais de variantes genéticas (25,112). No entanto, no presente estudo, não foi possível caracterizar os polimorfismos *HFE* mais comuns por região do Brasil devido à escassez de trabalhos incluídos e a maioria deles terem ocorrido principalmente no sudeste do país,

provavelmente por essa região concentrar grandes hospitais, universidades e população urbana.

Considerando a origem europeia da HH, sua prevalência é fortemente associada à origem étnica da população estudada (113). O Brasil possui uma grande diversidade racial e genética em consequência de mais de cinco séculos de miscigenação, originada principalmente pelos colonizadores europeus, escravos africanos e ameríndios autóctones (114) e mais recentemente pela migração europeia do final do século XIX e início do século XX com o final da escravidão (115). Além disso, essas populações se estabeleceram em diferentes regiões do país, com predominância de linhagens ameríndias no território Norte, africana no Nordeste, europeia no Sul e mista na região Sudeste (114).

Por conseguinte, pressupõe-se que as regiões Sul e Sudeste do Brasil, com maior proporção de caucasianos, possuam maior prevalência da doença em comparação com as regiões Norte e Nordeste (116,117). Em um estudo populacional brasileiro, Agostinho et al. (83) encontraram a frequência do alelo C282Y em 1,4%, 1,1% e 1,1% na população de caucasianos, afrodescendentes e ameríndios, respectivamente e a frequência do alelo H63D foi de 16,3%, 7,5% e 9,8%. Em outro trabalho realizado com doadores de sangue no Brasil, Pereira et al. (84) determinaram a frequência das mutações C282Y e H63D divididos em três grupos raciais e encontraram uma frequência alélica significativamente maior no grupo euro-brasileiro (3,7% e 20,3%), intermediária no grupo misto (0,7% e 13%) e muito baixa no grupo afro-brasileiro (0,5% e 6,4%).

Entre as limitações encontradas neste estudo, a maioria dos trabalhos apresentou moderada qualidade metodológica. Os estudos foram heterogêneos, com pequenos tamanhos amostrais e variáveis como etnia, idade, sexo, marcadores do status de ferro não foram analisadas na maior parte dos estudos, podendo ter influenciado nos resultados. O estudo de Barbosa et al. (85) utilizou uma estratégia de rastreamento baseada na investigação bioquímica de excesso de ferro, seguida da pesquisa das mutações HFE somente nos doadores de sangue que apresentaram o fenótipo de HH. Dessa forma, restringiram o número de indivíduos que realizaram a pesquisa dos polimorfismos apresentando o risco de resultados falso negativos pela não detecção de indivíduos com os parâmetros de ferro normais, ressaltando que no contexto da doação de sangue a flebotomia previne a alteração laboratorial associada à sobrecarga de ferro. Por outro lado, o estudo de Santos et al. (88) avaliou o efeito das mutações HFE sobre o status de ferro de doadores de sangue considerando múltiplas variáveis como frequência de doação

de sangue, idade e sexo. Nos doadores de primeira vez, os polimorfismos HFE influenciaram parâmetros bioquímicos do estado de ferro, porém essas associações não foram encontradas nos doadores de sangue esporádicos ou regulares. Dessa forma, sugere-se que a frequência de doações de sangue seja uma variável importante a ser avaliada em estudos relacionados à HH em doadores de sangue.

A prevalência de HH varia conforme a população investigada, os métodos utilizados na seleção da amostra e os critérios utilizados como diagnóstico (89). O presente trabalho encontrou a frequência de 2,7% a 4% dos genótipos C282Y/WT; 0,83% a 1,85% do genótipo H63D/H63D; 0,19% a 25,63% para H63D/WT e 0,63% a 1,9% de S65C/WT. Essas mutações só caracterizam hemocromatose se houver evidência de sobrecarga de ferro (118), entretanto, não foi possível correlacionar esses polimorfismos com os parâmetros bioquímicos de ferro nas populações estudadas.

Para as mutações C282Y/C282Y e C282Y/H63D, as frequências encontradas na população brasileira foram muito baixas, variando de 0,095% a 0,3% e 0,25% a 0,74%, respectivamente. Vale ressaltar que a penetrância clínica destas mutações também é baixa, sendo estimado que de 1% a 28% dos indivíduos portadores do polimorfismo poderão desenvolver a doença (118). Além disso, estudos brasileiros realizados em pacientes sugerem que outros genes possam estar envolvidos com o fenótipo de hemocromatose no Brasil (79,119).

Na comparação com os resultados mundiais, o levantamento dos estudos foi realizado de modo não sistematizado, sem avaliação da qualidade dos estudos e aplicação de critérios de elegibilidade. Houve grande variação nos tamanhos da população dos países e tamanho amostral dos estudos, assim a comparação entre esses trabalhos foi realizada através da proporção de mutações por milhões de habitantes. Entre os dez países estudados, a Eslovênia e a Romênia não permitem portadores de HH na doação de sangue. Esses países demonstraram baixa prevalência das mutações C282Y/C282Y e C282Y/H63D na população saudável. Entretanto, a Argentina, os Estados Unidos e a França, da mesma forma, demonstraram baixa prevalência de HH na população saudável, mas possuem normas para aceitação de doadores de sangue com HH. Desse modo, a prevalência das mutações HFE nos países estudados não demonstrou influenciar na inclusão ou rejeição de portadores de HH nos programas de doadores de sangue.

Nos últimos anos vários países passaram a incluir pacientes com hemocromatose na doação de sangue. O estudo de Pauwels et al. (54) demonstrou que 31% dos serviços

de hemoterapia pesquisados, entre eles Portugal e Dinamarca, não permitiam que esses pacientes doassem sangue. No entanto, o presente trabalho identificou que atualmente esses países passaram a permitir. A maior aceitação de HH na doação de sangue pode ter ocorrido em decorrência do estabelecimento da baixa penetrância clínica das mutações e do aumento de estudos que apoiam o uso do sangue desses pacientes para transfusão, não havendo evidências para a rejeição desses indivíduos como doadores de sangue (120,121).

No Brasil não existem diretrizes para indivíduos com HH realizarem doação de sangue. Questões sobre a segurança e eficácia dos hemocomponentes e se atendem os critérios de qualidade estabelecidos, se os doadores atendem aos requisitos legais e quais mudanças organizacionais e regulatórias são necessárias para inclusão dessa população na doação de sangue devem ser discutidas (122). Além disso, o conhecimento sobre a prevalência de portadores de HH é importante para avaliar o impacto que a inclusão desses indivíduos teria para o suprimento dos estoques de sangue no Brasil.

A necessidade de doadores de sangue para atender as demandas dos estoques dos Serviços de Hemoterapia é uma preocupação recorrente, visto que as constantes mudanças sociais e demográficas e transições epidemiológicas influenciam as necessidades de suporte hemoterápico e eventualmente afetam os critérios de aptidão dos doadores de sangue (59). Embora esse estudo tenha encontrado uma baixa prevalência das mutações na população saudável, ao considerar que os portadores de HH possuem resistência à deficiência de ferro e podem realizar a retirada do sangue mais vezes que os doadores comuns, a contribuição desses doadores pode ser interessante em serviços brasileiros.

Um ponto interessante é a inclusão desses doadores em programas de coletas de hemácias duplas, maximizando a obtenção desse recurso. A eritrocitaférese é hoje considerada uma alternativa à flebotomia, pois uma maior quantidade de ferro pode ser retirada e menos sessões são necessárias (123). Assim, a coleta automatizada de duas unidades de hemácias em vez de uma bolsa de sangue total por doação, pode diminuir os níveis de ferritina mais rapidamente (124).

No entanto, a utilização desse sangue pode ser limitada em decorrência da restrição no número de doações permitidas ao ano e o intervalo mínimo entre elas. De acordo com a legislação brasileira, homens podem doar apenas quatro vezes no período de 12 meses, com intervalo de 60 dias entre as doações, enquanto as mulheres podem

doar sangue três vezes ao ano, com intervalo de 90 dias (125). Portanto, a possibilidade de portadores de HH doarem mais vezes, precisaria ser avaliada no Brasil, sobretudo na fase de depleção dos estoques de ferro, onde a retirada de sangue é mais frequente. Na fase de manutenção seria exequível, pois geralmente são necessárias de três a quatro sangrias por ano. Contudo, levanta uma questão sobre a responsabilidade do médico assistente no planejamento e acompanhamento do tratamento da hemocromatose com base em doações de sangue.

Um dilema central discutido em diversos países é se a doação por hemocromatose hereditária atende o preceito de doação voluntária e altruísta. A legislação brasileira cita no artigo 30 da Portaria de Consolidação MS nº 5 de 2017:

“a doação de sangue deve ser voluntária, anônima e altruísta, não devendo doador, de forma direta ou indireta, receber qualquer remuneração ou benefício em virtude da sua realização” (125).

Essa exigência é considerada essencial para a obtenção de hemocomponentes seguros, uma vez que a doação intencionada está associada ao maior risco de doenças infecciosas (100). Frequentemente, os pacientes com HH exprimem frustração por ter seu sangue “desperdiçado” pois, na visão deles, poderiam estar ajudando outras pessoas (118). O estudo Pennings (57) explora esse tema, concluindo que o paciente de HH pode ser considerado voluntário e altruísta. Ademais, mesmo os doadores considerados voluntários (sem interesses em realizar flebotomia terapêutica) podem ser motivados por outros benefícios, como um dia de folga, exames de sangue para doenças infecciosas, isenção de taxas em concursos públicos, entre outros.

Há um pressuposto que durante a fase de indução é possível que um doador em janela sorológica para infecções virais realize múltiplas doações (58). Entretanto, situação semelhante ocorre na doação de plasma e plaquetas por aférese, em contrapartida as normas permitem que os doadores realizem a doação num intervalo menor e com maior frequência (125). Uma possibilidade sugerida nessa questão seria a manutenção dos componentes plasmáticos e de concentrado de hemácias em quarentena, minimizando potenciais riscos associados à transmissão de doenças virais. Uma vantagem é que o doador com HH seria triado de forma frequente, o que facilitaria inclusive, um eventual processo de retrovigilância.

Em um estudo retrospectivo que incluiu mais de 100.000 doações do programa de

doadores de sangue com HH na Austrália, foi observado que os doadores com HH doaram mais frequentemente do que os doadores voluntários e apresentaram menor risco de transmissão de doenças infecciosas. A explicação foi que os doadores voluntários precisam ser motivados, recrutados, etc., enquanto os doadores com HH estão em tratamento. Além disso, a maioria de positividade para triagem de doenças infecciosas ocorre entre os doadores voluntários de primeira vez, ao passo que os doadores com HH são na maioria doadores de repetição (58).

Outra questão relacionada ao uso do sangue de HH para transfusão é se os hemocomponentes atendem aos critérios de qualidade estabelecidos no Brasil. Estudos que avaliaram as propriedades físicas e funcionais dos hemocomponentes obtidos de portadores de HH hemocromatose são escassos. Contudo, Luten et al. (126) avaliaram e compararam semanalmente amostras de hemácias obtidas de pacientes com HH e controles saudáveis e não encontraram diferenças significativas na análise dos níveis de glicose, ATP, concentração extracelular de íons sódio e potássio, níveis intracelulares de 2,3-DPG, conteúdo de adenilato total, pO₂, pCO₂, pH e bicarbonato. O volume corpuscular médio (VCM) foi mais elevado em pacientes com HH, o que pode ser explicado pelo aumento de reticulócitos em doadores com HH em terapia de flebotomia (126).

Um ponto importante a ser discutido é relacionado à potencial toxicidade do NTBI, que está presente em maior quantidade no paciente com HH, principalmente durante as fases iniciais de indução (118). Alguns estudos corroboram que o stress oxidativo causado pelo NTBI confere o aumento da rigidez da membrana eritrocitária, tornando as hemácias mais propensas a danos mecânicos (127). Em um estudo experimental recente, Kozlova et al. (128)) descreveram a influência do NTBI em hemácias *in vitro*. Os resultados mostraram que eritrócitos submetidos a altas concentrações de NTBI sofreram alterações morfológicas, apresentaram adesão formando pontes e coágulos, e houve formação de metahemoglobina.

Em contrapartida, Sut, et al. (55) submeteram hemácias leucorreduzidas de doadores com HH a testes de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias durante o período de 35 dias de armazenamento. Encontraram uma diferença de 2 µmol/L de NTBI em concentrados de hemácias provenientes de um doador de sangue com HH comparado a um doador sem a doença e não houve diferenças significativas nas análises bioquímicas realizadas, sugerindo que o sangue de portadores de HH não possui risco adicional de

inflamação das células endoteliais. Por fim, não existem estudos clínicos avaliando a toxicidade de hemácias com sobrecarga de ferro nos pacientes que recebem transfusão de sangue. Assim, pode-se sugerir a definição de critérios para o uso dessas bolsas de sangue em receptores de risco, tais como pacientes submetidos a circulação extracorpórea e neonatos (55, 129).

Uma das preocupações sobre o uso do sangue do paciente com HH para fins transfusionais é a suscetibilidade aumentada para infecções microbiológicas relacionadas à sobrecarga de ferro (130,131). Alguns mecanismos propõem que excesso de ferro no organismo compromete a capacidade fagocitária dos monócitos e granulócitos e ao mesmo tempo, as bactérias patogênicas são capazes de captar mais ferro para aumentar sua virulência e sua proliferação. Além disso, a deficiência de hepcidina relacionada com a sobrecarga de ferro diminui a atuação que ela tem na ruptura das membranas bacterianas (132). Há relatos na literatura de sepse pós-transfusional envolvendo microrganismos siderófilos, sendo nos concentrados de hemácias, a contaminação por *Yersinia enterocolitica* é mais comum (133). No entanto, considerando as rigorosas práticas de armazenamento de concentrados de hemácias e a baixa probabilidade de pacientes com bacteremia se disporem a doar sangue ou cumprirem as exigências de saúde inquiridas na triagem, a preocupação com a vulnerabilidade de infecção microbiológica é hipotética (118).

É importante destacar que no Brasil o diagnóstico de HH pode ser difícil devido à falta de expertise dos profissionais em investigar as causas de hiperferritinemia nos pacientes ou correlacionar os achados laboratoriais, clínicos e moleculares. Por outro lado, a discussão relacionada ao benefício financeiro que o paciente de HH poderia receber com a doação de sangue não existe, pois o procedimento de sangria terapêutica é disponibilizado gratuitamente pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

A possível regulamentação da doação de sangue por pessoas com HH implicará em mudanças nos processos de rotina e nas normas de doação de sangue. Nesse contexto, a educação direcionada à médicos e pacientes é essencial. É importante que a classe médica receba informações adequadas para garantir que os pacientes com hemocromatose (incluindo portadores assintomáticos da mutação C282Y sem sobrecarga de ferro) recebam aconselhamento correto sobre a possibilidade de doar sangue (134). Adicionalmente, as informações apropriadas ao público devem permitir que os pacientes com hemocromatose saibam se são ou não elegíveis para doação de sangue (135).

Para ilustrar o impacto da inclusão de HH como doadores de sangue no Brasil, foi realizada uma estimativa da quantidade de bolsas de sangue que poderiam ser coletadas, com base nos nossos resultados. Essas estimativas, apesar de serem bastante limitadas, mostraram quão efetivo pode ser esse contingente de pessoas para o incremento dos estoques nacionais de sangue. É importante ressaltar que os resultados desta revisão sistemática não são possíveis de serem extrapolados para a população geral devido aos poucos estudos encontrados, com pouca qualidade metodológica e pequeno tamanho amostral. Outrossim, não existe uma definição da penetrância genética das mutações HFE para a nossa população e seria importante o conhecimento sobre a etnia dos doadores de sangue nas diversas regiões do Brasil.

As evidências levantadas neste estudo apontam que o sangue de portadores de hemocromatose é seguro para transfusão de sangue tanto em relação à transmissão de microrganismos, quanto às características de qualidade dos hemocomponentes. Levando em conta que países como a Argentina, Espanha, Estados Unidos, Dinamarca e França apresentaram baixa ocorrência da mutação C282Y/C282Y, assim como o Brasil e, no entanto, possuem diretrizes para doação com HH, não encontramos razão que sustente a exclusão desses pacientes como doadores, principalmente após a normalização do nível de ferritina. Além disso, uma política de inclusão desses pacientes constitui um recurso importante para o suprimento dos estoques de sangue no Brasil.

9 CONCLUSÃO

Considerando que o sangue é um componente biológico finito e sua escassez é frequente, a quantidade e a periodicidade de sangrias terapêuticas realizadas em portadores de HH, e o baixo risco associado a essa doação, tanto do ponto de vista do doador, como do receptor, acreditamos que a introdução de uma política de utilização dessas unidades para fins transfusionais poderia beneficiar os estoques vigentes. Apesar da baixa quantidade de estudos e da baixa incidência de HH no país, observada na análise sistemática realizada, a inclusão desses doadores tanto para doações convencionais como para programas de coleta de hemácias duplas, poderia contribuir de maneira eficaz às necessidades de estoque do país.

As implicações deste estudo são a atualização e síntese do conhecimento sobre a ocorrência de HH no Brasil, e a discussão sobre as principais questões que devem ser consideradas para a implementação de uma política brasileira de doação para portadores de HH. Como sugestão futura, recomendamos a realização de um estudo multicêntrico e amplo em todo o país, com o objetivo de conhecer o número de pacientes de sangria terapêutica com hemocromatose hereditária com potencial para se tornar doadores de sangue e assim propor a inclusão desses doadores com base em evidências científicas pautadas em dados.

REFERÊNCIAS

1. Santos PCJL, Cañado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2009;31(3):192–202. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000300016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
2. Cañado RD, Chiattonne CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2010;32(6):469–75. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000600011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
3. Gerhard GS, Paynton B v., DiStefano JK. Identification of Genes for Hereditary Hemochromatosis. In: *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2018. p. 353–65. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7471-9_19
4. Sebastiani G, Wallace DF, Davies SE, Kulhalli V, Walker AP, Dooley JS. Fatty liver and iron overload in H63D homozygotes. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2002 Apr;36(11):266. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43574412>
5. Radford-Smith DE, Powell EE, Powell LW. Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician. *Internal Medicine Journal* [Internet]. 2018 May;48(5):509–16. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.13784>
6. Ajioka RS, Kushner JP. Hereditary hemochromatosis. *Seminars in Hematology* [Internet]. 2002 Oct;39(4):235–41. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196302500664>
7. Waalen J, Nordestgaard B, Beutler E. The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Practice & Research Clinical Haematology* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 May 18];18(2):203–20. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521692604000891>
8. Franchini M. Recent acquisitions in the management of iron overload. *Annals of Hematology* [Internet]. 2005 Oct 16;84(10):640–5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-005-1083-8>
9. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loreál O. Haemochromatosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4.
10. Li Y, Huang X, Wang J, Huang R, Wan D. Regulation of Iron Homeostasis and Related Diseases. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2020 May 2;2020:1–11. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/6062094/>
11. Xiao X, Alfaro-Magallanes VM, Babitt JL. Bone morphogenic proteins in iron homeostasis. *Bone* [Internet]. 2020 Sep;138(June):115495. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115495>

12. Yiannikourides A, Latunde-Dada G. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines* [Internet]. 2019 Aug 5;6(3):85. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6320/6/3/85>
13. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2009;25(2):129–35.
14. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2008 Oct;30(5):390–7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
15. Fleming RE, Ponka P. Iron Overload in Human Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366:348–59.
16. Pantopoulos K. Function of the hemochromatosis protein HFE: Lessons from animal models. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2008;14(45):6893. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i45/6893.htm>
17. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2010 Jun;32(SUPPL. 2):08–17. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
18. Karatsou M spyridoula, Papasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. In: *Iron Metabolism* [Internet]. 1st ed. Elsevier Inc.; 2019. p. 201–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.010>
19. Knutson, M D. Non-transferrin-bound iron transporters. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019; 133: 101-111
20. Ozment, C P, Turi, J L. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1790 (7): 694-701.
21. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin. *Advances in Nutrition: An International Review Journal* [Internet]. 2017 Jan 17;8(1):126–36. Disponível em: <https://academic.oup.com/advances/article/8/1/126-136/4566592>
22. Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(39):28494–8.
23. Brasselagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;140(4):1261-1271.e1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.037>

24. Gleeson F, Ryan E, Barrett S, Russell J, Crowe J. Hepatic iron metabolism gene expression profiles in HFE associated Hereditary Hemochromatosis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* [Internet]. 2007 Jan;38(1):37–44. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979606002026>
25. Adams PC. Hemochromatosis: Ancient to the Future. *Clinical Liver Disease* [Internet]. 2020 Oct 7;16(S1):83–90. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.940>
26. Bacon BR, Adams PC, Kowdley K v., Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2011 Jul;54(1):328–43. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24330>
27. Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R, Edan G, Brissot P. Idiopathic hemochromatosis and iron overload in alcoholic liver disease: Differentiation by HLA phenotype. *Gastroenterology*. 1977;73(4 I):655–8.
28. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT, City SL. HFE gene: structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene*. 2015;574(2):179–92.
29. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics* [Internet]. 1996 Aug;13(4):399–408. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8696333/>
30. Santos PCJL, Krieger JE, Pereira AC. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(2):1497–511.
31. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening Primary Care Patients for Hereditary Hemochromatosis with Transferrin Saturation and Serum Ferritin Level: Systematic Review for the American College of Physicians Background: Therapeutic phlebotomy for hereditary hemochro. 2005.
32. Griffiths WJH. Haemochromatosis. *Medicine* [Internet]. 2011 Oct;39(10):597–601. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303911001873>
33. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* [Internet]. 2004 Jan;39(1):21–9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20007>
34. Leitman SF. Hemochromatosis: the new blood donor. *Transfusion Medicine*. 2013; (1): 645–650.
35. Kowdley K v., Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(8):1202–18.
36. Grosse SD, Gurrin LC, Bertalli NA, Allen KJ. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: Estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among

- HFE C282Y homozygotes. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2018;20(4):383–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.121>
37. Robert Cronin, Nicholas Dias, Yung Peng RK. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
 38. Bardou-Jacquet E, ben Ali Z, Beaumont-Epinette MP, Loreal O, Jouanolle AM, Brissot P. Non-HFE hemochromatosis: Pathophysiological and diagnostic aspects. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* [Internet]. 2014;38(2):143–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2013.11.003>
 39. Kong X, Xie L, Zhu H, Song L, Xing X, Yang W, et al. Genotypic and phenotypic spectra of hemojuvelin mutations in primary hemochromatosis patients: A systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):1–24.
 40. Porto G, Oliveira S, Pinto J. HfeC282Y: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro. *Jornal Português de ...* [Internet]. 2012;18:26–32. Disponível em: http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?pid=S0872-81782012000100005&script=sci_arttext
 41. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *International Journal of Hematology*. 2018;107(1):31–43.
 42. Milman NT, Schioedt FV, Junker AE, Magnussen K. Diagnosis and Treatment of Genetic HFE -Hemochromatosis: The Danish Aspect. *Gastroenterology Research* [Internet]. 2019;12(5):221–32. Disponível em: <http://www.gastrores.org/index.php/Gastrores/article/view/1206>
 43. Babitt JL, Lin HY. The molecular pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Seminars in Liver Disease*. 2011;31(3):280–92.
 44. Daher R, Karim Z. Iron metabolism: State of the art. *Transfusion Clinique et Biologique* [Internet]. 2017;24(3):115–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.015>
 45. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang AS, Enns CA. Interaction of the Hereditary Hemochromatosis Protein HFE with Transferrin Receptor 2 Is Required for Transferrin-Induced HfeC282Y Expression. *Cell Metabolism* [Internet]. 2009;9(3):217–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.01.010>
 46. Terada CT, Santos PCJL, Cançado RD, Rostelato S, Lopreato FR, Chiattonne CS, et al. Iron deficiency and frequency of HFE C282Y gene mutation in Brazilian blood donors. *Transfusion Medicine* [Internet]. 2009 Oct;19(5):245–51. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3148.2009.00944.x>
 47. Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis in the post- HFE era. *Hepatology* [Internet]. 2008 Sep;48(3):991–1001. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22507>

48. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37(S1):25–30.
49. Oh KY, Kim K hee. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *Journal of Blood Medicine* [Internet]. 2016 Jul;Volume 7:139–44. Disponível em: <https://www.dovepress.com/clinical-applications-of-therapeutic-phlebotomy-peer-reviewed-article-JBM>
50. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus*. 2014;12(1):75–83.
51. Adams P C, Barton J C. How I treat hemochromatosis. *Blood Journal*. 2010. 16 (3): 317-325.
52. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: sobrecarga de ferro / Clinical protocol and therapeutic guidelines: iron overload. 2018.
53. Røsvik AS, Ulvik RJ, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Blood donors with hereditary hemochromatosis. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2010 Mar 12;50(8):1787–93. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2010.02627.x>
54. Pauwels NS, de Buck E, Compennolle V, Vandekerckhove P. Worldwide policies on haemochromatosis and blood donation: a survey among blood services. *Vox Sanguinis* [Internet]. 2013 Aug;105(2):121–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.12038>
55. Sut C, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Bost V, Aubrège C, Acquart S, et al. Properties of donated red blood cell components from patients with hereditary hemochromatosis. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2017 Jan 2;57(1):166–77. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13890>
56. de Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2012 Nov;57(5):1126–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.040>
57. Pennings G. Demanding pure motives for donation: the moral acceptability of blood donations by haemochromatosis patients G Pennings. *J Med Ethics*. 2005;31:69–72.
58. Hoad V, Bentley P, Bell B, Pathak P, Chan HT, Keller A. The infectious disease blood safety risk of Australian hemochromatosis donations. *Transfusion (Paris)*. 2016;56(12):2934–40.
59. Davey RJ. Recruiting blood donors: challenges and opportunities. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2004 Apr;44(4):597–600. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0041-1132.2004.04402.x>
60. Marrow B, Clarkson J, Chapman CE, Masson S. Facilitation of blood donation amongst haemochromatosis patients. *Transfusion Medicine* [Internet]. 2015 Aug;25(4):239–42.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tme.12182>

61. Braseth TA, Hervig T, Rosvik AS. Hemochromatosis and blood donation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(3):485–9.
62. Roever L. Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise [Internet]. 2020. Disponível em: <https://elibro.net/ereader/elibrodemo/187141>
63. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática : um guia para síntese. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2007;11:83–9.
64. Galvão CM, Sawada NO. Prática baseada em evidências: estratégias para sua implementação na enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2003;56(1):57–60.
65. Munn Z, MCLinSc SM, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2015;13(3):147–53.
66. David Moher¹, Larissa Shamseer¹, Mike Clarke, Davina Gherzi, Alessandro Liberati, Mark Petticrew⁴, Paul Shekelle⁵ LAS and PPG. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015 statement. *Bio Med central*. 2015;47(8):1177–85.
67. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1).
68. Bittencourt PL, Marin MLC, Couto CA, Cançado ELR, Carrilho FJ, Goldberg AC. Analysis of HFE And Non-HFE Gene Mutations in Brazilian Patients with Hemochromatosis. *Clinics [Internet]*. 2009 Sep;64(9):837–41. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000900003
69. Cançado RD, Guglielmi ACO, Vergueiro CS v, Rolim EG, Figueiredo MS, Chiattonne CS. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro TT - Study of C282Y, H63D and S65C mutations in the HFE gene in Brazilian patients with iron overload. *Rev bras hematol hemoter [Internet]*. 2007;29(4):351–60. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000400007
70. Cançado RD, Guglielmi AC de O, Vergueiro CSV, Rolim EG, Figueiredo MS, Chiattonne CS. Analysis of HFE gene mutations and HLA-A alleles in Brazilian patients with iron overload. *Sao Paulo Medical Journal [Internet]*. 2006;124(2):55–60. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802006000200002&lng=en&tlng=en
71. Ferreira ACS, Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of Brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [Internet]*. 2008 Oct;30(5):379–83. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-

[84842008000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/164671/)

72. Evangelista AS, Nakhle MC, de Araújo TF, Abrantes-Lemos CP, Deguti MM, Carrilho FJ, et al. HFE Genotyping in Patients with Elevated Serum Iron Indices and Liver Diseases. *BioMed Research International* [Internet]. 2015;2015:1–8. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/164671/>
73. Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC, Ferreira ACS. Frequency of the S65C mutation in the hemochromatosis gene in Brazil. *Genetics and Molecular Research* [Internet]. 2009 Jul 14;8(3):794–8. Disponível em: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2009/vol8-3/pdf/gmr562.pdf>
74. Martinelli ALC, Filho R, Cruz S, Franco R, Tavella M, Secaf M, et al. Hereditary hemochromatosis in a Brazilian university hospital in São Paulo State (1990-2000). *Genet Mol Res* [Internet]. 2005 Mar 31;4(1):31–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841433>
75. Santos PCJL, Caçado RD, Pereira AC, Schettert IT, Soares RAG, Pagliusi RA, et al. Hereditary hemochromatosis: mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2011;46(4):302–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2011.02.008>
76. Valadão AF, Martins T de A, Silva TF da, Brum C de A, Soares EB. Molecular diagnostics for hemochromatosis: a case study. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2014;6(May):23–9.
77. Zilio AC, Gross PQ, Lopes TB. Perfil dos pacientes submetidos à sangria terapêutica na Região Sul de Santa Catarina atendidos em um consultório privado de hematologia. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2018;47(3):100–55.
78. Herkenhoff ME, Pitlovanciv AK, Remualdo VR. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients from São Paulo and Southern Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2016;52(1):21–4. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20160003>
79. Castilhos AC, Canci BT, Alves MK, Goulart KOB. Hereditary hemochromatosis: study of laboratory alterations related to polymorphism. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2017;53(4):227–32. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20170035>
80. Campos WN de, Massaro JD, Caçado ELR, Wiesel CEV, Simões AL, Teixeira AC, et al. Comprehensive analysis of *HFE* gene in hereditary hemochromatosis and in diseases associated with acquired iron overload. *World Journal of Hepatology* [Internet]. 2019 Feb 27;11(2):186–98. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v11/i2/186.htm>
81. Bittencourt PL, Palácios SA, Couto CA, Caçado ELR, Carrilho FJ, Laudanna AA, et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2002 Mar;35(3):329–35. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0100-879X2002000300007

82. Assis RA, Kay FU, Conti FM, Campregher P v., Szarf G, Diniz MS, et al. The role of magnetic resonance imaging-T2* in the evaluation of iron overload early in hereditary hemochromatosis. A cross-sectional study with 159 patients. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2015 Dec;90(12):E220–1. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24189>
83. Agostinho MF, Arruda VR, Basseres DS, Bordin S, Soares MCP, Menezes RC, et al. Mutation Analysis of the HFE Gene in Brazilian Populations. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* [Internet]. 1999 Dec;25(6):324–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979699902607>
84. Pereira AC, Mota GF, Krieger JE. Hemochromatosis gene variants in three different ethnic populations: effects of admixture for screening programs. *Hum Biol* [Internet]. 2001;73(1):145–51. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-11332643>
85. Barbosa KVBD, de Souza AFM, Chebli JMF, Proietti FA, Meirelles RSP, de Souza JL. Hereditary Hemochromatosis- Population Screening Based on Phenotype in Brazilian Blood Donors. *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2005 May;39(5):430–4. Disponível em: <https://journals.lww.com/00004836-200505000-00015>
86. Jackowski D, Rebello ES, Faucz FR. Analysis of the C282Y Mutation Frequency in the Parana Population. *Revista Estudos de Biologia*. 2004;26(55):11–8.
87. Bueno S, Duch CR, Figueiredo MS. Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2006 Dec;28(4):293–5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000400015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
88. Santos PCJL, Cançado RD, Terada CT, Rostelato S, Gonzales I, Hirata RDC, et al. HFE gene mutations and iron status of Brazilian blood donors. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2010 Jan;43(1):107–14. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2010000100015&lng=en&tlng=en
89. Leão GDR, Freire JM, Cunha Fernandes ALA, Moura de Oliveira TM, Leão ND, Gil EA, et al. Analysis of HFE Genes C282Y, H63D, and S65D in Patients With Hyperferritinemia From Northeastern Brazil. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [Internet]. 2014 May;28(3):178–85. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.21663>
90. Niewiadonski VDT, Bianchi JV dos S, Almeida-Neto C de, Gaburo N, Sabino EC. Evaluation of a High Throughput Method for the Detection of Mutations Associated with Thrombosis and Hereditary Hemochromatosis in Brazilian Blood Donors. Carrasco-Avino G, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2015 May 8;10(5):e0125460. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0125460>

91. Alves LNR, Santos EVW, Stur E, Silva Conforti AMA, Louro ID. Molecular epidemiology of HFE gene polymorphic variants (C282Y, H63D and S65C) in the population of Espírito Santo, Brazil. *Genetics and Molecular Research* [Internet]. 2016;15(2). Disponível em: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2016/vol15-2/pdf/gmr8189.pdf>
92. Soria NW, Cossy Isasi S, Chaig MR, Gerez de Burgos NM. Analysis of C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis gene (HFE) in blood donors from Córdoba, Argentina. *Annals of Hematology* [Internet]. 2009 Jan 17;88(1):77–9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-008-0532-6>
93. Cukjati M, Vaupotič T, Rupreht R, Čurin-Šerbec V. Prevalence of H63D, S65C and C282Y hereditary hemochromatosis gene mutations in Slovenian population by an improved high-throughput genotyping assay. *BMC Medical Genetics* [Internet]. 2007 Dec 23;8(1):69. Disponível em: <http://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-8-69>
94. Thorstensen K, Kvitland MA, Irgens WØ, Hveem K, Åsberg A. Screening for C282Y homozygosity in a Norwegian population (HUNT2): The sensitivity and specificity of transferrin saturation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* [Internet]. 2010 Jan 14;70(2):92–7. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365510903527838>
95. Sánchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodés J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *Journal of Hepatology* [Internet]. 1998 Nov;29(5):725–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827898802523>
96. Trifa AP, Popp RA, Militaru MS, Farcaș MF, Crișan TO, Gana I, et al. HFE gene C282Y, H63D and S65C mutations frequency in the Transylvania region, Romania. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2012 Jun;21(2):177–80. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22720307>
97. Steinberg KK. Prevalence of C282Y and H63D Mutations in the Hemochromatosis (HFE) Gene in the United States. *JAMA* [Internet]. 2001 May 2;285(17):2216. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.17.2216>
98. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJH. Geography of HFE C282Y and H63D Mutations. *Genetic Testing* [Internet]. 2000 Jun 19;4(2):183–98. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/10906570050114902>
99. Ministerio de Salud. Criterios para la selección de donantes de sangre. Plan Nacional de Sangre República Argentina. 2016.
100. Braseth TA, Hervig T, Rosvik AS. Hemochromatosis and blood donation. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2017 Jun;56(3):485–9. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2017.05.012>

101. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1088/2005. Boletín Oficial del Estado [Internet]. 2005;31288–304. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/legislacion/docs/RD_1088-2005.pdf
102. Ministerio de Sanidad. Promoción de la donación de sangre II- Criterios básicos para la selección de donantes de sangre y componentes.
103. Hemochromatosis H. Guidance for Industry Blood Collection from Individuals with. Vol. 1448. 2001.
104. Red Cross Blood. Red Cross Blood. <https://www.redcrossblood.org/donate-blood/how-to-donate/eligibility-requirements/eligibility-criteria-alphabetical.html>. 2022.
105. Bloddonorerne Danmark. https://bloddonor.dk/for-onorer/tappepause/#tappepause_liste.
106. Irish Blood Transfusion Service. <https://www.giveblood.ie/clinical-services/haemochromatosis/>.
107. Article Annexe VI - Arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000039704300.2019
108. Matos A, Sousa AP, Araújo F, Maia F, Esteves JG, Pinheira MA, et al. Manual De Triagem de Dadores de Sangue. 2014;1–94.
109. Norma privind admisibilitatea donatorilor de sânge și de componente sanguine umane din. <https://lege5.ro/gratuit/geydomztgy/norma-privind-admisibilitatea-donatorilor-de-sange-si-de-componente-sanguine-umane-din-07072007>.
110. Laursen AH, Bjerrum OW, Friis-Hansen L, Hansen TO, Marott JL, Magnussen K. Causes of iron overload in blood donors - a clinical study. Vox Sanguinis [Internet]. 2018 Feb;113(2):110–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.12619>
111. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. International Journal of Evidence-Based Healthcare [Internet]. 2015 Sep;13(3):147–53. Disponible en: <https://journals.lww.com/01787381-201509000-00006>
112. Cadet E. Reverse cascade screening of newborns for hereditary haemochromatosis: a model for other late onset diseases? Journal of Medical Genetics [Internet]. 2005 May 1;42(5):390–5. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2004.027284>
113. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al.

Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Apr 28;352(17):1769–78. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa041534>

114. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2003 Jan 7;100(1):177–82. Disponível em: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0126614100>
115. Alves-Silva J, da Silva Santos M, Guimarães PEM, Ferreira ACS, Bandelt HJ, Pena SDJ, et al. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *American Journal of Human Genetics*. 2000;67(2):444–61.
116. Aguiar KM, Danylo T, Colares S, Aparecido De Sousa M, Alessandra X, Ericsson R, et al. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à hemocromatose hereditária. 2014;27(1):2175–7925.
117. Beutler E. Hemochromatosis Population Screening. *Genetic Testing* [Internet]. 2000 Jun 19;4(2):95–6. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/10906570050114768>
118. Winters AC, Tremblay D, Arinsburg S, Mascarenhas J, Schiano TD. Reassessing the safety concerns of utilizing blood donations from patients with hemochromatosis. *Hepatology* [Internet]. 2018 Mar;67(3):1150–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29521>
119. Bonini-Domingos CR. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE: o que conhecemos na população brasileira? - Iron increases, hereditary hemochromatosis and HFE gene disorders: what do we know of the Brazilian population?: [editorial]. *Rev bras hematol hemoter* [Internet]. 2007;29(4):341–2. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000400003
120. Conry-Cantilena C. Phlebotomy, blood donation, and hereditary hemochromatosis. *Transfusion Medicine Reviews*. 2001;15(2):136–43.
121. Haddad A, Bou Assi T, Baz E, Samaha H, Hachem B, Feghali R, et al. Blood donations mode: Assessment of the Lebanese model. *Transfusion Clinique et Biologique* [Internet]. 2019;26(4):341–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2019.02.009>
122. Brittenham GM, Klein HG, Kushner JP, Ajioka RS. Preserving the national blood supply. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2001;422–32.
123. Harrison, J. F. Automated red cell collection - quality and value. *Transfusion Medicine*. 2006; 16 (3): 155-164.
124. Delage G, Grégoire Y, Lebrun A. Double red blood cell donors with increased ferritin levels: a descriptive study. 2015; 55 (12):2842-2846.

125. BRASIL. Portaria de consolidação Ministério da Saúde/ Gabinete do Ministro nº 5 de 25 de setembro de 2017.
126. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Rombout-Sestrienkova E, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJCGM. Red cell concentrates of hemochromatosis patients comply with the storage guidelines for transfusion purposes. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2008 Mar;48(3):436–41. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2007.01547.x>
127. Richardson, K J, McNamee, A P, Simmonds, M J. Hemochromatosis alters the sensitivity of red blood cells to mechanical stress. *Transfusion*. 2020, 60 (12): 2982-2990.
127. Kozlova, E. et al. The Toxic Influence of Excess Free Iron on Red Blood Cells in the Biophysical Experiment: An in Vitro Study. *Journal of Toxicology*. 2022; 1-16.
129. Hadjesfandiari N, Khorshidfar M, Devine D v. Current understanding of the relationship between blood donor variability and blood component quality. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8).
130. Ganz T. Iron and infection. *International Journal of Hematology* [Internet]. 2018 Jan 16;107(1):7–15. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-017-2366-2>
131. Schmidt SM. The role of iron in viral infections [Internet]. 2020 Oct 22;(1):680–6. Disponível em: <https://www.chesu.ru/documents?p=d143801939450c0d>
132. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* [Internet]. 2012;1823(9):1434–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.01.014>
133. Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sanguinis* [Internet]. 2004 Apr;86(3):157–63. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0042-9007.2004.00410.x>
134. Sanchez AM. Prevalence, Donation Practices, and Risk Assessment of Blood Donors With Hemochromatosis. *JAMA* [Internet]. 2001 Sep 26;286(12):1475. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.286.12.1475>
135. Levstik M, Adams P. Eligibility and Exclusion of Hemochromatosis Patients as Voluntary Blood Donors. *Canadian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 1998;12(1):61–3. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/cjgh/1998/590428/abs/>

2. APÊNDICE 2- Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS
JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

REVISOR: _____

DATA: ____/____/____

TÍTULO

AUTOR. ANO

	SIM	NÃO	NÃO CLARO
6 O quadro de amostra foi apropriado para abordar a população alvo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Os participantes do estudo foram amostrados de forma adequada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 O tamanho da amostra foi adequado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Os participantes do estudo e as condições foram descritas detalhadamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 A análise dos dados foi realizada com cobertura suficiente da amostra identificada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Foram usados métodos válidos para identificação da doença?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 A condição foi medida de maneira padronizada e confiável para todos os participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 A análise estatística foi apropriada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 A taxa de resposta foi adequada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OBS:

3. APÊNDICE 3- Características dos estudos excluídos (continua).

RESUMO DOS TRABALHOS EXCLUÍDOS			
TRABALHO	OBJETIVO	MÉTODO	MOTIVO DE EXCLUSÃO
Bittencourt et al. (65)	Determinar a frequência das mutações HFE, TFR2 e SCL40A1 em brasileiros com o fenótipo clássico de HH.	Realizada a análise das mutações e exames bioquímicos em 19 pacientes do sexo masculino com diagnóstico confirmado de HH.	Tipo de população
Bittencourt et al. (78)	Avaliar as frequências dos antígenos HLA-A e das mutações C282Y e H63D do gene <i>HFE</i> em pacientes com HH.	Realizada a análise da frequência dos polimorfismos <i>HFE</i> de 15 pacientes com diagnóstico de HH.	Tipo de população
Cançado et al. (67)	Determinar a prevalência de mutações C282Y, H63D e S65C no gene <i>HFE</i> e alelos HLA-A em pacientes com sobrecarga de ferro.	Realizada a medição de ferro, ferritina e investigação das mutações em 35 pacientes com sobrecarga de ferro.	Tipo de população
Cançado et al. (66)	Determinar a frequência das mutações C282Y, H63D e S65C do gene <i>HFE</i> em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro.	Realizada a análise dos polimorfismos <i>HFE</i> C282Y, H63D e S65C e exames bioquímicos do estado de ferro em 50 pacientes com sobrecarga de ferro.	Tipo de população
Oliveira, et al. (70)	Determinar a prevalência da mutação S65C em pacientes com suspeita de HH	Realizada a análise retrospectiva dos dados da investigação da mutação S65C em 633 suspeitos de HH.	Tipo de população
Santos, et al. (72)	Rastrear as mutações nos genes <i>HFE</i> , <i>HJV</i> , <i>HAMP</i> , <i>TFR2</i> e <i>SLC40A1</i>	Realizado o sequenciamento dos genes relacionados à HH em 51 pacientes com sobrecarga primária de ferro.	Tipo de população
Evangelista, et al. (69)	Identificar HH- <i>HFE</i> em indivíduos com doença hepática e sobrecarga de ferro encaminhados ao centro de hepatologia.	Realizada a análise das mutações HFE em 108 indivíduos com doença hepática e sobrecarga de ferro.	Tipo de população
Martinelli, et al. (71)	Avaliar a prevalência de mutações <i>HFE</i> em pacientes com critérios para diagnóstico de HH	Realizada a análise retrospectiva de 72 prontuários de pacientes com sobrecarga de ferro documentada.	Tipo de população
Valadão, et al. (73)	Identificar os polimorfismos C282Y, H63D e S65C em pacientes com suspeita de sobrecarga de ferro	Realizada a investigação das mutações em 12 pacientes com evidência laboratorial de sobrecarga de ferro.	Tipo de população

APÊNDICE 3- Características dos estudos excluídos (conclusão).

RESUMO DOS TRABALHOS EXCLUÍDOS			
TRABALHO	OBJETIVO	MÉTODO	MOTIVO DE EXCLUSÃO
Zílio, et al. (74)	Descrever o perfil dos pacientes submetidos à sangria terapêutica.	Realizada a análise retrospectiva de 113 prontuários de pacientes de sangria terapêutica (diagnóstico, exames, pesquisa das mutações HFE).	Tipo de população
Herkenhoff, et al. (75)	Avaliar a presença das mutações C282Y e H63D nas populações do sul e sudeste do Brasil.	Realizada a análise retrospectiva dos dados secundários de 90 indivíduos com suspeita clínica de HH.	Tipo de população
Ferreira, et al. (68)	Determinar a prevalência de mutações C282Y e H63D em indivíduos com suspeita clínica de HH.	Realizada a análise retrospectiva de dados de 1.955 amostras de suspeitos de HH	Tipo de população
Assis, et al. (79)	Correlacionar os achados da RM T2* com as mutações C282Y, H63D e S65C em pacientes com sobrecarga de ferro.	Realizada a análise do registro em prontuário médico de 159 pacientes com perfil de sobrecarga de ferro.	Tipo de população
Castilho, et al. (76)	Associar os polimorfismos do gene <i>HFE</i> com os marcadores bioquímicos e hematológicos de indivíduos suspeitos de HH.	Realizada a análise retrospectiva de 272 prontuários de pacientes encaminhados ao laboratório para investigação genética e bioquímica de HH	Tipo de população
Campos, et al. (77)	Identificar associações de sítios polimórficos <i>HFE</i> em pacientes com HH, pacientes com sobrecarga de ferro adquirida e controles saudáveis.	Realizado o sequenciamento dos exons 2 a 5 do gene <i>HFE</i> em 14 pacientes com HH, 130 pacientes com HCV, 60 pacientes com hepatocarcinoma e 100 doadores saudáveis.	Tipo de população
Agostinho, et al. (80)	Avaliar os polimorfismos C282Y e H63D em quatro etnias da população brasileira.	Realizada a análise da frequência alélica das mutações HFE em 71 caucasianos, 85 afrodescendentes, 91 ameríndios e 75 índios Parakanã.	Não foi possível estimar a frequência genotípica das mutações HFE
Pereira et al. (81)	Determinar a frequência C282Y e H63D em doadores de sangue divididos em 3 grupos étnicos.	Análise da frequência alélica, genotípica e haplotípica de 395 doadores de sangue.	Não foi possível estimar a frequência genotípica das mutações HFE

4. ANEXO 1- Recomendações para protocolo de revisão sistemática Prisma-p

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		

Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

5. ANEXO 2- Dispensa de submissão de projeto para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa.



Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 08 de maio de 2019.

Of. CEP/PRP/Nº 027/2019

Lauren Aparecida Rodrigues Ono
Pesquisadora Responsável

REF.: DISPENSA DE APRESENTAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA PARA AVALIAÇÃO DO SISTEMA CEP-CONEP.

Prezada Senhora,

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado "Revisão sistemática sobre a prevalência de hemocromatose hereditária no Brasil e o debate sobre sua inclusão na doação de sangue", para fins de dissertação de mestrado no Programa de Pós-graduação Mestrado Profissional em Hemoterapia, da pesquisadora supracitada e sob a orientação da Prof.^a Dra. Simone Cristina Olenscki Gilli, trata-se de um estudo que busca realizar uma revisão sistemática da literatura abordando a prevalência de hemocromatose hereditária na população brasileira e mundial para fundamentar políticas de inclusão de portadores de hemocromatose hereditária como doadores de sangue no Brasil.

Deste modo, baseados no resumo encaminhado pela pesquisadora e anexado ao documento, o referido projeto de pesquisa não necessita tramitar pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos, tendo em vista que trata de revisão bibliográfica e não envolve seres humanos.

Atenciosamente,


Dra. Renata Maria dos Santos Celeghini
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNICAMP



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – UNICAMP
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

MESTRADO PROFISSIONAL EM HEMOTERAPIA

TÍTULO DO PROJETO: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A PREVALÊNCIA DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA NO BRASIL E O DEBATE SOBRE SUA INCLUSÃO NA DOAÇÃO DE SANGUE

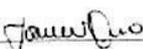
Aluna: Lauren Ap. R. Ono **RA:** 226134

Orientadora: Prof. Dra. Simone Cristina Olencki Gilli

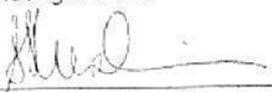
RESUMO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença caracterizada pelo excesso da absorção intestinal de ferro, que leva ao acúmulo e deposição gradativa do mesmo em diversos tecidos e órgãos, acometendo as articulações, fígado, baço, coração e órgãos endócrinos. Um dos pilares do tratamento é a depleção dos estoques de ferro através das flebotomias terapêuticas, que consistem na retirada e descarte de um volume pré-estabelecido de sangue do paciente. Nas últimas décadas houve aumento do interesse da utilização de bolsas de flebotomia terapêutica para transfusão de sangue, em decorrência da necessidade dos bancos de sangue em suprir os estoques de hemocomponentes. Além disso, pacientes com HH são reconhecidos como uma potencial fonte de doação de sangue devido à sua resistência à deficiência de ferro. No mundo, há uma grande variação nas políticas de doação de sangue para portadores de HH, contudo alguns países ainda resistem em aceitar esse tipo de doador devido às preocupações sobre segurança transfusional e ética. No Brasil, a legislação atual (Portaria de Consolidação n. 5 de 28 de Setembro de 2017) não aborda a doação de sangue para estes indivíduos e o sangue obtido na flebotomia terapêutica é descartado. O objetivo desse estudo é a realização de uma revisão sistemática da literatura abordando a prevalência de HH na população brasileira e mundial para fundamentar políticas de inclusão de portadores de HH como doadores de sangue no Brasil.

Campinas, 26 de abril de 2019.



Lauren Ap. Rodrigues Ono



Prof. Dra. Simone Cristina Olencki Gilli