

Capítulo 14

HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA

GABRIELA SPENGLER GOMES¹
ANNA BEATRIZ DE JESUS¹
BRUNA KELSCH SAÁDI¹
IZABELA DUTRA¹
LAURA MONTEIRO¹
FLÁVIA ZACCHI COELHO¹
JENNIFER DIAZ SKIBINSKI¹
JULIA THAIS DE CORDOVA¹
LAURA PEIXER NICOLAU¹
LETÍCIA PEGORETTI¹
LIARA BORDIN¹
MARINA BERTOLDI BORGES¹
NICOLE PANACIONI MAZOCATO¹
SOFIA PEIXER NICOLAU¹
MARINA COUTO GUEDES²

1. *Discente Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.*

2. *Docente Departamento de Hematologia da Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.*

Palavras-chave: Hiperferritinemia; Hiperferritinemia secundária; Ferritina.

INTRODUÇÃO

Mineral imprescindível na manutenção homeostática celular, o ferro é um micronutriente que encontra, na síntese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, sua principal atribuição. Está presente, também, na formação de outras cromoproteínas transportadoras de oxigênio, como mioglobinas, e também em enzimas, como citocromo oxidase, peroxidase e catalase.

No organismo humano, a concentração normal do ferro encontra-se entre 4g e 5g, com dosagem sérica normal entre 75 e 150 mcg/dL para indivíduos do sexo masculino e entre 60 e 140 mcg/dL para indivíduos do sexo feminino. Sua obtenção pode decorrer tanto pela dieta quanto pela metabolização de hemácias senescentes (SERMINI *et al.*, 2017).

Na dieta, o ferro se apresenta na forma orgânica – grupamentos heme presentes em carnes, ovos e laticínios, por exemplo – ou em sua forma inorgânica – não-heme, presente em cereais, grãos e vegetais. Levando em conta um regime alimentar padrão, dos 13 a 18 mg de ferro presentes nesta, apenas 1 a 2 mg serão absorvidos, sendo tal absorção mediada, majoritariamente, pelo epitélio do intestino delgado, onde serão expressas enzimas e células responsáveis por interiorizar as diferentes formas de apresentação do ferro. No caso de grupos heme, a HCP1 (Proteína transportadora de heme-1) importa o grupamento para o citoplasma dos enterócitos. Para forma inorgânica, há a necessidade de sofrer interconversão da forma férrica (Fe^{3+}) para ferrosa (Fe^{2+}), por meio da enzima DcytB (Duodenal cytochrome B). Uma vez feito isso, a enzima DMT1 transporta a forma divalente convertida para dentro de enterócitos. (DOS SANTOS, 2022).

Já no citoplasma celular, haverá um controle regulatório que direciona as moléculas de acordo com a necessidade de ferro. As proteí-

nas reguladoras – HFE e TfR – serão responsáveis por modificar, positiva ou negativamente, a absorção e reserva de ferro no organismo. Caso haja baixa demanda, o ferro fica armazenado por uma proteína denominada ferritina dentro do enterócito para ser usado em outra ocasião, ficando à mercê da descamação células da mucosa do lúmen. Por outro lado, caso haja alta demanda, o ferro será conduzido para o plasma por meio da ferroportina. Esta proteína, localizada na membrana basal do enterócito, facilitará a passagem do ferro para a corrente sanguínea, onde ele se liga à transferrina – proteína plasmática especializada no transporte de ferro. Já no plasma, o ferro ferroso deve ser convertido novamente para sua forma férrica (Fe^{3+}), processo este, feito pela hefaestina (RAHIMZADEH *et al.*, 2023).

Ligado à transferrina e já no plasma sanguíneo, o ferro será direcionado aos sítios de demanda do organismo, como a medula óssea, onde será utilizado na eritropoiese. Este processo é cuidadosamente controlado por várias proteínas reguladoras, incluindo a proteína HFE (hemocromatose), que é sensível ao grau de saturação das transferrinas, sinalizando ao enterócito se a demanda de ferro está alta ou baixa, regulando a absorção intestinal do ferro de acordo com as necessidades metabólicas do organismo (BARRIOS, 2016).

Uma vez levado à medula óssea, certos precursores, como eritroides, entram em processo de diferenciação e maturação: a eritropoiese. Conforme essas células se desenvolvem, adquirem a nomenclatura de eritrócitos imaturos – reticulócitos – e são liberados na corrente sanguínea, amadurecendo até se tornarem glóbulos vermelhos maduros e, após certo tempo, sofrem hemocaterese.

A fagocitose de hemácias senescentes também é uma fonte fundamental de ferro para o organismo. A vida útil das hemácias é de 90 a

120 dias, e após esse período, começam a apresentar desgastes senis naturais e perdem sua membrana na passagem intra esplênica, para depois serem fagocitadas por macrófagos do baço, medula e células de Kupffer no fígado. Durante a fagocitose, os componentes essenciais da hemoglobina são catalisados. Serão devolvidos à circulação ao monóxido de carbono, o ferro, aminoácidos e a bilirrubina. O ferro recém formado pode ficar retido no macrófago, ligado à ferritina, ou ser exportado pela ferroportina e transportado pela transferrina até tecidos que necessitam, principalmente para formação de mais hemoglobina. No metabolismo completo, não existem perdas fisiológicas do ferro, pois é um sistema de reutilização. Perdas mais presentes de ferro seriam pelo suor, fezes, urina, hemorragias ou descamação de células da mucosa gástrica (GUYTON *et al*, 2021).

Falando sobre a homeostase do ferro no organismo, tem-se a regulação por meio de dois métodos: intracelular – levando em conta a quantidade de ferro compreendida dentro da própria célula – e extracelular, monitorando os níveis de ferro no plasma sanguíneo. Ambos funcionam em conjunto para garantir que a quantidade de ferro disponível no organismo supra as demandas metabólicas, sem permitir excessos que possam levar a danos oxidativos.

O objetivo deste capítulo é elucidar a hiperferritinemia secundária, que é o aumento dos níveis de ferritina no sangue devido a uma condição médica subjacente, fornecendo uma visão abrangente e atualizada sobre as causas, diagnósticos, sintomatologias e manejos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de maio a abril de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo, Lilacs, Medline e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: Hiperferritinemia;

Hiperferritinemia secundária; Ferritina. Esta metodologia foi escolhida por utilizar publicações amplas, adequadas para analisar e discutir o desenvolvimento de um determinado tema, ficando a cargo dos autores a identificação e seleção de estudos. Para facilitar o entendimento do tema proposto, foram utilizados também livros, diretrizes e manuais para complementar a compreensão do tema dos artigos escolhidos.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português, inglês e espanhol, publicados no período de 2014 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática ou metanálises, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram utilizados para a escrita do trabalho 14 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Causas de hiperferritinemia secundária; Diagnóstico das causas de hiperferritinemia secundária; Sintomas e clínica do paciente - de acordo com as causas; Manejo do paciente com hiperferritinemia secundária - de acordo com as causas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAUSAS DE HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA

A respeito da hiperferritinemia secundária, há várias causas que podem contribuir para essa condição. Geralmente, essas causas estão relacionadas à esteato-hepatite não alcoólica (NASH), síndrome plurimetabólica, anemias com sobrecarga de ferro, doença hepática crônica de etiologia viral, alcoólica ou autoimune, sobrecarga de ferro devido a transfusões, entre outras. É importante notar que a ingestão de

ferro por via oral não costuma causar sobrecarga de ferro, a menos que o indivíduo seja geneticamente predisposto ou apresente eritropoiese ineficaz (MENDONÇA, 2020).

A doença hepática não gordurosa (DHGNA) é o excesso de lipídios nos hepatócitos maior que 5% do peso total do fígado, na ausência de outras etiologias de doenças hepáticas. Ela tem uma relação fisiopatológica com hiperinsulinemia, estado pré-aterogênico e alterações no metabolismo de ferro evidenciadas pela hiperferritinemia secundária e hemocromatose. A ferritina é uma proteína de fase aguda cujos níveis aumentam no soro de pacientes com esteatose hepática gordurosa não alcoólica. O acúmulo e aumento de ferro, desencadeia a formação de radicais livres e danos à função celular, elevando a concentração sérica de ferritina ou a saturação de transferrina, por conta do processo inflamatório, o que leva a uma hiperferritinemia secundária (MENDONÇA, 2020).

A síndrome metabólica, ou plurimetabólica, é um conjunto de condições médicas interligadas, que aumentam o risco de outras patologias, como doenças cardíacas e diabetes. Ela possui alguns fatores de risco, como por exemplo: obesidade, doenças genéticas e sedentarismo. Com isso, ela está associada a um estado inflamatório no organismo, levando a produção aumentada de células inflamatórias e levando a uma inflamação crônica. Essa condição estimula a produção de ferritina pelo fígado, ajudando a causar uma hiperferritinemia. Além disso, essa síndrome promove uma resistência à insulina, o que pode causar distúrbios no metabolismo do ferro, aumentando a absorção intestinal de ferro, e com isso, reduzindo sua captação pelas células, resultando em uma maior liberação de ferritina no sangue. Assim, conclui-

hiperferritinemia é a saturação de transferrina, mesmo ela não sendo 100% específica nem sensível. Se a saturação de transferrina for $\geq 45\%$ para mulheres e $\geq 50\%$ para homens pode indicar a sobrecarga de ferro. Ou seja, se a saturação de ferritina for menor de 45%, é improvável que haja sobrecarga de ferro, sendo a causa hiperferritinemia secundária. Para fazer a investigação é necessário avaliar outras possíveis causas de elevação de ferritina: doenças hepáticas (hepatite B, hepatite C, esteato-hepatite não alcoólica e doença hepática alcoólica); infecção pelo HIV; diabetes e síndrome metabólica; infecções agudas ou crônicas; neoplasias; outros estados inflamatórios, como doenças autoimunes (ONG *et al.*, 2016).

Os testes que irão indicar se a causa é inflamatória, por uma neoplasia, hereditária ou infecciosa são glicemia em jejum, perfil lipídico, proteína-C reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos. Porém se tiver uma elevação da ferritina com função anormal do fígado, é necessário realizar o exame de ceruloplasmina, para descartar a doença de Wilson ou aceruloplasminemia, níveis de IgG, fator antinuclear (FAN), anticorpos anti-músculo liso (ASMA), anticorpos microssomal hepáticos e renais, para pesquisa de doenças autoimunes do fígado, IgM de hepatite A, antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo da hepatite C, citomegalovírus, IgM do vírus Epstein-Barr para doenças virais e pesquisa de inibidores da protease para deficiência de alfa-1 antitripsina (ONG *et al.*, 2016).

O uso de ultrassom abdominal pode revelar hepatomegalia, gordura no fígado, doenças biliares, cirrose e presença de hipertensão portal. Já a ressonância magnética pode ser utilizada para monitoração do ferro depositado no fígado e fibrose hepática (ONG *et al.*, 2016).

SINTOMAS E CLÍNICA DO PACIENTE - DE ACORDO COM AS CAUSAS

A hiperferritinemia secundária é uma condição multifatorial com manifestações clínicas que variam conforme a etiologia, sendo as quatro principais – alcoolismo, citólise hepática, inflamatória e síndrome metabólica – responsáveis por mais de 90% dos casos (LORCERIE *et al.*, 2017).

No contexto de consumo crônico de álcool, pode haver alterações hepáticas significativas, incluindo esteato-hepatite alcoólica e cirrose. O exame físico desses pacientes pode variar de assintomático a sinais evidentes de etilismo, como hepatomegalia e icterícia (CAMPUZANO-MAYA *et al.*, 2017). Laboratorialmente, a concentração de ferritina é geralmente inferior a 1.000 $\mu\text{g/L}$ e a saturação de transferrina mantém-se normal. Contudo, em aproximadamente 15% dos casos de alcoolismo crônico, observa-se uma ferritina sérica superior a 1.000 $\mu\text{g/L}$ e uma saturação da transferrina acima de 60%. Além disso, a abstinência alcoólica pode reduzir os níveis de ferritina pela metade em cerca de 15 dias, apesar de o retorno aos níveis normais exigir cerca de seis semanas (LORCERIE *et al.*, 2017).

Já a citólise hepática, frequentemente resultante de hepatopatias, manifesta-se com astenia, anorexia, dor no hipocôndrio direito e icterícia, que são indicativos de disfunção hepática (MENDONÇA *et al.*, 2020). Além disso, os achados laboratoriais podem revelar níveis significativamente elevados de marcadores de sobrecarga de ferro e dano hepatocelular, como a ferritina – que pode exceder 10.000 mg/L – e a saturação da transferrina (LORCERIE *et al.*, 2017).

Ademais, a hiperferritinemia secundária por inflamação é frequentemente indicativo de processos inflamatórios sistêmicos, comum em doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatoide (AR) e Esclerose Múltipla (EM). Nesses quadros, os pacientes podem experimentar sintomas como artralgia, mialgia e rigidez matinal, além de manifestações específicas da patologia de base, como o rash malar no caso do LES (PERRICONE *et al.*, 2020). A ferritina sérica tende a aumentar um a dois dias após o início da reação inflamatória, atingindo o pico em aproximadamente oito dias, com níveis que geralmente variam entre 500 µg/L e 700 µg/L. Notavelmente, a saturação da transferrina pode apresentar-se baixa, sugerindo uma deficiência de ferro, apesar do aumento da ferritina. Este perfil laboratorial é um reflexo da resposta inflamatória e não necessariamente de um estado de sobrecarga de ferro (LORCERIE *et al.*, 2017).

Por fim, a síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de sinais clínicos que incluem adiposidade central, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia aterogênica e hiperglicemia de jejum (CAMPUZANO-MAYA *et al.*, 2017). Esses sintomas são acompanhados por resistência insulínica e um estado pró-inflamatório crônico, que frequentemente contribuem para a elevação moderada da ferritina sérica, alcançando aproximadamente 500 mg/L e, em alguns casos, superando 1.000 mg/L. A saturação da transferrina, embora geralmente esteja normal, pode estar elevada em até 35% dos pacientes com síndrome metabólica. Além disso, as concentrações séricas de hepcidina tendem a ser altas, refletindo a inflamação crônica e o metabolismo alterado do ferro (LORCERIE *et al.*, 2017).

MANEJO DO PACIENTE COM HIPERFERRITINEMIA SECUNDÁRIA - DE ACORDO COM AS CAUSAS

Os casos de hiperferritinemia devem ser inicialmente investigados repetindo-se a dosagem de ferritina, além da dosagem de saturação de transferrina e hemograma com plaquetas. Deve-se investigar se o paciente tem história familiar de sobrecarga de ferro ou cirrose, história de reposição de ferro em excesso ou sobrecarga secundária a transfusões, uso crônico de álcool, presença de infecções, neoplasias ou outras doenças crônicas.

Na rotina da prática médica, 90% dos pacientes com hiperferritinemia não possuem excesso de ferro (MENDONÇA *et al.*, 2020).

A ferritina sérica está moderadamente elevada na síndrome metabólica, aproximadamente 500 mg/L, mas às vezes pode exceder 1000 mg/L. O ferro sérico e a saturação de transferrina são frequentemente normais. No entanto, a saturação de transferrina pode estar elevada em até 35% dos casos. As concentrações séricas de hepcidina também são altas na síndrome metabólica. Dessa forma, a ressonância magnética hepática deve ser realizada para medir a carga de ferro ($N < 36$ mmol/g), pois é um método não invasivo capaz de quantificar a sobrecarga de ferro em faixas de 50 a 350 mmol/g. Uma ferritina com níveis maiores de 450 mg/L está significativamente relacionada à elevação de transaminases, identificando danos histológicos hepáticos mais graves. A sobrecarga hepática descrita durante a ultrassonografia da síndrome metabólica envolve um aumento de gordura ao invés de ferro.

Assim, a síndrome metabólica está associada a uma maior propensão ao risco cardiovascular devido à inerência a cada um de seus componentes e com a possível evolução ao risco de câncer. Por esse motivo, alguns autores propuseram a flebotomia no tratamento da síndrome metabólica, embora, até o momento, os benefícios desse tratamento não tenham sido avaliados (LORCERIE *et al.*, 2017).

Em pacientes com hiperferritinemia infectados pelo vírus da hepatite C, a diminuição da sobrecarga de ferro é realizada por meio da flebotomia, juntamente com uma terapia para combater a patologia de base, que nesse caso seria uma combinação de interferon alfa com a droga antiviral ribavirina (CAMPUZANO-MAYA *et al.*, 2017).

A hiperferritinemia, em pacientes com esteatose hepática não alcoólica, associa-se com maior frequência à agressão hepatocelular do que com a sobrecarga de ferro hepático. Embora a ferritina seja o pilar para a avaliação clínica inicial da sobrecarga de ferro, a biópsia do fígado é o padrão ouro para quantificar o ferro, porém, atualmente pode-se usar a ressonância magnética para detectar a presença ou não de ferritina no fígado. Dessa forma, o tratamento pode ser indicado da melhor forma para o paciente. Pode ser sugerido as sangrias terapêuticas em casos de níveis séricos maiores que 1000 ng/mL, porém o tratamento preferível é reduzir a esteatose hepática como forma de melhorar a condição metabólica do indivíduo, com mudanças dietéticas e comportamentais (dieta específica e acessível para o paciente), e assim, os níveis de ferritina diminuem. Para a continuidade do tratamento, é de extrema importância solicitar transaminases hepáticas para monitoramento da função hepática do paciente (MENDONÇA *et al.*, 2020).

O tratamento para pacientes com hiperferritinemia secundária com sobrecarga de ferro

consiste em diminuir os níveis de ferro do organismo. Em certos casos, isso pode envolver a extração de sangue através da flebotomia. No entanto, há casos de pessoas com sobrecarga de ferro secundária que necessitam de transfusão para manter níveis adequados de hemoglobina, como pacientes portadores de talassemia, ou que apresentam um quadro anêmico associado. Nesse cenário, como a flebotomia pode agravar a anemia, esses pacientes são submetidos à terapia de quelação do ferro, a qual objetiva manter as concentrações de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/mL ou manter o ferro corpóreo correspondente a concentrações hepáticas de 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco. (CONITEC, 2018).

Pacientes que apresentam sobrecarga de ferro de etiologia transfusional ou que possuem concomitantemente anemia e hiperferritinemia, devem prosseguir o tratamento com quelantes, sendo os principais fármacos disponíveis: deferasirox, deferiprona e desferroxamina. A desferroxamina é um quelante altamente específico que age na excreção do Fe⁺ pela urina e bile, sendo empregada no protocolo de manejo convencional para indivíduos com excesso de ferro devido a transfusões sanguíneas, especialmente aqueles diagnosticados com talassemia beta grave, sendo aplicada por via parenteral. O fármaco deferasirox, administrado por via oral, é indicado para pacientes que possuem contra-indicação do uso da desferroxamina para tratar sobrecarga secundária de ferro e transfusões - atua eliminando o ferro pelas fezes. Ainda, a deferiprona é um medicamento também administrado por via oral e proporciona a eliminação do mineral pela urina - também utilizado em casos de contra-indicação do uso da desferroxamina (CONITEC, 2018).

Dado que o risco de mortalidade aumenta quando os níveis de ferritina ultrapassam 2.500 ng/mL, a administração de agentes quelantes

deve ser iniciada quando os níveis de ferritina variam entre 1.000-2.500 ng/mL, ou quando a concentração de ferro no fígado excede 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco. Ademais, os pacientes devem ser submetidos a monitoramento trimestral, incluindo avaliação dos níveis de creatinina, AST/TGO (aspartato aminotransferase/transaminase glutâmico-oxalacética), ALT/TGP (alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica), gama-glutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas e ferritina sérica (CONITEC, 2018).

CONCLUSÃO

A hiperferritinemia secundária é uma condição que envolve uma pluralidade de quadros clínicos e causas, entre elas a esteato-hepatite não alcoólica, síndrome metabólica, anemias com sobrecarga de ferro, doenças hepáticas crônicas de origem viral, alcoólica ou autoimune.

Em relação ao diagnóstico e caracterização da condição, faz-se necessário a identificação da sobrecarga de ferro, usualmente feita através da saturação de transferrina, sendo necessário também outros exames para identificar causas inflamatórias, neoplásicas ou hereditárias, além da procura de alterações no fígado, por ultrassom abdominal ou ressonância magnética. Assim, as manifestações clínicas e laboratoriais variam de acordo com a causa, porém são frequentes sintomas relacionados a hepatopatias, como dor em hipocôndrio direito, icterícia e marcadores de dano hepatocelular. Dessa forma, a diversidade de etiologias ressalta a importância de uma abordagem sistêmica ao definir o manejo da hiperferritinemia, uma vez que há necessidade de levar em consideração os achados laboratoriais e o quadro clínico específicos de cada paciente, a fim de estabelecer corretamente a causa e definir um tratamento efetivo e individual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAMPUZANO-MAYA, Germán. Estudio del paciente con hiperferritinemia. *Medicina & Laboratorio*, v. 23, n. 09-10, p. 411-442, 2021. DOI:10.36384/01232576.19 .
- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Sobrecarga de Ferro: Relatório de Recomendação. Ministério da Saúde. n.331, mar. 2018. Disponível em: <<http://antigo-conitec.saude.gov.br/>>. Acesso em: 05 de abril 2024.
- BARRIOS, Mariela Forrellat. Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, v. 32, n. 1, p. 4-14, 2016. Disponível em <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000100002&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 27 de março de 2024.
- DOS SANTOS, Thays Lane Ferreira *et al.* Avaliação da disponibilidade dietética de ferro e da concentração de hemoglobina em mulheres adultas na idade reprodutiva e em vulnerabilidade social, de Maceió-AL. 2023. 55 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2022.
- GUYTON, Arthur C.; HALL, Michael E.; HALL, John E.. Tratado de fisiologia médica. 14^a.ed Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021, 1121 p.
- LORCERIE, Bernard *et al.* Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. *La Presse Médicale*, v. 46, n. 12, p. e329-e338, 2017. DOI:10.1016/j.lpm.2017.09.028 .
- MANCINELLI, Romina *et al.* Viral hepatitis and iron dysregulation: Molecular pathways and the role of lactoferrin. *Molecules*, v. 25, n. 8, p. 1997, 2020. DOI:10.3390/molecules25081997 .
- MENDONÇA, Taiane Menezes *et al.* Hiperferritinemia em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 10833-10843, 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n4-289.
- ONG, Sim Y.; NICOLL, Amanda J.; DELATYCKI, Martin B. How should hyperferritinaemia be investigated and managed?. *European Journal of Internal Medicine*, v. 33, p. 21-27, 2016. DOI:10.1016/j.ejim.2016.05.014 . Disponível em: <[https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(16\)30130-3/abstract](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(16)30130-3/abstract)>.
- PERRICONE, Carlo *et al.* COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunologic research*, v. 68, p. 213-224, 2020. DOI:10.1007/s12026-020-09145-5 .
- RAHIMZADEH, Mehrdad Rafati *et al.* Iron; Benefits or threatens (with emphasis on mechanism and treatment of its poisoning). *Human & experimental toxicology*, v. 42, p. 09603271231192361, 2023. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-37526177>>. Acesso em: 27 mar. 2024.
- SERMINI, Carmen Gloria; ACEVEDO, María José; ARREDONDO, Miguel. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 34, p. 690-698, 2017. DOI:10.17843/rpmpesp.2017.344.3182 .