

A fisiopatologia da Hemocromatose Hereditária e seu impacto na cavidade oral: uma revisão integrativa

Henrique de Oliveira Vieira¹  | José Fabri Júnior²  | Lydia Silva Provinciali¹  | Victória Boëchat Feye¹  | Gisele Maria Campos Fabri¹ 

¹ Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Introdução: a Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva do gene HFE, caracterizada pelo aumento da absorção intestinal de ferro, levando a sua deposição lenta em vários órgãos, mais especificamente nos tecidos moles. Objetivo: o objetivo deste trabalho foi reunir e analisar as evidências científicas sobre a Hemocromatose Hereditária.

Metodologia: utilizando-se a base de dados PUBMED e o portal de periódicos CAPES, discutiu-se o metabolismo do ferro, epidemiologia, diagnóstico, terapêutica, manifestações clínicas sistêmicas e bucais dessa doença.

Resultados: essas manifestações ocorrem principalmente a partir dos 40 anos, depois do excesso de ferro se acumular progressivamente em diferentes órgãos, particularmente no fígado, coração e pâncreas. Manifestações bucais ocorrem através de lesões hiperpigmentadas e alterações no fluxo salivar, que podem ser detectadas pelo Cirurgião-Dentista.

Conclusão: a HH é uma condição genética muito comum e seu diagnóstico tardio pode provocar danos irreversíveis a órgãos e sistemas, inclusive na cavidade bucal, sendo importante que o Cirurgião-Dentista esteja atento as suas manifestações clínicas, de forma a contribuir para seu diagnóstico que, muitas vezes, só é estabelecido após o surgimento de complicações secundárias da doença.

Descritores: hemocromatose; proteína da hemocromatose; manifestações bucais.

Data recebimento: 2025-04-28

Data aceite: 2025-08-06

INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva causada por uma mutação C282Y no gene HFE, resultando em aumento da absorção de ferro no trato gastrointestinal. Esse acúmulo excessivo de ferro leva à deposição progressiva em órgãos, como fígado, com risco de toxicidade. A condição ocorre devido à expressão reduzida da hepcidina, que é a proteína reguladora do ferro. É importante salientar que, em excesso, o ferro pode ser tóxico e prejudicial^{1,2,3,4}.

Essa doença é a forma mais frequente de sobrecarga genética de ferro⁵. Além disso, é considerada uma das doenças genéticas mais comuns entre as pessoas de ascendência do

norte da Europa e mais comum em homens do que em mulheres⁶.

O prognóstico da hemocromatose é altamente favorável quando o diagnóstico ocorre antes que danos ao fígado e a outros órgãos sejam irreversíveis, permitindo uma melhor expectativa de vida. Por outro lado, quanto mais tarde for o diagnóstico, mais grave tende a ser o prognóstico. Por isso, a detecção precoce é fundamental para um tratamento eficaz e para a preservação da saúde a longo prazo^{4,7}.

A apresentação clínica clássica da HH está associada a mutações no gene HFE incluindo C282Y e / ou H63D. Embora a mutação seja hereditária e presente ao nascimento, a maioria dos indivíduos não desenvolve sinais e sintomas após anos de acumulação de ferro^{8,9}.

Autor para Correspondência:

Henrique de Oliveira Vieira

Servidão da Praia da 00. Barra da Lagoa – Florianópolis – SC. CEP 88061-240. TEL: (32) 999911795

E-mail: henriquevieira55@gmail.com

Se o distúrbio não for detectado e tratado precocemente, o ferro continua a acumular-se nos órgãos e tecidos¹⁰. São descritas diversas complicações, como distúrbios endócrinos (diabetes, hipogonadismo hipogonadotrófico, impotência), problemas cardíacos (arritmias e insuficiência cardíaca), doença articular (artrite destrutiva, afetando preferencialmente a segunda e terceira articulações metacarpofalângicas), fadiga, amenorreia e hiperpigmentação cutânea generalizada^{1,3,11,12}.

Manifestações cutâneas e mucosas têm sido descritas em formas clínicas altamente desenvolvidas⁵. No caso da cavidade bucal, a pigmentação oral é observada apenas em uma minoria de pacientes com HH¹², especialmente quando não há hiperpigmentação cutânea¹³.

Neste contexto, é importante avaliar e compreender as evidências científicas no processo de adoecimento da HH e seu impacto na cavidade bucal.

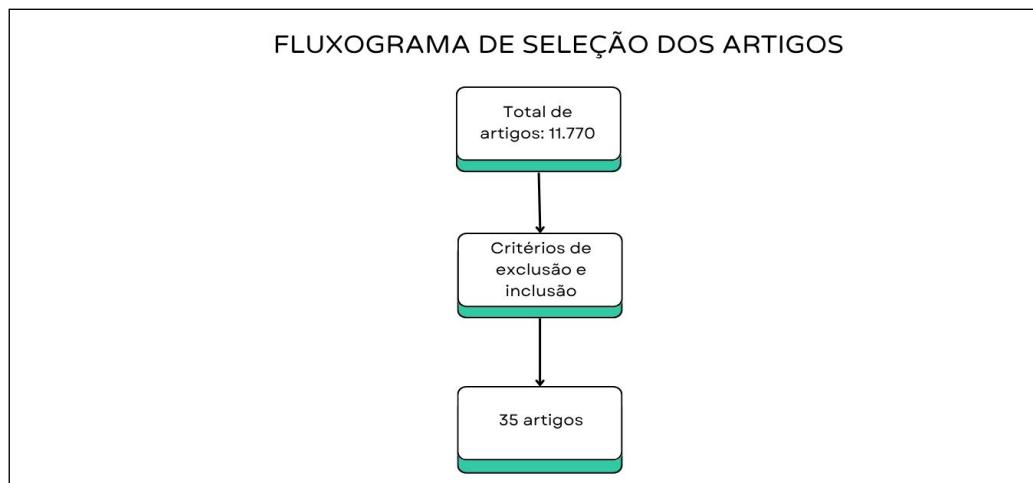
Este estudo de revisão integrativa tem como objetivo reunir e analisar as evidências científicas sobre a HH, com ênfase nas manifestações clínicas sistêmicas e bucais, bem como em aspectos cruciais como o metabolismo do ferro, diagnóstico e terapêutica. Nesse contexto, torna-se essencial avaliar e compreender os impactos da HH na cavidade bucal, além de examinar o processo de adoecimento associado a essa condição.

METODOLOGIA

Estratégia de busca

A busca por artigos científicos foi realizada nas bases de dados PUBMED e no Portal de Periódicos CAPES.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.



Nota: Representação do número total de artigos inicialmente identificados ($n = 11.770$), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e total de estudos selecionados para análise final ($n = 35$).

Os critérios de inclusão foram: artigos completos na íntegra, em inglês ou português, que abordassem as principais manifestações clínicas da HH, com ênfase nas manifestações bucais, diagnóstico, terapêutica e epidemiologia. Foram excluídos artigos que não tratavam especificamente de HH ou suas manifestações clínicas, artigos de opinião, resumos de conferências e com metodologias mal delineadas.

Seleção e análise de artigos

Após a busca, os artigos foram selecionados com base nos títulos e resumos a partir de um total de 11.770 artigos de 1972 até 2024. A seguir, uma leitura crítica dos artigos foi realizada, com o objetivo de identificar:

1. O entendimento atual sobre o metabolismo do ferro, incluindo os mecanismos que levam ao acúmulo excessivo de ferro nos órgãos;
2. As principais manifestações clínicas da HH, especialmente aquelas que afetam a cavidade bucal, como as lesões hiperpigmentadas e as alterações no fluxo salivar;
3. A abordagem terapêutica para o controle da doença e os impactos da HH na saúde bucal;
4. A importância do diagnóstico precoce, com foco nas estratégias que os cirurgiões-dentistas podem adotar para identificar sinais clínicos precoces da doença.

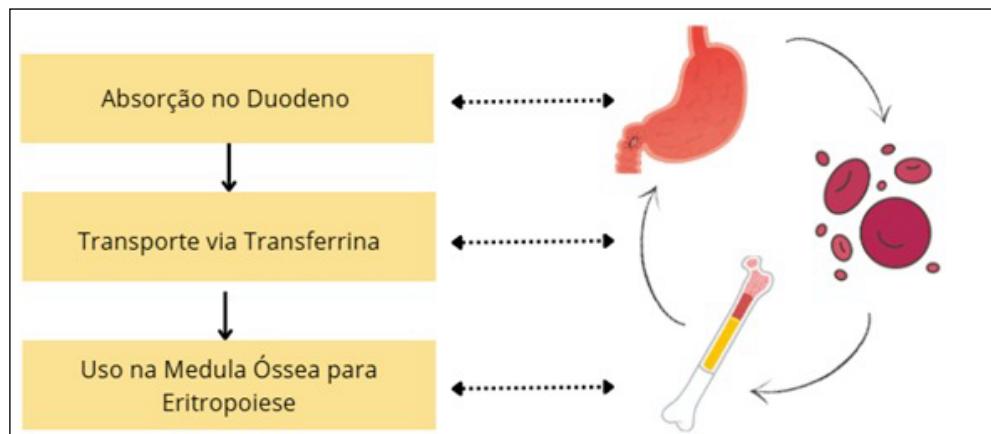
Os artigos foram cuidadosamente avaliados por dois revisores calibrados para extrair as evidências mais relevantes, possibilitando uma análise crítica e aprofundada dos temas relacionados à HH reduzindo para um total de 35 artigos selecionados para análise (Figura 1).

RESULTADOS

O ferro é um metal essencial, vital para funções como transporte de oxigênio e produção de hemácias¹⁴. Ele é absorvido

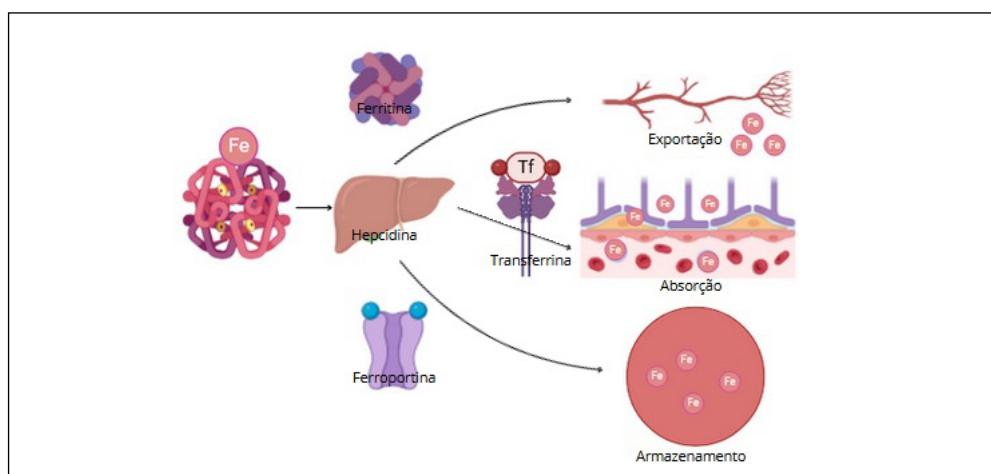
no intestino, transportado pela transferrina e armazenado em proteínas como ferritina (Figura 2)¹⁰. A hepcidina regula o metabolismo do ferro, controlando sua absorção, armazenamento e liberação (Figura 3)¹⁵.

Figura 2. Diagrama ilustrando o curso do ferro (Fe) no organismo.



Nota: O ferro é absorvido no duodeno e, em seguida, transportado na circulação sanguínea ligado à transferrina. Ele é utilizado em diversos processos fisiológicos, como na medula óssea para eritropoiese.
Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Figura 3. Regulação do metabolismo do ferro plasmático pela hepcidina.



Nota: a hepcidina regula o metabolismo do ferro plasmático através de três processos celulares principais: 1) a exportação de ferro via ferroportina, 2) a absorção do ferro pelo intestino via transferrina, e 3) o armazenamento do ferro nas células através da ferritina. A hepcidina atua como um regulador chave, modulando esses processos para manter o equilíbrio do ferro no organismo.
Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Na HH o excesso de ferro circulante, especialmente o não ligado à transferrina, causa danos celulares. Esse ferro livre é absorvido por hepatócitos, cardiomiócitos e células pancreáticas, produzindo radicais livres que danificam tecidos, resultando em fibrose e aumento do risco de carcinoma hepático^{16,17}. O ferro lável se apresenta como forma tóxica do ferro livre e é responsável pela toxicidade celular na doença¹⁷.

Já no caso da hemocromatose caracterizada pela sobrecarga de ferro no

organismo, pode ser hereditária (primária) ou adquirida (secundária). Descrita no século XIX, seu mecanismo principal — a absorção intestinal excessiva de ferro — foi elucidado nas décadas seguintes. A identificação do gene HFE em 1996 (mutações C282Y e H63D) confirmou sua origem genética, especialmente na forma hereditária tipo 1, responsável por 90–95% dos casos^{7,13}.

A hepcidina, principal reguladora do metabolismo do ferro, é deficiente ou ineficaz em várias formas de hemocromatose (tipos 1, 2, 3 e

4B), favorecendo o aumento do ferro plasmático. Na HH tipo 4^a, que é a forma mais clinicamente branda, ocorre a deficiência na exportação de ferro pelos macrófagos sem elevação do ferro plasmático¹⁷.

Destacam-se como fatores de risco para a hemocromatose a herança genética — especialmente entre indivíduos de origem europeia do Norte, como celtas e caucasianos —, o sexo masculino e a história familiar da doença^{13,18,19}. A condição é mais prevalente entre pessoas brancas e afeta predominantemente os homens, que apresentam uma taxa de sobrecarga de ferro até 24 vezes maior do que as mulheres²⁰. A manifestação clínica costuma ocorrer após os 40 anos nos homens e, nas mulheres, após a menopausa, sendo potencialmente acelerada por fatores como o consumo de álcool, infecção por hepatite C e dieta rica em ferro⁶. A hemocromatose secundária resulta de condições como transfusões repetidas, doenças hepáticas ou eritropoiese ineficaz, com sintomas que podem se sobrepor à forma hereditária^{21,22}.

Estudos indicam uma frequência variável, de 1,5 a 3 casos por 1.000 pessoas, podendo chegar a 1 caso por 200 a 400 indivíduos. Cerca de 10% dos caucasianos nos países ocidentais são portadores de mutações do gene *HFE*²³. A mutação C282Y, na forma homozigótica, representa 85–90% dos casos clínicos²⁴. Apesar disso, apenas 10% dos homozigotos para C282Y desenvolvem sintomas clínicos ou lesões em órgãos⁶. Em termos de hereditariedade, irmãos de indivíduos com HH têm 25% de chance de serem homozigotos, e filhos têm 5% de risco¹⁶.

Nos EUA, entre 1979 e 1997, a taxa de hospitalizações por hemocromatose foi de 2,3 por 100.000 pessoas, com aumento de mais de 60% entre os maiores de 60 anos²⁵. A hemocromatose e os distúrbios de sobrecarga de ferro são prevalentes globalmente, afetando milhões de pessoas²⁶.

As hemocromatoses são doenças graves, muitas vezes subdiagnosticadas devido à fase assintomática prolongada e sintomas inespecíficos¹⁷. O diagnóstico precoce deve ser baseado em dados clínicos, laboratoriais e de imagem. A dosagem de ferritina sérica (>300 ng/mL em homens, >200 ng/mL em mulheres) e a saturação da transferrina ($>50\%$) são os primeiros passos, considerando valores muito elevados indicativos de sobrecarga significativa^{18,27}.

Testes genéticos do gene *HFE* confirmam a hemocromatose tipo 1 na presença da mutação C282Y¹⁶. Exames de imagem, como a ressonância magnética, são

úteis para quantificação do ferro nos órgãos, especialmente no coração²⁸. A biópsia hepática, embora invasiva, pode ser necessária em casos específicos para avaliar o acúmulo de ferro e o grau de fibrose. Um diagnóstico preciso é essencial para a adesão ao tratamento e melhor prognóstico²⁹.

Como terapêutica, a flebotomia é o tratamento padrão, seguro, eficaz e de baixo custo para a HH, removendo glóbulos vermelhos ricos em ferro e estimulando o uso das reservas corporais para a produção de novos eritrócitos. Na fase de indução, realiza-se sangrias semanais até que a ferritina atinja cerca de 50 ng/mL, com hemoglobina acima de 11 g/dL. Em seguida, inicia-se a fase de manutenção, com flebotomias periódicas por tempo indefinido^{16,17}. A eritrocitaférese, embora mais cara e complexa, é uma alternativa eficaz para pacientes com dificuldades em manter a frequência das sangrias¹⁷.

Apesar da eficácia, a flebotomia pode causar efeitos adversos como fadiga, síncope e perda de apetite, afetando a adesão ao tratamento. Isso justifica a busca por alternativas menos invasivas, especialmente na fase de manutenção. Os inibidores da bomba de prótons, ao reduzirem a acidez gástrica e, consequentemente, a absorção de ferro, diminuem a necessidade de flebotomias em alguns pacientes²³. Em casos de sobrecarga de ferro com anemia, utiliza-se a quelação com fármacos como deferasirox, que pode substituir a flebotomia em determinadas situações^{16,29}.

Os cuidados com pacientes com HH são muitos, sendo que devem ser monitorados quanto às complicações como doença hepática, diabetes, cardiopatias e distúrbios endócrinos, com vacinação indicada contra hepatites A e B, influenza e pneumococo³⁰. Além disso, a dieta deve ser equilibrada, evitando suplementos com ferro e vitamina C, além de álcool e alimentos ricos em ferro. Estímulo à ingestão de proteínas, B12 e folato é recomendado para favorecer a eritropoiese induzida pela sangria¹⁶. O tratamento precoce é essencial para prevenir danos irreversíveis e reduzir a morbimortalidade.

De acordo com as manifestações clínicas, a HH pode ser assintomática ou apresentar sintomas variados, que surgem lentamente devido ao acúmulo progressivo de ferro nos tecidos. A gravidade clínica depende da mutação genética, fatores ambientais e características do hospedeiro^{4,10}. Na HH tipo 1, os sintomas aparecem após os 40 anos e incluem fadiga, dor articular, disfunção sexual, diabetes, pigmentação cutânea e cirrose. O tipo

2 é precoce, com início após a primeira década, e causa hipogonadismo, insuficiência cardíaca e alterações glicêmicas. Os tipos 3 e 4 são semelhantes ao tipo 1, mas o tipo 4 apresenta sobrecarga de ferro, principalmente nas células reticulocitárias e endoteliais¹⁶.

Pacientes sintomáticos podem apresentar doenças hepáticas inexplicáveis, diabetes tipo 2 com hepatomegalia, alterações cardíacas, disfunções sexuais e artropatias. Ademais, casos assintomáticos frequentemente são diagnosticados por rastreio familiar ou exames de rotina^{11,13,16}. Os sintomas iniciais são inespecíficos, como fadiga, perda de

peso, impotência e amenorreia. Em estágios avançados, surgem hiperpigmentação, cirrose, carcinoma hepatocelular e infecções por disfunção imune^{18,31}.

A cardiomiopatia por sobrecarga de ferro é comum, podendo evoluir de disfunção diastólica para cardiomiopatia dilatada^{26,32}. O diabetes afeta até 60% dos pacientes e decorre da deposição de ferro no fígado e pâncreas¹⁶. A hiperpigmentação ocorre em até 90% dos casos avançados, com coloração bronzeada causada por ferro e melanina (Figura 4)^{21,33}. Outras complicações frequentes são: a perda de libido, atrofia testicular e amenorreia^{13,16}.

Figura 4. Pigmentação em unhas de paciente com hemocromatose hereditária.



Fonte: paciente participante do projeto “Avaliação do impacto das intervenções odontológicas nos pacientes em Unidade de Terapia Intensiva”, aprovado pelo Comitê de Ética- CEPUFJF- no. 1.455.404 de responsabilidade do pesquisador Fabri Jr., José.

As artropatias, degenerativas e não inflamatórias, ocorrem em até 70% dos casos, podendo persistir mesmo após o controle da sobrecarga de ferro²⁹.

As manifestações bucais da HH, embora raras, oferecem pistas clínicas relevantes, especialmente em fases avançadas da doença. Tradicionalmente, lesões orais e alterações no fluxo salivar têm sido observadas em pacientes com depósitos elevados de ferro, hiperpigmentação cutânea e disfunção orgânica significativa, sobretudo hepática²².

A pigmentação oral, quando presente, é causada pelo depósito de hemossiderina, pigmento endógeno derivado do metabolismo do ferro, e resulta em coloração azul-acinzentada ou marrom da mucosa, especialmente no palato, mucosa jugal e gengiva. Apesar de ser uma característica reconhecida, trata-se de um achado incomum, relatado em cerca de 15% a 20% dos casos, sendo muitas vezes ausente mesmo em pacientes diagnosticados com HH^{12,34}.

Outro aspecto relevante é a disfunção das glândulas salivares, frequentemente manifestada como hipossalivação nos estágios iniciais da doença³⁵. Essa condição se apresenta com redução do volume e espessamento da saliva, gerando mucosa seca e atrófica, além de sintomas como disgeusia, disfagia, disartria e aumento do risco para diversas patologias orais, como ulcerações, cárie, gengivite, periodontite, candidíase e sialoadenite bacteriana³⁶. Tal comprometimento salivar pode, inclusive, se confundir clinicamente com a Síndrome de Sjögren, sendo o exame histopatológico com coloração por azul da Prússia um recurso útil para diagnóstico diferencial³⁵.

O caso clínico descrito por Frantzis et al. (1972)³³ exemplifica essa manifestação. Uma paciente inicialmente investigada por linfoma e disfunção hipofisária foi diagnosticada com HH após exame odontológico revelar melanose gengival e pigmentação azulada no palato, confirmadas por biópsia histológica positiva para ferro (Figura 5).

Figura 5. Manifestações bucais da Hemocromatose.

Nota: a seta preta aponta para pigmentação em lábios e língua. O círculo evidencia a pigmentação em mucosa jugal.

Fonte: paciente participante do projeto avaliação do impacto das intervenções odontológicas nos pacientes em Unidade de Terapia Intensiva, aprovado pelo Comitê de Ética- CEPUFJF- no. 1.455.404 de responsabilidade do pesquisador Fabri Jr., José

DISCUSSÃO

Nesta revisão, descrevemos os achados de estudos sobre o percurso do ferro no organismo. Compreender o metabolismo do ferro auxilia na compreensão do processo de adoecimento lento que ocorre na HH e pode estimular outras pesquisas na área, abrindo a perspectiva para novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. O Ferro desempenha uma função vital em atividades bioquímicas no corpo humano^{14,37,38} e seu metabolismo é através da hepcidina, hormônio produzido pelos hepatócitos, que orquestra três processos celulares principais: absorção, armazenamento e exportação de ferro. As vias de sinalização da hepcidina são compostas por uma variedade de proteínas, tais como transferrina, ferritina e ferroportina e suas atividades e expressões são bem coordenadas de forma interdependente¹⁰.

As evidências reunidas neste estudo destacam a relevância do diagnóstico precoce da HH, considerando que a avaliação da homeostase e da sobrecarga de ferro, por meio de diferentes abordagens diagnósticas, é fundamental para a conduta clínica e prevenção de complicações. A avaliação da ferritina sérica e da saturação de transferrina é o primeiro passo para identificar a causa da hiperferritinemia^{16,17,18}. Se esses testes forem consistentes com sobrecarga de ferro, confirmações adicionais não invasivas, como exames de imagem e análise histológica, são indicadas para confirmar o envolvimento dos órgãos pela sobrecarga²⁸.

Assim que o diagnóstico for estabelecido, o tratamento imediato deve ser iniciado^{17,29}. A flebotomia é o tratamento mais seguro, eficaz e econômico para a HH, sendo o procedimento chave no tratamento, porém com efeitos colaterais^{7,38}. A utilização de inibidores da bomba de prótons pode ser indicada e ajuda a manter o

nível de ferritina sérica²³. Uma dieta balanceada deve ser instituída, evitando-se os suplementos com vitamina C, porque aumentam a absorção intestinal de ferro. Alimentos com alto teor de ferro e bebidas que contenham álcool deve ser restringido, pois podem acelerar danos hepáticos. Deve ser encorajada uma dieta rica em proteínas, vitamina B12 e folato, pois acelera a eritropoiese que é intensificada com a sangria terapêutica¹⁶.

Os achados das pesquisas avaliadas demonstraram que pacientes que não recebem o tratamento precoce podem desenvolver complicações graves com sequelas irreversíveis. Como o principal local de armazenamento de ferro em excesso e síntese de hepcidina, o fígado é inequivocamente o órgão com maior impacto na fisiopatologia da hemocromatose, evoluindo para cirrose³⁹. Além do fígado, o coração pode ser afetado. O acúmulo progressivo de ferro está associado a disfunção diastólica em um estágio inicial e progride para cardiomiopatia dilatada em estágio final²⁶. O diabetes mellitus é um dos maiores distúrbios endócrinos associados à HH. Acredita-se que a sobrecarga de ferro no fígado leve a resistência à insulina e seu acúmulo nas células beta pancreáticas, resultando em danos celulares e diminuição da secreção de insulina¹⁶.

Nos estágios finais da doença a pigmentação da pele é observada, com dois pigmentos distintos de cor preto-azulada ou de chumbo o ferro, e na cor acastanhada nos tecidos envolvidos^{21,33}. Pode haver ainda perda da libido e atrofia testicular em homens e amenorreia em mulheres. Ademais, podem ocorrer artropatias degenerativas^{16,29}.

Além disso, são impactantes as alterações bucais nos pacientes com HH. A manifestação bucal mais impactante é a disfunção salivar³⁶. É fundamental a investigação de qualquer sinal e sintoma de hipossalivação, principalmente

pelos cirurgiões dentistas, pois a hipossalivação pode ser um marcador precoce da deposição de ferro²². Assim, uma criteriosa investigação da qualidade e quantidade da saliva pode auxiliar no diagnóstico precoce da HH e possibilitar o tratamento. O profissional deve se atentar para o aspecto da mucosa e para as queixas relacionadas à alteração salivar. Os estudos demonstraram que a mucosa bucal se torna seca e atrófica e os pacientes queixam-se de disgeusia, disfagia e disartria, progressivamente^{35,36}.

Atenta-se para o fato de que, além de possibilitar o diagnóstico precoce da HH, a avaliação quali/quantitativa da saliva possibilita desenvolver estratégias preventivas, reduzindo a incidência de outras doenças bucais. O risco de desenvolver ulcerações, cárie, gengivite, periodontite, candidíase e sialodenite bacteriana são elevados em pacientes com alterações salivares. Essas alterações causam importantes danos à homeostase bucal e para a qualidade de vida³⁶.

Apesar da relevância dos achados, este estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de uma revisão integrativa, não foi possível padronizar metodologicamente os estudos incluídos, os quais apresentaram heterogeneidade quanto ao delineamento, critérios diagnósticos, amostras e foco investigativo, o que pode limitar a comparabilidade dos resultados. Além disso, há escassez de publicações específicas sobre as manifestações bucais da HH, o que restringe a profundidade da análise sobre o papel do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce da doença. A revisão também se restringiu a artigos publicados em inglês e português e disponíveis nas bases PubMed e Portal CAPES, o que pode ter excluído evidências relevantes presentes em outras bases de dados ou em outros idiomas. Por fim, não foi realizada análise quantitativa dos dados, o que impede a mensuração da magnitude das associações entre a HH e suas manifestações clínicas sistêmicas e bucais, limitando o grau de generalização dos resultados.

Diante dessas limitações, sugere-se que pesquisas futuras adotem delineamentos observacionais ou experimentais com amostras clínicas bem caracterizadas, investigando de forma aprofundada as alterações salivares e pigmentação da mucosa bucal em pacientes com HH. Estudos longitudinais e multicêntricos também são recomendados para avaliar a progressão das manifestações bucais e sua possível utilização como marcadores precoces

da doença, contribuindo para estratégias diagnósticas mais integradas entre medicina e odontologia.

CONCLUSÃO

A HH é uma condição comum e potencialmente grave, cuja detecção precoce, com base na avaliação da ferritina e saturação da transferrina, é essencial para evitar danos irreversíveis. Além das manifestações sistêmicas clássicas, alterações salivares podem representar um sinal precoce relevante. Este estudo reforça a importância de uma abordagem integrada, que considere tanto os achados clínicos sistêmicos quanto os bucais no manejo da doença.

DESCRÍÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Conceituação: Henrique de Oliveira Vieira, José Fabri Júnior, Lydia Silva Provinciali, Victória Boéchat Feyo, Gisele Maria Campos Fabri.

Metodologia: Henrique de Oliveira Vieira, Lydia Silva Provinciali.

Software: Não.

Validação: Não

Análise Formal: José Fabri Júnior, Gisele Maria Campos Fabri.

Investigação: Henrique de Oliveira Vieira, José Fabri Júnior, Lydia Silva Provinciali.

Recursos: Não

Curadoria de Dados: Henrique de Oliveira Vieira, Lydia Silva Provinciali, Victória Boéchat Feyo, Gisele Maria Campos Fabri.

Redação - Preparação do Rascunho Original: Henrique de Oliveira Vieira, Lydia Silva Provinciali, Victória Boéchat Feyo, Gisele Maria Campos Fabri.

Redação - Revisão e Edição: Henrique de Oliveira Vieira, José Fabri Júnior, Lydia Silva Provinciali, Victória Boéchat Feyo, Gisele Maria Campos Fabri.

Visualização: Lydia Silva Provinciali, Victória Boéchat Feyo, Gisele Maria Campos Fabri.

Supervisão: José Fabri Júnior, Gisele Maria Campos Fabri.

Administração do Projeto: Não

Aquisição de Financiamento: Não.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

“Nenhum conflito de interesse a declarar”

ORCID

- Henrique de Oliveira Vieira: <https://orcid.org/0009-0009-5915-9028>
 José Fabri Júnior: <https://orcid.org/0000-0001-5699-9210>
 Lydia Silva Provinciali: <https://orcid.org/0000-0001-5423-4150>
 Victória Boéchat Feyo: <https://orcid.org/0000-0002-6265-6422>
 Gisele Maria Campos Fabri: <https://orcid.org/0000-0002-8396-0722>

REFERÊNCIAS

1. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):479-95.
2. Radford-Smith DE, Powell EE, Powell LW. Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician. *Intern Med J*. 2018;48(5):509-16.
3. Machado CD, Dinis-Oliveira RJ. Clinical and forensic signs resulting from exposure to heavy metals and other chemical elements of the periodic table. *J Clin Med*. 2023;12(7):2591.
4. Li D, Li J, Zhang H, Zhu Q, Wang T, Zhao W, et al. Hereditary hemochromatosis caused by a C282Y/H63D mutation in the HFE gene: a case report. *Helijon*. 2024;10(7):e28046.
5. Boyer E, Le Gall-David S, Martin B, Fong SB, Loréal O, Deugnier Y, et al. Increased transferrin saturation is associated with subgingival microbiota dysbiosis and severe periodontitis in genetic haemochromatosis. *Sci Rep*. 2018;8:15532.
6. Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo C, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019;364:k5222.
7. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Hemocromatose. *Lancet*. 2016;388:706-16.
8. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, Graff B, McLaren CE, Loréal. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016.
9. Mikaelsdottir M, Vidarsson B, Runarsson G, Bjarnadottir U, Onundarson PT, Sigurjonsson OE, et al. A comparison of platelet quality between platelets from healthy donors and hereditary hemochromatosis donors over seven-day storage. *Transfusion*. 2021;61(1):202-11.
10. Yun S, Vinclette ND. Update on iron metabolism and the molecular perspective of common genetic and acquired hemochromatosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95(1):12-25.
11. Makker J, Hanif A, Bajantri B, Chilimuri S. Dysmetabolic hyperferritinemia: all iron overload is not hemochromatosis. *Case Rep Gastroenterol*. 2015;9(1):7-14.
12. Schlosser BJ, Pirigli M, Mirowski GW. Oral manifestations of hematologic and nutritional diseases. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(1):183-203.
13. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycky MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221-30.
14. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R. Iron metabolism: from health to disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):210-8.
15. Ryan E, Ryan JD, Russell JM, Coughlan B. Correlates of hepcidin and NTBI according to HFE status in patients referred to a liver centre. *Acta Haematol*. 2015;133(2):155-61.
16. Aymone WC, Valiati V, Resem MG, Peres W. Hemocromatose hereditária. *JBM*. 2013;101(6):27-33.
17. Brissot P, Cavey T, Ropert M, Guggenbuhl P, Loréal O. Genetic hemochromatosis: pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Med*. 2017;46(12 Pt 2):e288-95.
18. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2383-97.
19. Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis. *Lancet*. 2023;401(10390):1811-21.
20. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician*. 2013;87(3):183-90.
21. Chmieliauskas S, Banionis D, Laima S, Andriuskeviciute G, Mazeikiene S, Stasiuniene J, et al. Autopsy relevance determining hemochromatosis: case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e8788.
22. Sánchez-Pablo M, González-García V, Castillo-Rueda A.. Study of total stimulated saliva flow and hyperpigmentation in the oral mucosa of patients diagnosed with hereditary hemochromatosis. Series of 25 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(1):e45-9.
23. Van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton pump inhibitors reduce the frequency of phlebotomy in patients with hereditary hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):147-52.

24. Fonseca PF, Cançado RD, Naoum FA, Dinardo CL, Fonseca GH, Gualandro SF, et al. Quality of life scores differs between genotypic groups of patients with suspected hereditary hemochromatosis. *BMC Med Genet.* 2018;19:3.
25. Brown AS, Gwinn M, Cogswell ME, Khoury MJ. Hemochromatosis-associated morbidity in the United States: an analysis of the National Hospital Discharge Survey, 1979–1997. *Genet Med.* 2001;3(2):109–11.
26. Das SK, Zhabayev P, Basu R, Patel VB, Dyck JR, Kassiri Z, et al. Advanced iron-overload cardiomyopathy in a genetic murine model is rescued by resveratrol therapy. *Biosci Rep.* 2018;38(1):BSR20171302.
27. Mitchell BA, Chi JA, Driskill EK, Labaran LA, Wang JF, Shen FH, et al. A matched-cohort analysis of outcomes in patients with hereditary hemochromatosis after anterior cervical discectomy and fusion. *World Neurosurg.* 2024;184:e25-31.
28. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci.* 2018;14(3):560-8.
29. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol.* 2018;107:31-43.
30. Vanclooster A, Cassiman D, Van Steenbergen W, Swinkels DW, Janssen MC, Drenth JP, et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(2):205-14.
31. Brissot P, Loréal O. Hemochromatoses. *J Hepatol.* 2021;75(3):723-4.
32. Katsarou M, Papasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Chapter Ten - Hemochromatosis: hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam Horm.* 2019;110:201-22.
33. Frantzis TG, Sheridan PJ, Reeve CM, Young LL. Oral manifestations of hemochromatosis: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;33(2):186-90.
34. Rydosz J. Pigmentary changes in oral mucosa. *Czas Stomatol.* 1975;28:423-7.
35. Takeda Y, Ohya T. Sicca symptom in a patient with hemochromatosis: minor salivary gland biopsy for differential diagnosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987;16(6):745-8.
36. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol.* 2015;60(2):242-55.
37. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell.* 2017;168(3):344-61.
38. Pantopoulos K. Inherited disorders of iron overload. *Front Nutr.* 2018;5:103.
39. Ulvik RJ. The liver in haemochromatosis. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:219-24.

The pathophysiology of Hereditary Hemochromatosis and its impact on the oral cavity: an integrative review

Background: Hereditary Hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disease of the HFE gene, characterized by increased intestinal iron absorption, leading to its slow deposition in several organs, more specifically soft tissues.

Aim: The objective of this work was to gather and analyze the scientific evidence on HH.

Methods: Using the PUBMED database and the CAPES journal portal, iron metabolism, epidemiology, diagnosis, therapy, and systemic and oral clinical manifestations of this disease were discussed.

Results: These manifestations occur mainly from the age of 40, after the excess iron accumulates progressively in different organs, particularly in the liver, heart and pancreas. Oral manifestations occur through hyperpigmented lesions and changes in salivary flow, which can be detected by the Dentist.

Conclusion: HH is a very common genetic condition and its late diagnosis can cause irreversible damage to organs and systems, including in the oral cavity, and it is important that the Dentist is aware of its clinical manifestations, in order to contribute to its diagnosis, which, is often only established after the onset of secondary complications of the disease.

Uniterms: hemochromatosis; hemochromatosis protein; oral manifestations.