UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS DE PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

GABRIELA MARCON DE BRITTO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HIPERFERRITINEMIA E ANÁLISE DO SUBDIAGNÓSTICO DE LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA

PASSO FUNDO/RS

2019

GABRIELA MARCON DE BRITTO

O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HIPERFERRITINEMIA E ANÁLISE DO SUBDIAGNÓSTICO DE LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação para obtenção do Bacharel em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani.

Co-orientador: Prof. Dr. Amauri Braga Simonetti

PASSO FUNDO/RS

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Britto, Gabriela Marcon de
Perfil epidemiológico de pacientes com hiperferritinemia e análise do subdiagnóstico de linfohistiocitose hemofagocítica / Gabriela Marcon de Britto. -- 2019.
58 f.

Orientador: Gustavo Olszancki Acrani.
Co-orientador: Amauri Braga Simonetti .
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina, Passo Fundo, RS , 2019.

1. Ferritinas. 2. Provisão e distribuição. 3. Perfil de saúde. 4. Insuficiência renal. 5. Distúrbios do metabolismo do ferro. I. Acrani, Gustavo Olszancki, orient. II. , Amauri Braga Simonetti, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

À minha mãe e meu pai que, invariavelmente, estão sempre ao meu lado.

Ao meu irmão, minha primeira e inevitável inspiração.

Ao Fernando, pelo infinito apoio.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital São Vicente de Paulo pela disponibilidade do serviço para realização do presente estudo, o qual não seria possível sem a participação de diversos profissionais da instituição.

À Universidade Federal da Fronteira Sul pela oportunidade e estímulo à pesquisa, atividade tão necessária para o desenvolvimento e melhora da qualidade de vida de uma população.

RESUMO

O estudo “perfil epidemiológico de pacientes com hiperferritinemia e análise do subdiagnóstico de linfohistiocitose hemofagocítica”, realizado pela aluna Gabriela Marcon de Britto, estudante de medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, sob a orientação do Profº Gustavo Olszanski Acrani e co-orientado do Profº Amauri Braga Simonetti, entre os anos de 2018 e 2019, que faz parte do Trabalho de Conclusão do Curso de graduação para a obtenção do título de bacharel em Medicina. Esse trabalho foi elaborado de acordo com o manual de normas para elaboração de trabalhos científicos da UFFS, e de acordo com o regulamento de trabalho de conclusão de curso do curso de medicina de Passo Fundo. O volume é composto por 4 capítulos: projeto de pesquisa desenvolvido durante o componente curricular de Pesquisa em Saúde, no primeiro semestre de 2018, visando esclarecer o delineamento do estudo, objetivos, hipóteses e metodologia utilizada para determinar novos resultados. O segundo capítulo é um relatório desenvolvido no segundo semestre de 2018, na disciplina do Trabalho de Conclusão do Curso I. O terceiro e quarto capítulo consistem em um artigo científico e considerações finais realizados no primeiro semestre de 2019 no componente curricular de Trabalho de Conclusão do Curso II.

Palavras-chave: ferritinas, provisão e distribuição, perfil de saúde, insuficiência renal, distúrbios do metabolismo do ferro.

ABSTRACT

The review “the hyperferritinemia patient’s epidemiologic profile and hemophagocytic lymphohistiocytosis underdiagnosis analysis”, accomplished by the medicine student Gabriela Marcon de Britto, from the Federal of Fronteira Sul University (UFFS), Passo Fundo campus, under the orientation of professor Gustavo Olszanski Acrani and Amauri Braga Simonetti, between de years of 2018 and 2019, which is a part of the work of conclusion of course to obtain the bachelor’s degree in medicine. This review was made according to the manual of norms for elaboration of scientific works from UFFS, and in agreement with the regulation of work of conclusion of course, outlined by the Passo Fundo medicine’s course. The volume is composed by four chapters: the research project developed during the Health Research’s curricular component, on the first semester of 2018, planning to clarify the study design, objectives, hypothesis and methodology used to determinate news results. The second chapter is a report developed on the second semester of 2018, in the Work of Conclusion of Course I curricular component. The third and fourth chapters consist in a scientific article and final considerations developed in the first semester of 2019 in the Work of Conclusion of Course II curricular component.
Keywords: ferritin, supply and distribution, health profile, chronic renal failure, iron metabolism disorders.

LISTA DE SIGLAS

SIRS	*Síndrome da reação inflamatória sistêmica*
HLH	*Linfohistiocitose hemofagocítica*
CID	*Código internacional de doenças*
MAS	*Síndrome de ativação macrofágica*
FHLH	*Linfohistiocitose hemofagocítica familiar*
SH	*Sociedade de Histiocitose*
EM	*Esclerose múltipla*
ES	*Esclerose sistêmica*
LES	*Lupus eritematoso sistêmico*
AR	*Artrite reumatóide*
PCR	*Proteína C reativa*
EBV	*Epstein-Barr vírus*
CMV	*Citomegalovírus*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12

2 DESENVOLVIMENTO 13

2.1. PROJETO DE PESQUISA 13

2.1.1 RESUMO 13

2.1.2. TEMA 14

2.1.3. PROBLEMA 14

2.1.4. HIPÓTESES 14

2.1.5. OBJETIVOS 14

2.1.6. JUSTIFICATIVA 16

2.1.7. REFERENCIAL TEÓRICO 17

2.1.8. METODOLOGIA 22

2.1.9. RECURSOS 27

2.1.10 CRONOGRAMA 27

2.1.11 APÊNDICES 32

3 RELATÓRIO DE PESQUISA 37

4 ARTIGO CIENTÍFICO 41

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 55

6 REFERÊNCIAS 56

7 APÊNDICES 57

8 ANEXOS 58

1. INTRODUÇÃO

Nas internações hospitalares, além da importância de determinar minuciosamente a história clínica e exame físico, os exames laboratoriais são uma ferramenta de extrema importância para o manejo das patologias, diagnóstico e tratamento precoce. O nível sérico de ferritina é um exame sérico de alta sensibilidade mas pequena especificidade, assim podendo alcançar valores importantes em diferentes patologias, especialmente oncológicas, auto imunes e hematológicas. Além disso, os altos níveis de ferritina estão correlacionados com gravidade em quadros clínicos infantis e adultos, como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a sepse, sendo um parâmetro em ascensão para o monitoramento dessas enfermidades.

Apesar de apontar como um marcador cada vez mais importante para a prática médica, a literatura carece de estudos que quantifiquem a prevalência de hiperferritinemia entre a população, carecendo também de uma relação da alteração com as patologias mais prevalentes que tem a hiperferritinemia como uma das alterações presentes e indicativas de gravidade.

Ainda, é possível que, analisando os pacientes com altos níveis de ferritina sérica, a porcentagem de subdiagnóstico de síndromes auto-imunes raras, como a Linfohistiocitose Hemofagocítica (HLH), seja maior do que comumente é esperado, já que surge na literatura novas evidências, ainda prematuras, de que muitos casos são confundidos com patologias frequentes como leucemia e sepse, além de que a leucemia e HLH compartilham tratamentos semelhantes, possibilitando que, apesar de um diagnóstico errôneo, o paciente apresente melhora. São essas semelhanças e a raridade da síndrome que fazem com que a HLH seja confundida com outros quadros patológicos ou simplesmente não diagnosticada.

Há uma necessidade de determinar, portanto, a prevalência de alterações no nível de ferritina sérica entre a população hospitalizada e quais são as doenças mais relacionadas com a hiperferritinemia, pois sabe-se que os níveis normais variam de 16 a 300ng/mL em homens e de 4 a 161ng/mL em mulheres, mas não há uma determinação de qual a prevalência da alteração. O presente estudo pretende suprir essa lacuna na comunidade científica.

Também a partir desses dados, será determinado o perfil epidemiológico dos pacientes com alteração da ferritina sérica, além de analisar um possível subdiagnóstico

da HLH, podendo-se alterar o desfecho de pacientes erroneamente manejados.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Resumo

O estudo é do tipo observacional, transversal, descritivo, analítico e consiste na determinação do perfil epidemiológico de pacientes com hiperferritinemia em um hospital geral de saúde de Passo Fundo/RS. Serão utilizados os resultados de exames de ferritina sérica de 765 pacientes internados no período de 1 de Janeiro de 2016 a 31 de Dezembro de 2017 que realizaram mais de 3 exames de ferritina, sendo considerado o exame com nível mais alto, verificando associação com patologias mais frequentes e o grau de morbidade e mortalidade relacionados a esses níveis. Serão analisados os dados existentes no banco do dados do sistema de gestão em saúde do hospital onde será realizado o estudo, no prontuário eletrônico do paciente. Os resultados serão relacionados com o Código Internacional de Doenças (CID) atribuído ao paciente, sexo, idade e desfecho do caso.

Será analisado naqueles casos sem confirmação diagnóstica ou naqueles com prognóstico ruim a possível presença de critérios diagnósticos para linfohistiocitose hemofagocítica, no intuito de pesquisar um possível subdiagnóstico da síndrome, recentemente encontrado em estudos pioneiros da literatura. Se o subdiagnóstico existir, novos horizontes para os estudos das doenças que elevam o nível de ferritina sérica surgirão. Se não existir, a demanda de uma avaliação do perfil de patologias mais frequentes que apresentam hiperferritinemia é necessário, já que o exame tem sido mais frequentemente utilizado e parece ser promissor no manejo clínico.

Em suma, será analisada a prevalência de hiperferritinemia entre a população hospitalar analisada, verificando a associação da alteração com o diagnóstico e prognóstico do paciente. Procura-se estabelecer também uma relação da prevalência da hiperferritinemia com maior gravidade do quadro clínico do paciente, fato que recentemente tem chamado atenção da comunidade científica.

2.1.2. Tema:

Determinação do perfil epidemiológico dos pacientes com hiperferritinemia, com

análise da prevalência de hiperferritinemia entre a população estudada e associação com morbimortalidade. Análise de possível subdiagnóstico de linfohistiocitose hemofagocítica.

2.1.3. Problema:

Qual a prevalência de hiperferritinemia entre os pacientes analisados? Qual o perfil epidemiológico dos pacientes que apresentam hiperferritinemia? Qual a média de ferritina sérica entre os grupos analisados? Quais são as patologias mais frequentes e o prognóstico entre os pacientes com hiperferritinemia? Qual a frequência de sepse e leucemia entre esses pacientes? Quantos desses pacientes possuem critérios diagnósticos para Linfohistiocitose Hemofagocítica, fazendo parte de um grupo de subdiagnóstico da síndrome?

2.1.4. Hipóteses

Acredita-se que existe uma prevalência importante de hiperferritinemia nos grupos analisados em enfermaria hospitalar, e que esse dado também forma um grupo com um perfil epidemiológico bem determinado, com patologias de frequência elevada relacionada à alteração. Pretende-se encontrar uma relação entre a alteração de hiperferritinemia e a gravidade dos quadros, se esses de fato formam um perfil epidemiológico. Ainda, acredita-se que exista entre a comunidade hospitalar com tal perfil um subdiagnóstico das histiocitoses, em especial a linfohistiocitose hemofagocítica.

2.1.5. Objetivos

2.1.5.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência de hiperferritinemia entre a população analisada e qual o perfil epidemiológico formado por esses pacientes.

2.1.5.2 Objetivos Específicos

1. Determinar qual a porcentagem de pacientes analisados que apresentam alteração nos níveis de ferritina sérica.

   Existe uma escassez de estudos que definam a prevalência de hiperferritinemia

entre a população, e acredita-se que essa prevalência seja importante e deve ser determinada.

2. Analisar, entre aqueles com alterações no exame, as patologias mais frequentes relacionadas com tal alteração.

   Além de alterada em uma parte importante da população, acredita-se que a ferritina elevada é fator diagnóstico e prognóstico para um grupo de patologias em que sua alteração é muito sensível. Como é pouco específica, pretende-se definir qual o grupo em que essa alteração sensível é chave para o processo diagnóstico do paciente.

3. Avaliar a correlação da hiperferritinemia com a presença, gravidade e fatalidade de patologias, como sepse e leucemia.

   Além de sensível, há um esboço literário que indica correlação da hiperferritinemia com gravidade em quadros em que está alterada. Pretende-se estudar essa relação.

4. Naqueles pacientes sem diagnóstico ou com quadro clínico duvidoso, avaliar se existe um subdiagnóstico de linfohitiocitose hemofagocítica.

   Estudos recentes, porém ainda escassos, sugerem que o subdiagnóstico das histiocitoses pode ser uma realidade em grandes centros médicos e o paciente acaba recebendo alta por um manejo “inadequado” mas eficiente, clinicamente dirigido para uma patologia mas que acaba tratando outra, a qual mimetiza muito bem quadros comuns como sepse e leucemia.

2.1.6. Justificativa

A ferritina sérica é um exame que sofre alterações em patologias que envolvem processos inflamatórios agudos, sendo essa um indicador de prognóstico grave em diversas doenças de grande importância clínica (ESPER et al, 2015). Seu uso vem aumentando gradualmente conforme sua função é mais difundida pelo meio médico, porém deve se considerar que é um marcador de alta sensibilidade, mas pouca especificidade. Assim sendo, ainda não existe na literatura muitos estudos determinando quais patologias mais frequentemente apresentam hiperferritinemia. Sabe-se que muitas enfermidades podem apresentar tal alteração, mas a quantificação dessa relação ainda é escassa e se torna cada vez mais necessária para a prática de medicina baseada em evidências.

A linfohistiocitose hemofagocítica é uma desordem rara, mas com sintomatologia clínica muito severa quando presente (NELSON et al, 2016), e ainda possui diversos aspectos de conhecimento obscuro. Um dos critérios diagnósticos da síndrome é a hiperferritinemia. Novos estudos indicam uma possível ocorrência de subdiagnóstico da HLH, já que a síndrome mimetiza quadros clínicos mais conhecidos e que também alteram a ferritina sérica, como a leucemia e a sepse. Portanto, existe uma demanda de análise em relação a esse subdiagnóstico.

2.1.7. Referencial teórico

Em internações hospitalares com quadros clínicos de situação grave, torna-se necessário o uso de parâmetros para se estabelecer o prognóstico do caso, seu monitoramento e possíveis melhorias. Os exames séricos são utéis pela sua facilidade e baixo custo, além de que, usualmente, os resultados são rápidos. Em uma simples coleta, diversos parâmetros fisiológicos podem ser analisados, como função renal, presença de anemias, disfunções hepáticas, processos infecciosos agudos, etc.

A ferritina sérica é um exame que pode ser requisitado pelo profissional da saúde, e seu uso tem aumentado com o passar do tempo e com a maior disponibilidade laboratorial para tal análise. A ferritina tem a função de armazenar o ferro e o disponibilizar para as mais diversas funções celulares, além de ter importante participação em processos inflamatórios e em patologias com caráter maligno (ESPER *et al*; 2015). A ferritina parece ter pontos discriminadores para avaliar a gravidade de quadros como a sepse, a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), doenças infecciosas e patologias malignas (MORAIS *et al*; 2011). Em pacientes com hepatopatias não relacionadas com agressão por abuso de álcool, como a cirrose, carcinoma hepático e fibrose, a hiperferritinemia tem sido relacionada com severidade dos quadros clínicos (BARROS *et al;* 2017). Os estudos sobre a relação de hiperferritinemia e gravidade de patologias ainda são recentes e timidamente abrem espaço tornar o parâmetro um grande aliado do monitoramento e terapêutica dessas patologias.

A sepse e a SIRS são patologias que causam importante reação inflamatória, podendo aumentar os níveis de ferritina. Não existe nenhum marcador específico que determine a presença efetiva de sepse no indivíduo, e o diagnóstico é guiado pela histórica clínica e nos exames físico e laboratoriais (STEVEN *et al;* 2017). Há muito tempo a sepse foi reconhecida como um quadro infeccioso com presença de SIRS, mas o Terceiro Consenso Internacional de Definições para Sepse e Choque Séptico – *Sepsis 3* – publicado em 2017, desconstruiu esse conceito. Foi proposto que a presença de SIRS na infecção significa não a classifica como sepse, mas sim uma resposta adaptativa do hospedeiro frente ao quadro infeccioso. Portanto, cai sobre o exame físico

e laboratorial maior responsabilidade no momento de investigação, e a ferritina pode ser uma boa aliada nesse processo.

A sepse é um quadro dramático para todos os setores da medicina. Desde 1994 procura-se entrar em um consenso em relação a parâmetros diagnósticos para a sepse, mas isso é muito difícil pois a epidemiologia da sepse varia entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Nos Estados Unidos, em estudo populacional retrospectivo mostrou que a ocorrência de sepse aumentou de 13 para 78 casos a cada 100,000 habitantes de 1998 a 2009 (WALKEY *et al*; 2013). A disponibilidade de exames de imagem e laboratoriais também é muito diferente entre a realidade do primeiro e segundo mundo. Portanto, deve-se buscar parâmetros palpáveis à saúde brasileira para tentar diagnosticar essa patologia o mais rápido possível.

A rapidez do diagnóstico da sepse é essencial e crítica para seu prognóstico. São sinais e sintomas comuns de pacientes com suspeita ou sepse documentada a leucocitose, febre, taquicardia e hipotensão, podendo também apresentar, em situações mais agravantes, sinais de choque e de disfunção de órgãos (LEVY, *et al;* 2003). Cada hora de atraso no início da antibioticoterapia do paciente aumenta a taxa de mortalidade do indivíduo. O manejo dos sinais vitais, a reposição volêmica, o controle laboratorial acompanhado de perto, o resultado da cultura microbiana para determinação da antibioticoterapia mais eficaz são pontos base para um tratamento com melhor prognóstico.

Quando acompanhada de hemofagocitose, a hiperferritinemia sugere algumas desordens inflamatórias sistêmicas de alta mortalidade. São elas a síndrome de ativação de macrofágica (MAS) e a linfohistiocitose hemofagocítica (HLH). (SCHULERT *et al;* 2018). Ambas patologias tem muitos sintomas em comum, mas a MAS tem comum relação com quadros de doenças reumáticas, artrite juvenil idiopática e doença de Still (SCHULERT *et al*; 2018).

A linfohistiocitose hemofagocítica (HLH) é uma desordem hiperinflamatória descontrolada e potencialmente fatal (MACHOWICZ *et al;* 2017) classificada como uma histiocitose relacionada à hiperativação de linfócitos CD8 na medula óssea, baço, fígado e/ou linfonodos (JAFFE; 1999). O desencadeamento da doença tem duas

diferentes etiologias. A origem pode ser primária de origem familiar (FHLH) ou secundária, podendo ser desencadeada por quadro infeccioso, doenças autoimunes ou malignidade. Apesar da rara ocorrência, tem alta taxa de mortalidade e pode ser confundida com a sepse (JOBIM *et al;* 2010).

A Sociedade de Histiocitose (SH) sugere oito critérios diagnósticos, que pode ser feito se pelo menos cinco desses estiverem presentes. São eles: febre, esplenomegalia, citopenias de duas ou mais linhagens de células sanguíneas, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado, diminuição ou ausência da atividade de células Natural Killer, hiperferritinemia (níveis de ferritina superiores á 500μg/L) e aumento dos níveis de CD25 solúveis. Outras manifestações de cunho imunológico podem estar presente nos mais diversos sistemas, mas não são critérios diagnósticos para o HLH (HORNE *et al;* 2017). Porém, qualquer sistema pode ser acometido. Achados ou eventos neurológicos, por exemplo, podem estar presentes e podem levantar a suspeita diagnóstica em casos de crianças com manifestações neurológicas sem fator desencadeante aparente (HORNE *et al*; 2017), como quadros convulsivos sem história prévia de convulsão.

A forma primária familiar da síndrome hemofagocítica tende a ocorrer nos primeiros quatro anos de vida do portador de tal alteração cromossômica (MACHOWICZ *et al*; 2017), que pode ser ligada ao cromossomo X ou autossômica recessiva (JOBIM *et al;* 2010) e nas quais, na maioria das vezes, evidencia-se defeitos nas células natural killer (JAFFE; 1999). A base genética e as mutações mais comuns nos genes PRF1, MUNC13-4, STX11, STXBP2, causando defeitos funcionais em linfócitos citotóxicos (BEHRMAN *et al*; 2016). Já a forma secundária, apesar de ter maior ocorrência entre crianças, pode se apresentar em qualquer faixa etária e geralmente tem correlação com infecções, especialmente virais (OTROCK *et al;*, 2015) bacteriano, fúngico ou por parasitas (BEHRMAN *et al*; 2016) sendo que diversos casos estãos associados com infecção por Epstein-Barr Virus e Citomegalovirus (JAFFE; 1999), doenças autoimunes ou neoplasias malignas (FERREIRA *et al*; 2014).

Ressalta-se a importância dos critérios diagnósticos sugeridos pela Sociedade de Histiocitose (SH) e anteriormente citados já que, na literatura referente à HLH, são, de fato, os mais ocorrentes nos casos já relatados. Em estudo realizado com

acompanhamento de sete casos (FERREIRA *et al*; 2014), todos apresentaram bicitopenia, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia, esplenomegalia e febre. Apesar de seis dos sete casos (87,5%) apresentarem hemofagocitose em fragmento tecidual de medula óssea, por diversas vezes a atividade hemofagocítica no tecido é baixa e por si só não indica o diagnóstico da HLH. No caso relatado, a tendência continua com a presença dos mesmos critérios presenciados nesse outro estudo. Portanto, os critérios devem ser de conhecimento do profissional e levados em conta no momento em que houver tal suspeita diagnóstica. A biópsia de medula óssea é preferível em relação aos outros órgãos linfóides (JAFFE; 1999) mas, mesmo assim, a ausência de hemofagocitose no tecido não descarta a possibilidade diagnóstica pois o exame histopatológico tende a demonstrar mais expressivamente as alterações em fases mais tardias da síndrome (KUCZKYNSKI *et al;* 1998).

O protocolo de tratamento da HLH-2004 proposto pela SH é que se inicie etoposídio, dexametasona e o imunossupressor CSA. Em alguns pacientes específicos se faz uso de prednisolona e metotrexate intratecal. Imunoglobulina intravenosa pode ser utilizada, assim como ciclosporina. Em parte do tratamento suportivo, inclui-se a correção de alterações de coagulação, reposição de eletrólitos, ventilação se necessário, antibiótico, antifúngicos e, em alguns casos, antivirais também tem efetividade (CRÉPUT *et al;* 2008). A quimioterapia e o transplante de medula óssea são opções importantes de tratamento, sendo muito semelhantes com o tratamento de patologias como a leucemia.

As doenças auto imunes, patologias hematológicas malignas e a linfohistiocitose hemofagocítica tem tratamentos semelhantes. O transplante de células tronco hematopoiéticas é opção terapêutica para essas patologias, podendo trazer melhora do quadro e evolução semelhante. Portanto, é possível que o diagnóstico seja feito erroneamente, e o subdiagnóstico da HLH seja uma realidade palpável. O paciente pode apresentar melhora do quadro de patologias mais recorrentes como a leucemia ou, se vier a óbito, tenha o desfecho erroneamente diagnosticado. O transplante já possui protocolos estabelecidos para patologias auto imunes como a esclerose múltipla (EM), esclerose sistêmica (ES), lupus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), citopenias auto-imunes e vasculites sistêmicas (VOLTARELLI *et al*; 2002).

A ferritina não pode ser utilizada isoladamente para realizar diagnósticos específicos, apesar de estar entre os critérios diagnósticos de um grupo de patologias. Em estudo realizado com pacientes hospitalizados e hiperferritinemia revelou que 14% possuíam critérios diagnósticos suficientes para confirmar o quadro de linfohistiocitose hemofagocítica (OTROCK *et al;* 2015), apesar de o diagnóstico e manejo não ter sido esse. Portanto, é possível que, analisando os pacientes com altos níveis de ferritina sérica, a porcentagem de subdiagnóstico de HLH seja relevante, evidenciando que a síndrome pode não ser tão rara quanto parece.

2.1.8. Metodologia

2.1.8.1. Tipo de estudo

Estudo quantitativo observacional do tipo transversal descritivo analítico.

2.1.8.2. Local e período de realização

O estudo será realizado no período de Agosto de 2018 a Junho de 2019, no Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo/RS.

2.1.8.3. População e amostragem

A população consiste em pacientes hospitalizados que realizaram exame de ferritina sérica durante o período de de 1 de Janeiro de 2016 a 31 de Dezembro de 2017 no Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo/RS. Um total de 9870 pacientes realizou o exame nesse período e, conforme informações coletadas em consulta com especialistas da área, a amostragem do estudo foi definida conforme a prevalência de hiperferritinemia observada em pacientes atendidos pelo serviço.

Serão analisados todos os pacientes que realizaram um número igual ou maior que três exames de ferritina sérica, compondo, portanto, uma população e 765 pacientes. Esses pacientes serão fichados e separados dois grupos conforme o sexo e, então, em três grupos, conforme as variáveis apresentadas por cada paciente avaliado. As variáveis estão posteriormente citadas no presente estudo.

Os pacientes são destinados para um dos três grupos conforme o nível de ferritina sérica encontrado em seu exame, sendo que, para aqueles pacientes que realizaram mais de um exame, será considerado aquele com o maior valor encontrado.

Critérios de inclusão: paciente internado nos anos de 2016/2017 no Hospital São Vicente de Paulo que tenha realizado o exame de ferritina sérica pelo menos três vezes no mesmo ano. Idade maior que 18 anos.

Critérios de exclusão: pacientes da enfermaria pediátrica, pacientes com o CID10 – Z00.8, também conhecido como “outros exames gerais”.

2.1.8.4. Variáveis e instrumentos de coleta de dados

Os dados serão coletados no sistema de gestão de saúde do Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo/RS. Esses serão transcritos em uma ficha individual para cada paciente (Apêndice B), que posteriormente serão analisadas e separadas em três grupos conforme descrito a seguir. Os valores de referência para divisão dos grupos foi baseado nos valores de referência determinados pelo laboratório que realizou todos os exames.

1) GRUPO 1: pacientes sem alteração de ferritina sérica.

Variáveis dependentes:

Mulheres com ferritina abaixo de:

- 283ng/mL para mulheres pré-menopausa
- 233ng/mL para mulheres pós-menopausa

Homens com ferritina abaixo de:

- de 18 a 30 anos até 323ng/mL
- mais de 31 anos até 294ng/mL

Variável independente:

Idade, sexo, CID, desfecho.

2) GRUPO 2: pacientes com alteração branda de ferritina sérica.

Variáveis dependentes:

Mulheres com ferritina maior que 284ng/mL se em pré-menopausa ou 234ng/mL se pós-menopausa até 999ng/mL.

Homens com ferritina maior que 324ng/mL se entre 18 a 30 anos e 295ng/mL se acima de 31 anos até 999ng/mL.

Variáveis independentes: Idade, sexo, CID, desfecho (óbito, alta), leucograma, hemograma, critérios diagnósticos da HLH: febre, esplenomegalia, citopenias de duas ou mais linhagens de células sanguíneas, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado, diminuição ou ausência da atividade de células Natural Killer e aumento dos níveis de CD25 solúveis.

3) GRUPO 3: paciente com alteração elevada de ferritina sérica.

Variáveis dependentes:

Pacientes com ferritina acima de 1000ng/mL.

Variáveis independentes: Idade, sexo, CID, desfecho (óbito, alta), leucograma, hemograma, critérios diagnósticos da HLH: febre, esplenomegalia, citopenias de duas ou mais linhagens de células sanguíneas, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado, diminuição ou ausência da atividade de células Natural Killer e aumento dos níveis de CD25 solúveis.

Instrumentos de coleta de dados: Será realizada a partir da base de dados do Prontuário Eletrônico do Paciente, disponível no sistema de gestão em saúde utilizado no Hospital São Vicente de Paulo. Os dados serão transcritos em ficha única (Apêndice B) por paciente e posteriormente classificado nos grupos conforme as variáveis citadas acima. Após isso, os grupos terão os dados compilados em tabelas para posterior análise e processamento de dados.

2.1.8.5. Logística e estudo piloto

A partir do sistema de gestão em saúde do Hospital São Vicente de Paulo, foi feita uma filtragem dos pacientes que realizaram o exame de ferritina sérica entre o período de 1 de Janeiro de 2016 até 31 de Dezembro de 2017, somando um total de 9870 pacientes. Desses, a partir do cálculo do número da amostra, será feita a seleção randômica da amostragem nos três grupos conforme o nível de ferritina sérica. No período de Agosto de 2018 a Dezembro de 2018, serão analisados 765 prontuários, uma vez por semana durante um período de 08 horas, durante 8 semanas. A coleta será realizada no Hospital São Vicente de Paulo. Serão analisados os níveis de ferritina do paciente que será destinado, conforme o resultado de suas variáveis, para um dos três grupos já citados. Será considerado o exame com o maior nível documentado, sexo, idade, CID e desfecho (alta, óbito) para todos os pacientes de todos os grupos. No grupo 2 e 3, separadamente, serão analisados e compilados dados referentes à leucograma, hemograma, critérios diagnósticos da HLH: febre, esplenomegalia, citopenias de duas ou mais linhagens de células sanguíneas, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado, diminuição ou ausência da atividade de células Natural Killer e aumento dos níveis de CD25 solúveis. Após a coleta de dados, serão feitas as análises estatísticas e posteriormente documentadas em

forma de artigo.

2.1.8.6. Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

Os dados serão coletados para uma ficha de transcrição e, posteriormente, os mesmos serão digitados duplamente em planilha eletrônica no software EpiData. Para as análises estatísticas, será utilizado o programa PSPP (distribuição livre), utilizando a distribuição de frequência absoluta e relativa das variáveis categóricas e teste de quiquadrado para associação das variáveis independentes com a dependente, considerando nível de significância estatística de 95%.

2.1.8.7. Aspectos éticos

O estudo será submetido ao comitê de pesquisa do hospital São Vicente de Paulo para obtenção do termo de ciência e concordância. Em seguida, o mesmo será submetido ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos (CEP) na UFFS.

Por trabalhar com uma grande amostra de pacientes de diferentes regiões, com dados de endereço e telefone desatualizados, com perda de acompanhamento e/ou outras questões que levem à perda de contato com o paciente, o estudo consta com um pedido de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas, conforme resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3.c., Os riscos envolvidos no trabalho consistem na possibilidade de exposição dos dados dos pacientes. Para minimizar esse risco, não serão utilizados nenhum dado de nome, endereço, cartão SUS, telefone, RG ou email presentes no prontuário do paciente, e sim só as variáveis que não colocam em risco a integridade ou a identificação do sujeito. Caso os riscos se concretizarem o estudo será interrompido. Em caso de riscos não previstos ocorrem acima do nível normal o estudo também será interrompido.

Os benefícios da pesquisa, conforme previso na Resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3 b, é de, primeiramente uma definição e análise do perfil de patologias mais frequentes relacionados aos altos níveis de ferritina. Trará benefícios de forma indireta pois acrescentará dados importantes na literatura científica, a qual é essencial para a Medicina Baseada em Evidências, que é altamente utilizada para tomada de decisão em situações críticas hospitalares. Assim, ao otimizar o manejo do paciente com maior segurança, a morbimortalidade dessa população poderá ser alterada de forma a diminuir a taxa de mortalidade e aumentar a qualidade de vida desse grupo de pacientes com tal alterações séricas, assim como aumentar o diagnóstico precoce de patologias potencialmente fatais em que o tempo é essencial para alcançar os melhores resultados e as menores comorbidades para/com o paciente.

Para minimizar riscos, conforme a resolução CNS Nº 466 de 2012, item IV.3 b, não serão utilizados nenhum dado que identifique o paciente de alguma forma. Também se fará uma análise de todo o grupo, sem individualizações de nenhum caso. Nenhuma informação passível de identificação será utilizada.

A devolutiva para os participantes não será direta, pois não existe um

acompanhamento de longo prazo com esses pacientes.

Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais, conforme resolução CNS Nº 466 de 2012 item XI.2.h.

2.1.9. Recursos

Os recursos serão de total responsabilidade da equipe de pesquisa.

Material	**Quantidade**	**Preço unitário**	**Preço total**
Notebook Dell Inspiron 13 5000	1	4099,00 reais	4099,00 reais
Folhas	500	0,04 reais	20 reais
Tinta para impressão	2 cartuchos	119 reais	238 reais
Canetas pretas	1 caixa	34,90 reais	34,90 reais
Microsoft Office 365 Home	1 sistema	299 reais	299 reais
			4690,9 reais

2.1.10. Cronograma

	Jul /18	**Ago /18**	**Set /18**	**Out/ 18**	**Nov /18**	**Dez/ 18**	**Jan/ 19**	**Fev/ 19**	**Mar /19**	**Abr /19**	**Mai /19**	**Jun/19**
Coleta de dados		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**					
Análise de dados								**X**	**X**			
Elaboração de artigo										**X**	**X**	
Apresentação à												**X**

banca												

2.1.11. Referências

AKIMA, M; SUMI, S.M. Neuropathology of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. **Human Pathology**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.161-168, fev. 1984.

BARROS, R.K et al. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.284-289, mar. 2017.

BEHRMAN R.E, et al. **NELSON: Tratado de Pediatria**. 18ª Edição. Elsevier. 2009.

CRÉPUT, C et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 7, p.1177-1187, 22 abr. 2008.

ESPER, R.C et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos atuales. **Revista de La Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva**, Cidade do México, v. 3, n. 29, p.157-166, jul. 2015.

FERREIRA, D.G.R et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series of a Brazilian institution. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.437-441, nov. 2014.

GUO, Y; BAI, Y; GU, L. Clinical features and prognostic factors of adult secondary hemophagocytic syndrome. **Wolters Kluwer Health**, [s.l.], v. 96, n. 22, p.1-4, jun. 2017.

HONIG, L. S. et al. Sensorimotor neuropathy in hemophagocytosis syndrome. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s.l.], v. 84, n. 4, p.316-320, out. 1991.

HORNE, A et al. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? **Current Treatment Options In Neurology**, v. 19, n. 1, p.3-3, jan. 2017.

JAFFE, D.M.B. The histiocytoses: Contemporary Classification of Histiocytic Disorders. **Diagnostic pediatric hematology**, v. 19, n. 1, p.1-21, mar. 1999.

JOBIM, M et al. Linfo-histiocitose hemofagocítica: tratamento com plasmaferese e gamaglobulina endovenosa. **Revista da AMRIGS**. V. 54, n.1, p.72-76, mar. 2010.

KUCZYNSKI, A.P et al. Síndrome hemofagocítica secundária. **Pediatria São Paulo**. v. 20, n. 2, p.142-145. 1998.

LEVY, M.M; et al. International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine**. V.31, p.12-50. 2003

MACHOWICZ, R; et al. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, v. 114, p.1-12, jun. 2017.

MORAIS, E.F.M et al. Ferritina como marcador de resposta inflamatória sistêmica em crianças criticamente doentes. In: **SEMINÁRIO INTERNO DE AVALIAÇÃO DA INICIAÇÃO CIENTÍFICA**, Porto Alegre, v.1, 2011.

OTROCK, Z.K. et al. Elevated serum ferritin is not specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Annals Of Hematology**, [s.l.], v. 96, n. 10, p.1667-1672, 31 jul. 2017.

SCHULERT, G.S; CANNA, S.W. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. **International Immunology**, v. 30, n. 5, p.195-203, 6 fev. 2018.

SIMPSON, S.Q et al. SIRS in the Time of Sepsis-3. **Chest**, [s.l.], v. 153, n. 1, p.34-38, jan. 2018.

VONTARELLI, J.C. Transplante de células tronco hematopoiéticas para doenças auto-imunes no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Ribeirão Preto, v. 24, n. 1, p.9-13, fev. 2002.

WALKEY, A.J; WIENER, R.S; LINDENAUER, P.K. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. **Critical Care Medicine**, Boston, v.41, p.14-50; 2013.

2.1.12.1 - Apêndice A – Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Esta pesquisa será desenvolvida por Gabriela Marcon de Britto, discente de graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, sob orientação dos professores Gustavo Olszanski Acrani e Amauri Braga Simonetti, docentes em Processos Biológicos na Universidade Federal da Fronteiral Sul, Campus de Passo Fundo.

O objetivo central do estudo, conforme consta na resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3.a, é determinar o perfil epidemiológico dos pacientes com hiperferritinemia no período de 1 Janeiro de 2016 a 31 de Dezembro de 2017 internados no Hospital São Vicente de Paulo, identificando quais as patologias mais frequentes e analisando a possibilidade do subdiagnóstico de Linfohistiocitose Hemofagocítica entre eles.

A importância da participação, conforme consta na resolução CNS Nº 466 de 2012 itens IV.3.a,d, e da utilização de tais informações se deve pela necessidade científica de determinação do perfil dessas patologias, sendo que o uso da ferritina sérica como parâmetro para gravidade de quadros clínicos está em ascensão. O critério de inclusão se dá pelos pacientes que possuem nível de ferritina acima de 500ug/dL.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas, conforme resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3.c e, pois não serão utilizados nenhum dado de nome, endereço, cartão SUS, telefone, RG ou email presentes no prontuário do paciente, e sim só as variáveis que não colocam em risco a integridade ou a identificação do sujeito.

Conforme resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3.a, os procedimentos utilizados na pesquisa serão as informações do prontuário eletrônico do paciente para criação de planilhas computadorizadas com os dados pertinentes para a pesquisa, que serão coletados no Hospital São Vicente de Paulo, onde estão todos os atendimentos que serão utilizados, e os dados usados serão: ferritina sérica, idade, sexo, CID, desfecho (alta, óbito).

Os benefícios da pesquisa, conforme previso na Resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3 b, é de, primeiramente uma definição e análise do perfil de patologias mais frequentes relacionados aos altos níveis de ferritina. Trará benefícios de forma indireta pois acrescentará dados importantes na literatura científica, a qual é essencial para a

Medicina Baseada em Evidências, que é altamente utilizada para tomada de decisão em situações críticas hospitalares.

Para minimizar riscos, conforme a resolução CNS Nº 466 de 2012, item IV.3 b, não serão utilizados nenhum dado que identifique o paciente de alguma forma. Também se fará uma análise de todo o grupo, sem individualizações de nenhum caso. Nenhuma informação passível de identificação será utilizada.

Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais, conforme resolução CNS Nº 466 de 2012 item XI.2.h.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012 - IV.8, solicito a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas justificativas de que a pesquisa é retrospectiva e utiliza prontuários, todos já feitos e armazenados em um mesmo local, além da inviabilidade de contatar um número muito grande de pacientes, muitos de outros municípios que não Passo Fundo, sendo que muitas já não fazem acompanhamento no local, mudaram de residência ou o número de telefone não é mais o mesmo.

Passo Fundo, Maio de 2018

_____

Assinatura do Pesquisador Responsável

2.1.12.2 – Apêndice B: Ficha de transcrição de dados única do paciente

Nº prontuário: _____ Sexo: FEM ( ) MASC ( ) Idade: _____		Nível ferritina: _____ Grupo: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) CID: DESFECHO:
Alterações hemograma: Hemácias: _____ Hemoglobina: _____ Hematócrito: _____ HCM : _____ CHCM: _____ VCM: _____ RDW: _____	Alterações leucograma: Leucócitos: _____ Bastonetes: _____ Segmentados: _____ Eosinófilos: _____ Basófilos: _____ Linfócitos: _____ Linfócitos reativos: _____ Monócitos:_____	PCR: _____ Outros/OBS:

2.1.12.3 – Apêndice C – Ficha de transcrição de dados II - Tabela para pacientes com possível subdiagnóstico de HLH

Documento baseado na ficha de investigação diagnóstica elaborada pela equipe do German HLH study center do setor de pediatria, hematologia e oncologia do Hospital Universitário de Hamburg-Eppendorf, na Alemanha, coordenado pela professora doutora Gritta Janka.

Dados clínicos:
Doença subjacente:
Uso de imunossupressor durante a punção venosa: □ sim □ não
Início de terapia imunossupressiva:
Hemoglobina: ____/nL
Contagem de neutrófilos: _____/nL
Contagem de leucócitos: _____n/L
Contagem de plaquetas: _____n/L
Ferritina: _____ ng/mL
Fibrinogênio: _____ mg/dL □ não realizado
Triglicerídeos: _____mg/dL □ não realizado
PCR: _____mg/L □ não realizado
Fator infeccioso desencadeante _____ (ex: EBV, CMV)
Febre: □ sim □ não
Hepatoesplenomegalia: □ sim □ não
Hemofagocitose: □ sim □ não
Albinismo: □ sim □ não
Consanguinidade: □ sim □ não

2.1.12.4 – Apêndice D – Termo de compromisso para uso de dados em arquivo

Título da pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HIPERFERRITINEMIA E ANÁLISE DO SUBDIAGNÓSTICO DE LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA

Os pesquisadores do projeto acima indentificado assumem o compromisso de:

I. Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados.
II. Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão.
III. Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

Assinatura do Orientador

Assinatura do Co-orientador

Assinatura do Acadêmico

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.2. Desenvolvimento

O trabalho faz parte de uma ação de pesquisa incluída no projeto guarda-chuva "Perfil epidemiológico e de assistência de usuários na rede de saúde", institucionalizado na Universidade Federal da Fronteira Sul e com protocolo de coleta de dados aprovado pelo Comitê de Ética com parecer de número 2.752.284. Dessa forma, a coleta foi iniciada no mês de Outubro de 2018.

Para a formação de uma amostra, a equipe de tecnologia da informação realizou um levantamento de todos os pacientes que realizaram o exame de ferritina sérica nos anos de 2016 e 2017, formando um grupo com 19650 pacientes. Para o cálculo amostral, foi realizado um estudo piloto com 100 pacientes, selecionados de forma randômica. A partir da análise desse grupo, foi determinado que seriam usados todos os pacientes com 4 ou mais exames realizados em um ano, a fim de excluir pacientes não hospitalizados que realizaram apenas exames de rotina. Assim sendo, a amostra foi determinada em 765 pacientes.

A primeira coleta de dados foi realizada entre os dias 15 a 19 de outubro de 2018 nos computadores disponíveis na biblioteca do Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo/RS, durante períodos de 8h/dia, totalizando 40 horas de coleta de dados. Foram coletados os dados de 388 prontuários de pacientes hospitalizados entre os anos de 2016 e 2017. Desses, 235 preencheram os critérios de inclusão do estudo. As perdas são citadas posteriormente no presente relatório. Os pacientes com três exames foram excluídos do estudos, pois percebeu-se durante a coleta que sua inclusão não mudaria de forma significativa o desfecho.

A análise do diagnóstico de HLH não foi possível por diversos motivos. A amostra de crianças atendidas no período de dois anos não foi suficiente para realizar a análise proposta. Além disso, não haviam exames suficientes para determinar o diagnóstico de HLH.

Porém, percebeu-se na coleta uma alta incidência de hiperferritinemia em pacientes com insuficiência renal em estágio final. Decidiu-se, portanto, realizar uma análise sobre esse grupo em específico. Foram coletados novos dados e foi analisada a correlação do nível de ferritina dos pacientes com desfechos relacionados com a doença renal crônica em questão.

Uma segunda coleta foi realizada entre os dis 15 a 28 de Março de 2019, nos computadores disponíveis na biblioteca do Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo/RS, durante períodos de 4h/dia, durante 14 dias, por quatro voluntários, totalizando 56 horas de coletas de dados. Foram incluídos pacientes com insuficiência renal crônica estágio 5 (agrupados pelo critério CID N18.0), totalizando 214 prontuários.

A análise dos dados foi realizada com os softwares Excel e PSPP distribuição livre. O artigo foi escrito no primeiro semestre de 2019 e apresentado no dia 13 de Junho de 2019, na Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo.

2.2.2.3. Logística da coleta de dados

Foram coletados os seguintes dados de cada paciente: número de prontuário, sexo, idade, código internacional de doença (CID), nível de ferritina (de acordo com a época de hospitalização analisada).

Não foi possível analisar o desfecho de cada paciente (alta hospitalar, dados de morbidade, óbito, continuidade de atendimento ambulatorial) por falha de preenchimento do prontuário.

Os pacientes foram divididos primeiramente em dois grupos conforme o sexo. Dentro desses dois grupos, foram definidos 3 novos grupos conforme o nível de ferritina apresentado pelo paciente. O grupo 1 é referente aos pacientes com nível de ferritina normal (valores de referência de normalidade variam conforme sexo e idade). O grupo 2 é referente aos pacientes com alteração nos níveis de ferritina abaixo de 1000ng/mL O grupo 3 é referente aos pacientes com níveis acima de 1000ng/mL. Dentro do grupo do sexo feminino, o grupo 1 é dividido em dois subtipos conforme a

idade da paciente: pré e pós menopausa. No grupo do sexo masculino também há uma subdivisão conforme a idade.

- Mulheres com ferritina abaixo de:
    - 283ng/mL para mulheres pré-menopausa (menos de 55 anos)
    - 233ng/mL para mulheres pós-menopausa (mais de 55 anos)
- Homens com ferritina abaixo de:
    - de 18 a 30 anos até 323ng/mL
    - mais de 31 anos até 294ng/mL

Na segunda coleta, foram analisados 188 prontuários selecionados do primeiro grupo de coleta, sendo o critério de inclusão o CID N18.0 (insuficiência renal crônica estágio 5). Desses, foram coletados os seguintes dados:

- Idade
- Sexo
- 4 medições de ferritina sérica, em ordem cronológica, dos anos de 2016 e/ou 2017
- 4 medições de PCR, em ordem cronológica, correspondentes as mesmas datas de coleta dos exames de ferritina
- 2 medições de creatinina sérica, com intervalo aproximado de um ano entre as duas.

2.2.2.4. Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado no primeiro semestre de 2018. Foi utilizada uma amostra de 100 pacientes a fim de determinar posteriormente o tamanho da amostra utilizada no estudo. A partir disso, foi determinada qual a ocorrência de hiperferritinemia entre os pacientes hospitalizados em hospital de alta complexidade do sul do Brasil durante o período de 2016 e 2017. Foi encontrada uma prevalência de hiperferritinemia em metade dos pacientes e, entre esses, a maior prevalência patológica foi insuficiência renal em estágio 5, ou seja, pacientes em hemodiálise.

De antemão, um viés foi identificado: pacientes que realizaram menos de três exames de ferritina sérica/ano, em sua grande maioria, não estavam hospitalizados, e os

resultados eram referentes a exames de rotina ambulatorial. Portanto, a partir do estudo piloto se determinou um novo critério de exclusão, ou seja, pacientes que realizaram três ou menos exames não foram admitidos no estudo.

Outro critério de exclusão foi determinado a partir do estudo piloto, referente a falhas procedimentais no prontuário. Prontuários incompletos ou pacientes com o CID-10 Z00 (exame geral e investigação de pessoas sem queixas ou diagnóstico relatado) e/ou Z00.8 (outros exames gerais) não são incluídos no estudo.

2.2.2.5. Período da coleta de dados

Primeira coleta de dados realizada nos dia 15 a 19 de outubro de 2018 na biblioteca do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo/RS.

A segunda coleta de dados foi realizada entre 15 a 28 de março de 2019, no mesmo local.

2.2.2.6. Perdas e recusas

Na primeira coleta, dos 388 prontuários analisados, 248 correspondem aos critérios de inclusão. Os demais foram excluídos por diversos motivos. São eles:

- 39 pacientes menores de 18 anos
- 76 pacientes não encontrados no sistema de dados
- 23 pacientes com CID Z00 ou Z00.8, sem outra forma de reconhecimento de qual a patologia associada a partir do prontuário.

Na segunda coleta, foram incluídos todos os pacientes da primeira coleta com o CID N18.0 (insuficiência renal crônica estágio 5), totalizando 235 prontuários. Desses, 214 correspondem aos critérios de inclusão. Os demais foram excluídos por falta dos dados no sistema.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

ARTIGO ORIGINAL

JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA

Perfil epidemiológico de pacientes hospitalizados com hiperferritinemia e análise da progressão de insuficiência renal crônica estágio 5 com a ferritina como parâmetro de controle.

Autores: Gabriela Marcon de Britto[1], Amauri Braga Simonetti[2], Gustavo Olszanski Acrani[2].

1: Estudante de medicina do sétimo semestre na UFFS, Campus Passo Fundo.

2: Farmacêutico, professor no curso de Medicina da UFFS, Campus Passo Fundo.

3: Biólogo, doutorado em biologia celular, molecular e bioagentes patogênicos e professor no curso de Medicina da UFFS, Campus Passo Fundo.

Resumo

Introdução: a ferritina é um marcador sérico com ampla utilidade no meio médico e comumente alterada em doenças crônicas. Sua diminuição usualmente significa deficiência de ferro, mas o aumento não necessariamente significa aumento das reservas de ferro. Atualmente, diversas patologias, como a insuficiência renal crônica, tem a hiperferritinemia relacionada com aumento da morbimortalidade. **Objetivo:** determinar o perfil epidemiológico entre pacientes que realizam controle da ferritina e os níveis de hiperferritinemia para cada patologia. Ainda, analisar se a ferritina e outros fatores clínicos e laboratoriais afetam a progressão e prognóstico da insuficiência renal crônica**.** **Métodos:** a partir de um estudo retrospectivo, transversal e analítico realizado com pacientes atendidos em serviço terciário na cidade de Passo Fundo/RS que realizaram pelo menos 4 exames de ferritina no período de 2016 e 2017, foram analisadas as variáveis idade, sexo e níveis de ferritina e sua relação com os desfechos creatinina elevada e proteína C elevada, além da determinação da prevalência das patologias encontradas entre eles. **Resultados:** a insuficiência renal crônica é a patologia mais

prevalente encontrada, presente em 73% dos pacientes. Distúrbios hematológicos e internações para condutas obstétricas são a segunda causa mais prevalente, cada uma com 5% de prevalência. Dentre os pacientes com insuficiência renal crônica, ser do sexo masculino e ter idade maior que 60 anos são fatores estatisticamente significativos para o desfecho creatinina elevada. Os níveis de ferritina não parecem influenciar nos desfechos creatinina e/ou proteína C reativa elevada. **Conclusão:** a insuficiência renal crônica é a patologia mais comum entre os pacientes analisados. Dentre esses, a ferritina não parece ter influência no aumento da creatinina em pacientes realizando hemodiálise ou diálise peritoneal. Também não tem relação com o aumento da proteína C reativa. O aumento da ferritina não parece estar correlacionado com aumento da perda de função renal, mas diversos estudos confirmam sua relação com o aumento da mortalidade em diversas patologias, entre elas, a insuficiência renal crônica em estágio dialítico. Apesar de não ter correlação com aumento da creatinina ou da proteína C reativa, estudos correlacionam a PCR elevada com maior mortalidade por doenças cardiovasculares.

Palavras chave: ferritinas, provisão e distribuição, perfil de saúde, insuficiência renal, distúrbios do metabolismo do ferro.

Abstract

Introduction: ferritin is a serum marker with lots of uses in medicine, and commonly is altered in diseases such as chronic renal failure. However, there are just a few studies about the epidemiologic profile of patients with ferritin alteration and its relation with poor hemodialysis outcomes**. Objective:** to determinate the epidemiologic profile of this population and which are the factors involved in chronic renal failure progression and prognostic**. Methods:** from a cross-sectional study realized with patients attended in a tertiary health service in the city of Passo Fundo/RS, Brazil, that performed at least four serum ferritin measures in the period of 2016 and 2017; the variables age, sex, ferritin levels and its relation with the outcomes elevated creatinine and elevated C-reactive protein were analyzed. Besides that, the determination of the most prevalent disease was determinate. **Results:** chronic renal failure is the most prevalent pathology founded, present in 73% of the patients. Hematologic disturbs and gynecologic/obstetric hospitalizations are de second most prevalent pathology, with 5% of prevalence each. Among patients with chronic renal failure, the male sex and being more than 60 years

are factors with statistical significance for the outcome elevated creatinine. Ferritin levels don't seem to influence the outcomes analyzed. **Conclusion:** Chronic renal failure is the most common pathology among patients analyzed. Among these, serum ferritin doesn't seem to have influence on the increase of creatinine in hemodialysis or intra peritoneal dialysis patients. Also, it doesn't have relation with the increase of C-reactive protein. Therefore, this serum marker doesn't have a big influence on the monitoring of morbidity and mortality due to the loss of residual renal function during hemodialysis.

Keywords: ferritins, provision and distribution, health profile, renal failure, disorders of iron metabolism.

Introdução

A ferritina é uma molécula com 24 subunidades e um core de ferro mineral[1], uma capa proteica e um núcleo composto por 2500 íons de ferro[2]. É divididas em duas grandes cadeias nomeadas por H (heavy) e L (light), sendo que a cadeia H é a que possui capacidade de se ligar com todos os tipos de tecido, enquanto apenas o fígado tem capacidade de conexão tanto com H, quanto L[2].

A ferritina é uma molécula presente em vertebrados capaz de armazenar ferro[3] e o transportar nos vasos sanguíneos. Comumente alterada em patologias crônicas, a ferritina pode estar abaixo dos níveis de referência considerados normais e, nessa situação, é um marcador específico de deficiência de ferro[4], ou seja, anemia ferropriva, situação para qual existem tratamento bem estabelecidos[5]. Apesar de ser muito utilizada como um marcador sensível para detecção da deficiência de ferro, a deficiência de micronutriente mais comum atualmente[6], a molécula de ferritina sérica contém pouco ou nenhum ferro[1]. Ela é um marcador do balanço entre a secreção de moléculas de ferritina pelos tecidos, por eventos como a síntese intracelular ou processos inflamatórios, e do clearance proteico realizado por macrófagos do sistema reticulo-endotelial do fígado, baço e medula óssea[7]. Seu níveis séricos variam conforme idade e sexo do paciente, sendo que, quanto maior a idade, menores os níveis tolerados como normais. Mulheres possuem valores de referência ainda menores que homens. Os

valores limítrofes variam conforme os laboratórios de análises clínicas, mas tais variações são mínimas.

Por estar associada com processos inflamatórios agudos e crônicos, a ferritina é um bom biomarcador sérico de eventos clínicos[3], podendo ser usada para acompanhamento da evolução de pacientes, especialmente daqueles com patologias crônicas. Doenças reumatológicas e auto-imunes frequentemente cursam com ferritina elevada, sendo que para algumas a hiperferritinemia faz parte dos critérios diagnósticos, como na doença de Still e na linfohistiocitose hemofagocítica[8].

A insuficiência renal crônica é uma patologia especialmente envolvida com alterações séricas da ferritina, e diversos estudos encontram uma correlação entre altos níveis de ferritina e um aumento da morbimortalidade de pacientes em hemodiálise. Em estudo realizado com cem mil pacientes dialíticos, todos apresentaram uma elevação da ferritina no período de cinco anos em que foram acompanhados[9]. Outro estudo mostra que a ferritina pode ser um marcador de mortalidade, especialmente por sua relação com estados de desnutrição e inflamação nos pacientes dialíticos[1].

Outros marcadores também apresentam estreita relação com a morbimortalidade em pacientes dialíticos. A proteína C reativa, marcador sérico que aumenta sensivelmente na presença de processos inflamatórios, está relacionada com uma maior mortalidade por doenças cardiovasculares nesse grupo de pacientes[10]. A creatinina também tem papel importante, pois traduz o grau de perda de função renal, utilizando cálculos de taxa de filtração glomerular a partir de métodos com acurácia e precisão adequadas, como a equação de Cockcroft-Gault ou a equação desenvolvida pelo estudo *Modification of diet in renal disease* (MDRD)[11] para quantificar tal perda. Não foram encontrados, porém, dados sobre uma possível relação entre os níveis de ferritina com o aumento da PCR e da creatinina.

O presente estudo tem por objetivo determinar o perfil epidemiológico dos pacientes que realizaram o exame da ferritina e a ocorrência e prevalência da hiperferritinemia entre eles. Ainda, procurou determinar a influência da ferritina elevada para os desfechos creatinina elevada e proteína C reativa elevada.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal e descritivo, conduzido com pacientes que realizaram o exame de ferritina sérica atendidos no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil, no período de 01 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017. A amostra, não probabilística, selecionada por conveniência foi composta por todos os pacientes, de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos. Do total de pacientes submetidos a exames de ferritina, foram selecionados apenas aqueles que haviam realizado o exame quatro vezes em um período de 12 meses, obtendo, desta forma somente dados de pacientes hospitalizados, excluindo, assim, os pacientes que realizaram apenas exames de rotina.

Os dados foram coletados a partir do sistema de prontuários eletrônicos do hospital (programa TASY), nos quais foi possível obter as variáveis idade, sexo, motivo de internação (através da análise do CID-10) e resultados dos exames de ferritina sérica, proteína C reativa (PCR) e creatinina.

Os resultados dos exames de ferritina sérica foram utilizados para dividir os pacientes em três grupos: pacientes com nível sérico de ferritina “normal”, “elevado” e “muito elevado”. Para dividir os pacientes nestes grupos, os valores de referência limites foram ajustados conforme idade e sexo do paciente, a saber: pacientes do sexo feminino com idade igual ou menor que 55 anos foram consideradas no grupo “normal” para nível de ferritina sérica abaixo de 323ng/mL, enquanto pacientes do sexo feminino com idade superior a 56 anos o nível foi considerado “normal” quando abaixo de 233ng/mL. Pacientes do sexo masculino com idade igual ou inferior a 30 anos foram considerados no grupo “normal” para nível de ferritina sérica abaixo de 323ng/mL; e para aqueles com idade superior a 30 anos o nível “normal” foi considerado para valores até 294ng/mL. Pacientes com níveis de ferritina sérica acima do limite considerado normal conforme idade e sexo citado anteriormente e até o valor de 1000ng/mL foram incluídos no grupo “elevada”. O terceiro e último grupo contempla os pacientes com níveis de ferritina acima de 1000ng/mL, denominado grupo com ferritina “muito elevada”. Todos os valores de referência utilizados foram baseados nos determinados pelo laboratório de análises bioquímica do hospital em que o estudo foi realizado. Foi

realizada uma mediana dos quatro valores de ferritina de cada paciente para determinar em qual grupo esse deveria ser incluído.

Em um segundo momento, os pacientes foram divididos de acordo com a patologia diagnosticada (motivo de internação) conforme a referência CID-10 apontada no prontuário. Em seguida, o grupo contendo a maior frequência de pacientes foi estudado, além de novos pacientes que foram incluídos no estudo, apesar de não fazerem parte da primeira amostra, por possuírem todos os critérios necessários para a análise.

Para tanto, além dos valores de ferritina mencionados anteriormente, foram avaliados os resultados de quatro exames de proteína C reativa (PCR) realizados durante o período de um ano, de forma cronológica e correspondentes quanto à data. Ainda, dois valores de exame de creatinina foram também coletados, com espaço temporal entre as coletas de, aproximadamente, um ano. Esse grupo também foi estratificado conforme idade, sexo e níveis de ferritina utilizando os mesmos critérios anteriormente citados. Quanto à creatinina, foram considerados como valores normais de referência aqueles com níveis séricos de até 1,2mg/dL, e níveis acima deste limite foram considerados valores elevados. Quanto à PCR, o valor limite para normalidade considerado foi de 8mg/L. Os valores de referência para creatinina e PCR foram determinados conforme os utilizados como padrão limítrofe do laboratório de análise do hospital em que o estudo foi realizado.

Os dados coletados do sistema de prontuários foram transcritos para planilha eletrônica por dupla digitação e, para análise de dados, foi utilizado o software PSPP (distribuição livre).

Foram analisadas a média e mediana da idade, distribuição da frequência da variável sexo, motivo de internação, ferritina, proteína C reativa e creatinina. Para cada paciente, realizou-se a média dos valores de creatinina e a mediana dos quatro valores de proteína C reativa, a fim de determinar a ocorrência de creatinina elevada e proteína C elevada no grupo a partir da mediana dos valores do grupo para cada variável.

A frequência relativa das variáveis foi analisada no PSPP e o teste de Quiquadrado de Pearson realizado para projeção da significância estatística da diferença

da distribuição de frequências das variáveis. Foram feitos cruzamentos das variáveis sexo, idade e nível de ferritina para os desfechos creatinina elevada e PCR elevada, utilizando-se um intervalo de confiança de 95%.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, respeitando a resolução CNS Nº 466 de 12/12/2012, sob parecer 2.752.284, de 03 de Julho 2018.

Resultados

Um total de 19.650 pacientes realizaram o exame de ferritina sérica no período de 01 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017. Deste montante, foram selecionados todos os pacientes que haviam realizado o exame quatro vezes em um período de 12 meses, excluindo, assim, os pacientes não hospitalizados que realizaram apenas exames de rotina. Desta forma, restaram 288 pacientes, os quais foram analisados de modo a excluir todos os menores de 18 anos, aqueles com preenchimento insuficiente do prontuário e ainda aqueles não encontrados no sistema de gestão em saúde utilizado. Finalmente, um grupo amostral de 234 pacientes foi analisado.

Em primeiro momento, analisou-se o perfil epidemiológico da população de 234 pacientes hospitalizados que realizaram pelo menos 4 exames de ferritina sérica. Desses, 56,5% eram homens e 43,4% mulheres. Dentre esses, constatou-se que 54% tiveram elevação da ferritina durante algum momento do período analisado. Dos pacientes com tal alteração, 51,5% eram homens e 48,5% mulheres.

Os níveis de ferritina sérica apresentado pelos pacientes foram divididos em três grupos, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1. Prevalência de hiperferritinemia em pacientes atendidos no Hospital São Vicente de Paulo. Passo Fundo/RS, 2016 e 2017 (n=234).

GRUPOS	Normal	Elevado	Muito elevado
Masculino	67 (28%)	45 (19,1%)	21 (8,9%)
Feminino	39 (16,5%)	46 (19,5%)	16 (6,8%)

Foi observada uma prevalência de 54,7% para hiperferritinemia nos pacientes atendidos no período analisado, sendo que, desses, 71% foram categorizados no grupo

de ferritina elevada, ou seja, até 1000ng/mL. Entre as mulheres, 61,3% apresentaram alteração e, entre homens, 49,6% (Tabela 1).

Em seguida foi realizado um levantamento das patologias mais prevalentes encontradas entre a população analisada. Na tabela 2 a seguir, estratifica-se os pacientes conforme grupo e sexo, relacionando com a patologia em vigência:

Tabela 2. Patologias mais prevalentes em pacientes atendidos no Hospital São Vicente de Paulo que realizaram quatro ou mais exames de ferritina. Passo Fundo/RS, 2016 e 2017 (n=234).

	Nível de Ferritina Sérica				
Patologia	**Normal**	**%**	**Alterada**	**%**	**TOTAL**
Insuficiência renal crônica estágio 5	77	44,1	96	55,8	173
Evento obstétrico	12	85,7	2	14,2	14
Transtornos hematológicos	3	23	10	76,9	13
Doenças inflamatórias intestinais	6	54,4	5	45,5	11
Outros	7	30,4	16	69,5	23
TOTAL	105	44,8	129	55,2	234

A insuficiência renal crônica estágio 5 foi a patologia mais prevalente, encontrada em 73% dos pacientes. Já o restante se divide em diversas patologias, sendo os transtornos hematológicos e os atendimentos por patologias ou intervenções ginecológicas-obstétricas a segunda causa mais prevalente, mas com frequência consideravelmente menor, totalizando 10% dos pacientes, sendo 5% representado por cada grupo citado. As doenças inflamatórias intestinais estiveram presentes em 3% do grupo. (Tabela 2)

Os demais pacientes apresentaram causas bastante distintas, algumas marcadas por nenhuma alteração nos exames de ferritina, outras sem nenhum paciente dentro dos valores de referências da normalidade para o exame.

Por exemplo, dentre as pacientes atendidas por motivos ginecológicos-obstétricos, apenas 15% apresentaram elevações da ferritina e, dentre essas, nenhuma

das alterações foi categorizada no grupo "muito elevada". Já nos pacientes com distúrbios hematológicos, 76% apresentam alterações da ferritina.

Dentre o grupo com insuficiência renal crônica, 55% apresentaram alterações na ferritina, sendo que 42% tiveram a ferritina elevada e 13% muito elevada. Quanto ao sexo, 68% são homens e 32% mulheres.

Para um grupo composto por 214 pacientes com registro do CID de insuficiência renal crônica estágio 5, novas análises estatísticas foram feitas correlacionando os exames de ferritina, a idade e o sexo com os níveis de creatinina e proteína C reativa apresentados por esses pacientes para verificar se existe correlação entre a hiperferritinemia e aumento da creatinina e PCR. Além disso, verificar se idade e sexo apresentam correlação com aumento desses exames. A creatinina dá um parâmetro importante quanto à perda de função renal, enquanto a PCR pode estar elevada na ocorrência de eventos inflamatórios e complicações da doença.

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa na distribuição da frequência de resultados de exames de creatinina alterada em relação ao sexo ($p<0,001$) e idade ($p<0,001$). Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa na distribuição da frequência de resultados de exames de creatinina alterada em relação ao nível de ferritina sérica do paciente ($p=0,096$) (Tabela 3).

Tabela 3. Relação das variáveis sexo, idade e ferritina com os níveis de creatinina dos pacientes atendidos no Hospital São Vicente de Paulo. Passo Fundo/RS, 2016 e 2017 (n=210).

	Creatinina < 1,2mg/dL		**Creatinina > 1,2mg/dL**		
Variáveis	**n**	**%**	**n**	**%**	**p***
Sexo					<0,001
Masculino	8	6,7	110	93,3	
Feminino	39	42,3	53	57,7	
Idade (anos completos)					<0,001
18-30	10	40	15	60	
31-59	25	31,6	54	68,4	
≥ 60	12	11,3	94	88,6	
Ferritina					0,096
Normal	26	28,5	65	71,4	
Elevada	13	15,1	73	84,8	
Muito elevada	8	24,2	25	75,5	

*Teste do qui-quadrado.

Um total de 77,6% do grupo analisado apresentou nível sérico de creatinina maior que 1,2mg/dL, sendo observada uma maior frequência de exames alterados em pacientes do sexo masculino (p < 0,001). O mesmo pode ser observado em relação a idade dos pacientes, sendo que, conforme aumenta, também aumenta a frequiencia de exames de creatinina anterados (p < 0,001). Em contrapartida, não foi observada nenhuma relação estatisticamente significativa na distribuição de frequências dos exames de creatinina alterada em relação aos diferentes níveis de ferritina sérica (p=0,096) (Tabela 3).

A mesma análise foi feita para o desfecho proteína C reativa elevada, conforme pode ser observado na tabela 4.

Tabela 4. Relação das variáveis sexo, idade e ferritina com o desfecho proteína C reativa alterada nos pacientes atendidos no Hospital São Vicente de Paulo. Passo Fundo/RS, 2016 e 2017 (n=164).

	PCR < 5mg/L		**PCR > 5mg/L**		
Variáveis	**n**	**%**	**n**	**%**	**p***
Sexo					0,17
Masculino	30	35,7	54	64,2	
Feminino	37	46,2	43	53,7	
Idade (anos completos)					0,39
18-30	11	55	9	45	
31-59	24	39,4	37	60,6	
≥ 60	32	38,5	51	61,4	
Ferritina					0,6
Normal	32	44,4	40	55,5	
Elevada	26	40	39	60	
Muito elevada	9	33,3	18	66,6	

*Teste do qui-quadrado.

Do grupo analisado, 164 pacientes possuíam exames de PCR e foram incluídos nessa análise.

Nenhuma diferença estatisticamente significativa na distribuição de frequências dos exames de PCR alterado (maior que 5mg/L) foi observada nos pacientes em relação a sexo (p=0,17), idade (p=0,39) e aos diferentes níveis de ferritina sérica (p=0,6) (Tabela 4).

Discussão

A ferritina está envolvida em diversas funções metabólicas, dentre as principais o metabolismo e a fixação do ferro, regulação da imunidade e papel mediador em processos inflamatórios e disfunções microcirculatórias[6]. Usualmente é mensurada no sangue, mas estudos recentes apontam a possível mensuração urinária em populações seletas em que a flebotomia é problemática e traz riscos deletérios[7].

A correlação da deficiência de ferro com baixos níveis de ferritina está bem determinada pela literatura e prática médica, porém o significado da hiperferritinemia ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que ela parece estar associada ao aumento da gravidade e morbimortalidade de diversas patologias. Em quadros inflamatórios agudos como a sepse e a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, os altos níveis de ferritina estão correlacionados exponencialmente com o aumento da morbimortalidade dos pacientes[6]. Em pacientes com doença hepatocelular, a hiperferritinemia está associada com aumento da agressão ao parênquima hepático, maior risco de fibrose hepática e a sobrecarga de ferro em doenças genéticas adquiridas[9]. Doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e síndrome antifosfolipídeo também são marcados pela hiperferritinemia[6]. Em patologias como a síndrome de ativação de macrófagos e doença de Still, a hiperferritinemia é um dos critérios diagnósticos[10], sendo a importância tanta que essas são juntamente classificadas como síndromes hiperferritinêmicas. A ferritina possui importante influência sobre desfechos inflamatórios crônicos em pulmão, coração, rins e pâncreas[6].

Quando se comparou os resultados analisados com outros estudos, encontrou-se que o perfil epidemiológico dos níveis séricos de ferritina em outras populações hospitalares analisadas em cidades do Rio Grande do Sul difere, em partes, do perfil encontrado no presente estudo. Em estudo realizado com pacientes hospitalizados das cidades gaúchas de Porto Alegre e Bento Gonçalves[12], a prevalência de ferritina elevada nos pacientes analisados foi de, respectivamente, 27% e 31,2% para cada cidade. Na população do presente estudo, realizado em Passo Fundo/RS, a prevalência de de ferritina elevada foi de 54,7%. Além disso, percebe-se uma semelhança nos índices de hiperferritinemia no sexo masculino entre ambos os estudos. No estudo citado, 54,1%

dos homens possuíam hiperferritinemia, enquanto no presente estudo, 49,6% apresentaram a mesma alteração. O mesmo não ocorre quando comparado a prevalência da ferritina alterada em mulheres. No estudo citado, apenas 23% das mulheres apresentam hiperferritinemia, enquanto no presente estudo 61,3% apresentaram alteração. No estudo em comparação, os pacientes foram incluídos mesmo realizando apenas um exame de ferritina. Já no presente estudo, foram incluídos apenas pacientes que realizaram quatro ou mais exames, o que pode justificar a diferença estatística entre ambos, já que pacientes que realizam quatro exames ou mais por ano possuem maior chance de estar fazendo controle de uma patologia que causa alterações hiperferritinêmicas.

Ainda, quando comparadas as patologias mais frequentemente encontradas em tal estudo com o que foi encontrado pelo presente estudo, percebe-se um padrão epidemiológico diferente. No presente estudo, a insuficiência renal crônica em estágio 5 foi a patologia mais comum, sendo encontrada em 67% dos pacientes, seguido de eventos obstétricos e transtornos hematológicos, ambos encontrados em 5% dos pacientes. Na população de Bento Gonçalves, as patologias mais frequentes foram as doenças reumáticas, encontradas em 31% dos pacientes. Ainda, nesse estudo, 57% dos pacientes não tiveram um diagnóstico estabelecido.

Ainda, das pacientes diagnosticadas como tendo um evento obstétrico (aborto retido, parto precipitado, entre outros), 85,7% não possuíam hiperferritinemia. Já entre pacientes com diagnóstico de transtornos hematológicos (leucemia, mieloma múltiplo), 76,9% possuíam hiperferritinemia. Isso significa que a hiperferritinemia, apesar de ter pequena especificidade, tem importância no processo diagnóstico de um paciente, podendo sugerir ou afastar grupos de patologias específicas.

No presente estudo, a insuficiência renal crônica em estágio 5 foi a patologia mais comumente encontrada, presente em 67% dos pacientes. Desses, 55% apresentavam níveis elevados de ferritina. Diversos estudos encontram correlação entre aumento dos níveis de ferritina com o aumento da mortalidade em pacientes dialíticos[11]. Os níveis de ferritina nesse grupo de pacientes não se comporta da mesma forma que em pessoas saudáveis. A perda sanguínea pelos contínuos procedimentos invasivos realizados, a imunodeficiência e as infecções bacterianas, as quais são muito comuns na

hemodiálise[5], fazem com que os níveis de ferritina se elevem consideravelmente. Ainda, a hiperferritinemia é frequente em pacientes em quadro de desnutrição e ingesta insuficiente de proteínas, condição que pode evoluir para a síndrome da desnutrição-inflamação-caquexia, aumentando a frequência e duração das hospitalizações, além de aumentar a mortalidade[11].

Apesar do envolvimento da ferritina em processos inflamatórios, no estudo não foi encontrada relevância estatística entre o aumento dos níveis de ferritina com a creatinina elevada ($p = 0,96$), presumindo que a alteração da ferritina não está relacionada diretamente com aumento da perda de função renal. Entretanto, ela está correlacionada com o aumento da morbidade quando relacionada com outros aspectos do paciente dialítico, os quais aceleram a perda da função renal residual, aumentando a mortalidade[14]. A frequência das variáveis independentes idade e sexo, porém, parecem ter uma distribuição estatisticamente diferente nos diferentes grupos de níveis de creatinina, sugerindo uma associação entre eles. O sexo masculino e idade maior que 60 anos estão correlacionados com aumento dos níveis de creatinina ($p<0,001$). Em estudos realizados em uma população hipertensa com insuficiência renal crônica, encontrou-se que a idade acima de 50 anos está correlacionada com diminuição da taxa de filtração glomerular[15], mas o sexo masculino não apresentou correlação com pior desfecho. Em outro estudo realizado, encontrou-se uma correlação linear negativa entre idade e menor qualidade de vida de pacientes dialíticos[16].

Outros marcadores séricos estão correlacionados com a morbimortalidade do grupo analisado. A proteína C reativa é um preditor de mortalidade por doença cardiovascular em pacientes dialíticos[5,11] e patologias cardíacas concomitantes à insuficência renal crônica são comuns[5]. No presente estudo, dos 164 pacientes que realizaram um controle da PCR, 59% apresentaram resultados elevados e, desses, 34% possuíam tanto níveis séricos de PCR quanto de ferritina elevados. No entanto, não parece existir uma relação estatisticamente significante entre o aumento da PCR devido ao aumento de ferritina, mas ambas as alterações, como fatores independentes, aumentam a morbimortalidade em pacientes dialíticos.

Conclusões

A ferritina sérica, apesar de não ter relação com o desfecho creatinina elevada e proteína C elevada, é um importante marcador de mortalidade para diversas patologias, especialmente a insuficiência renal crônica em estágio dialítico. Assim sendo, seu uso na prática clínica é de grande valor e sua importância cresce exponencialmente com os estudos que correlacionam hiperferritinemia com desfechos desfavoráveis.

É importante ressaltar que a falta de preenchimento adequado de prontuários e por funcionários desconhecidos, a impossibilidade de acompanhar os pacientes e a falta de conhecimento sobre a taxa de mortalidade da população estudada foram importantes limitações do estudo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Algumas limitações foram encontradas durante a realização do estudo. Algumas variáveis não foram analisadas por falha do preenchimento do prontuário, impossibilidade de realizar novos exames no grupo de pacientes, já que a amostra é expressiva e a maioria dos pacientes residem em cidades vizinhas a do hospital em que os atendimentos foram realizados. Além disso, não há controle sobre a forma com a qual o prontuário foi preenchido.

Nem todos os pacientes possuíam quatro exames de PCR e dois de creatinina, diminuindo a amostra para tais análises.

5. REFERÊNCIAS

1- Coyne D. Iron Indices: what do they really mean?. Int Soc of Nephrol (Missouri, USA). 2006;69:S4-S8.

2 - Esper RC, Pérez CP, Mendoza ADZ, Márquez JMM, Maldonado RN, Ayala CMM, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave: conceptos atuales. Rev Assoc Mex Med Crit y Ter Int (Mexico). 2015;29:157-166.

3 - Wanf D, Yu S, Zhang Y, Huand L, Luo R, Tang Y, et al. Caspse-11-GSDMD pathway is required for serum ferritin secretion in sepsis. Clin Immunol (Changsha). 2019;11:1-17

4 - Maharjan N, Bhandari S, Thapa B, Molnar J, Serrano A. 178 Significance of High Serum Ferritin Levels on Mortality in Patients on Maintenance Hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2011; 57(4):A1-A108.

5 – Rodríguez AMF, Casasús MCG, Labarta TM, Cabrera CD, Cascón LH, Borges PP, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. Am J Kidney Dis (Spain). 1999;34:508-513

6 – Bahr TM, Christensen RD, Ward DM, Meng F, Jackson LK, Doyle K, et al. Ferritin in serum and urine: a pilot study. Blood Cells, Mol and Dis (USA). 2019:76:59-62.

7 – Worwood JA, Lipschuz DA, Cook JD, Finch CA, Luxton AW, Walker WHC, et al. Serum Ferritin. The Lancet. 1979:533-534.

8- Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. Int Immunol (Japan). 2018;30(5):195-203.

9 - Kim T, Obi Y, Rhee CM, Streja E, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al. Longitudinal changes in serum ferritin in contemporary cohort of over 100,000 incident hemodialysis patients. Am J Kidney Dis (USA). 2016;65(4):A50.

10 – Zadeh KK, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum Ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;37(3):564-572.

11 – Brito T, Oliveira A, Silva A. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. Bra Jour Clin Anal (Brazil). 2016.

12 – Barros RK, Cotrim HP, Daltro CH, Oliveira YA. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Rev Assoc Med Bras (Brazil). 2017;63(3):284-289.

13 – Boeira L, Cunha GF. Estudo exploratório de pacientes com índices elevados de ferritina (hiperferritinemia) atendidos em serviços de saúde no município de Bento Gonçalves – RS. Rev Interdis Cien App. 2018;3(6):10-15.

14 - Kasper DL, et al. Harrison Medicina Interna, v.2. 16ª. Edição. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2006

15 - Esbrile MC, Farias CC, Santos VS, Silva RFS, Habberman F, Matsubara BB, et al. Preditores de insuficiência renal crônica em pacientes de centro de referência em hipertensão arterial. Rev Assoc Med Bras. 2009: 55(3):257-62.

16 – Santos PR. Relação do sexo e da idade com nível de qualidade de vida em renais crônicos hemodialisados. Rev Assoc Med Bras. 2005;52(5):356-9.

6. APÊNDICES

6.1 Normas da revista

O presente artigo será submetido para publicação no Jornal Brasileiro de Nefrologia. A revista exige que o artigo seja submetido conforme as seguintes normas, disponíveis em plataforme online.

Devem apresentar resultados inéditos da pesquisa, constituindo estudos completos que contenham todas as informações relevantes para que o leitor possa reproduzir o estudo ou avaliar seus resultados e conclusões. Eles são apresentados em uma das duas seções: pesquisa básica e pesquisa clínica.

Os manuscritos são classificados em seis disciplinas da Nefrologia: a) Lesão Renal Aguda; b) Doença Renal Crônica; c) diálise e terapias extracorpóreas; d) Epidemiologia e Nefrologia Clínica; e) Nefrologia Pediátrica; f) Transplante Renal.

O manuscrito deve conter:

- resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Discussão), com até 250 palavras;
- não mais do que 7 descritores;
- corpo do texto contendo as seções: introdução, métodos, resultados e discussão, com até 5.000 palavras;
- implicações clínicas e limitações do estudo devem ser destacadas;
- quando apropriado, a seção Métodos deve ser detalhada quanto ao desenho do estudo, localização, participantes, resultados clínicos de interesse e intervenção;
- não mais do que 40 referências.

7. ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil epidemiológico e de assistência de usuários da Rede de Saúde.
Pesquisador: Ivana Loraine Lindemann
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 85587916.2.0000.5564
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.752.284

Apresentação do Projeto:
Já apresentado no parecer nº 2.585.255.

Objetivo da Pesquisa:
Já apresentado no parecer nº 2.585.255.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Já apresentado no parecer nº 2.585.255.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
A pesquisadora responsável atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP e procedeu as modificações na PB.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
A pesquisadora responsável atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP e anexou os documentos faltantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
A pesquisadora atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP. Não há impedimentos éticos ao desenvolvimento do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:
Prezado (a) Pesquisador(a)
A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3° andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br