



ARTIGO DE REVISÃO

O papel do ferro e da ferritina na fisiopatologia e como marcador laboratorial na COVID-19

The role of iron and ferritin in pathophysiology and as a laboratory marker in COVID-19

Samira Costa Sampaio , Gabriel Santos Sacramento , Jéssica Bomfim de Almeida* 

Departamento de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Campus Anísio Teixeira, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil.

Submetido em 4 de fevereiro de 2022, aceito em 29 de julho de 2022, publicado em 30 de agosto de 2022.

PALAVRAS-CHAVE

Biomarcador
COVID-19
Ferritina
Ferro
Prognóstico
SARS-CoV-2

RESUMO

O SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) surgiu na China, de maneira exponencial e foi reconhecida como uma doença multissistêmica que eleva gradativamente marcadores associados ao metabolismo do ferro à medida que a infecção se torna mais intensa, sendo fator chave na investigação de prognóstico. Analisamos as últimas descobertas científicas sobre o comportamento do ferro e da ferritina na fisiopatologia e como marcador laboratorial na COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). As descobertas evidenciaram que o ferro e a ferritina tem papel chave na patogênese da COVID-19 contribuindo para o agravamento da doença. Portanto, o dismetabolismo do ferro, marcado pela hiperferritinemia, está associado a estados inflamatórios na infecção por SARS-CoV-2 e a dosagem de ferritina mostrou ser um marcador laboratorial útil, com um potencial clínico e discriminatório para definir a gravidade e mortalidade durante o curso do COVID-19.

KEYWORDS

Biomarker
COVID-19
Ferritin
Iron
Prognosis
SARS-CoV-2

ABSTRACT

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) emerged in China exponentially and is recognized as a multisystem disease that gradually elevates markers associated with iron metabolism as the infection becomes more intense, becoming a critical factor in the investigation of prognosis. We review the latest scientific findings on the behavior of iron and ferritin in pathophysiology and as laboratory markers in COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). The findings showed that iron and ferritin play a key role in the pathogenesis of COVID-19, contributing to the worsening of the disease. Therefore, iron dysmetabolism, marked by hyperferritinemia, is associated with inflammatory states in SARS-CoV-2 infection, and ferritin measurement has been shown to be a useful laboratory marker with a clinical and discriminatory potential to define the severity and mortality during COVID-19.

*Autor de correspondência:

Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde - Campus Anísio Teixeira.

End.: Rua Rio de Contas, 58 - Quadra 17 - Lote 58, Bairro Candeias. Vitória da Conquista, BA, Brasil | CEP: 45.029-094,

Fone: (77) 991338262

E-mail: jessicaobomfim@gmail.com (Almeida JB)

Este estudo foi realizado na Universidade Federal da Bahia.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i3.1275>

Como citar este artigo: Sampaio SC, Sacramento GS, Almeida JB. The role of iron and ferritin in pathophysiology and as a laboratory marker in COVID-19. Rev Cienc Saude. 2022;12(3):12-21. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i3.1275>

2236-3785/© 2022 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR)



INTRODUÇÃO

Uma infecção com origem desconhecida se expandiu em Wuhan, China, desde dezembro de 2019 e, em abril de 2020, o número de pessoas infectadas crescia exponencialmente^{1,2}. Por induzir pneumonia semelhante ao vírus SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), que provocou a epidemia de SARS em 2003, o novo coronavírus, foi denominado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), causador da doença COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*)¹. Os sintomas iniciais incluíam sinais de infecção no trato respiratório superior acompanhados de febre, tosse e fraqueza generalizada, em alguns casos podendo evoluir para pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse e, eventualmente falência de múltiplos órgãos^{3,4}.

A COVID-19 recentemente vem sendo reconhecida como uma doença multissistêmica provocada por cascatas imunológicas, inflamatórias e coagulativas³. A identificação de biomarcadores laboratoriais eficazes, capazes de classificar os pacientes com base em seu risco, é imprescindível para garantir o tratamento imediato. Pacientes com doença grave tiveram contagem de linfócitos e plaquetas reduzida e outros marcadores como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), procalcitonina (PCT), interleucina (IL-6), D-dímero, troponina, creatina quinase (CK) e aspartato aminotransferase (AST) foram significativamente elevados⁵.

Marcadores associados à hemoglobina, como bilirrubina e ferritina, elevam-se gradativamente à medida que a infecção torna-se mais intensa, podendo ser fatores-chave na investigação de prognóstico e terapêutica³. O ferro é um oligoelemento imprescindível para a maioria dos organismos e o equilíbrio entre o sistema de defesa do hospedeiro e a proliferação viral desempenha um papel importante nas condições infecciosas. Ainda que a associação do metabolismo do ferro com a fisiopatologia da COVID-19 mantém-se com pouco domínio, sabe-se que a alteração da sua regulação danifica a capacidade das hemácias em transportar oxigênio, atuando na modificação tecidual associada a elevação da ferritina⁶.

Além disso, foram evidenciadas alterações persistentes na homeostase do ferro, correlacionando-as com anemia inflamatória e patologias pulmonares com hipoferritinemia presente em cerca de 38% dos pacientes classificados como graves ou críticos⁶. Visto que a infecção por COVID-19 tem caráter disseminado, é imprescindível a associação de marcadores laboratoriais para prever o curso clínico da doença, alcançando êxito no tratamento do paciente. Diversas vias metabólicas que surgem da desnaturação de hemoglobinas e desequilíbrio com o metabolismo do ferro devem ser evidenciadas para potenciais intervenções terapêuticas auxiliares³. Sendo assim, o objetivo desta revisão narrativa é disponibilizar uma perspectiva além dos marcadores habituais disponíveis para prever a gravidade da COVID-19, estimando associações de parâmetros do metabolismo do ferro na fisiopatologia e da ferritina como possível marcador prognóstico da doença.

IMPORTÂNCIA DO FERRO NA INFECÇÃO

O ferro é um importante mineral que participa de diversas etapas do metabolismo humano, um componente funcional de muitas proteínas, denominadas hemoproteínas, e que estão envolvidas em funções vitais como transporte de oxigênio e produção de energia, sendo as principais a hemoglobina, mioglobina, citocromo P450, peroxidase e catalase^{7,8}.

O ferro também é essencial para quase todos os micro-organismos, plantas e animais invertebrados, funcionando como um componente catalítico de enzimas que medeiam muitas reações redox cruciais para a produção de energia e metabolismo intermediário^{7,9,10}. Além disso, é necessário para a replicação viral e outros processos do hospedeiro, incluindo função mitocondrial, geração de ATP, síntese e reparo de DNA/RNA e ferroptose celular¹¹.

O corpo humano contém de 3 a 4 g de ferro, a maior parte dele intracelular, presente na hemoglobina dos eritrócitos (cerca de 2,5 g), na ferritina, uma proteína armazenadora de ferro presente nos hepatócitos e macrófagos (cerca de 1g), e na mioglobina e enzimas (cerca de 0,5 g). As principais fontes de ferro incluem a reciclagem de ferro de eritrócitos senescentes por macrófagos, absorção intestinal de ferro e liberação de ferro armazenado dos hepatócitos¹².

A estabilidade relativa da concentração de ferro extracelular é um resultado da regulação pela interação do hormônio regulador do ferro - hepcidina, juntamente com a transferrina, uma proteína transportadora, e a ferroportina, uma proteína exportadora de ferro¹². Aproximadamente 95% da porção plasmática de ferro é transportada como transferrina^{7,9}. Entretanto, se a capacidade de ligação da transferrina no sangue for excedida, o ferro pode ser encontrado no plasma como ferro não ligado à transferrina, mudando para sua forma ativa redox, denominado de ferro lábil no plasma, tornando-se tóxico, danificando o DNA, os lipídios e as proteínas, fazendo com que as células sofram estresse oxidativo mediado pelo ferro e morte celular programada^{11,13}.

De acordo com Camaschella¹⁴, o ferro é regulado em nível celular e sistêmico, sendo a hepcidina responsável pela sua homeostase quando se trata da via sistêmica. A regulação da hepcidina é realizada por diversos fatores, dentre eles as citocinas inflamatórias, o estoque de ferro nos hepatócitos, a anemia e a hipóxia¹⁵.

Poucas horas após a infecção ou outros estímulos inflamatórios, as concentrações de ferro no plasma diminuem, frequentemente abaixo de 10 µM. Esta resposta é conhecida como "hipoferremia de inflamação", uma ação induzida pelo aumento de citocinas, principalmente IL-6 (interleucina-6) que induzem a transcrição do gene da hepcidina por meio da ativação da via JAK/STAT (*Janus kinase/ signal transducer and activator of transcription*)^{8,10}. A produção de hepcidina induz a endocitose e proteólise da ferroportina e leva ao aumento de ferritina intracelular que sequestra o ferro nos enterócitos e macrófagos. Sendo assim, sob a influência de concentrações aumentadas de hepcidina e ferritina, o ferro reciclado é retido nos macrófagos do fígado e do baço, e a absorção intestinal de ferro é diminuída^{12,16}.

(Figura 1).

Nesse contexto, a eritropoiese é inibida quando a concentração de ferro diminui abaixo de $10 \mu\text{M}$. Pacientes com infecções ou distúrbios inflamatórios comumente desenvolvem uma anemia normocítica e normocrômica denominada como anemia de doença crônica. A inibição da eritropoiese por hipoferremia faz sentido porque preserva o ferro para outros usos metabólicos durante a infecção, e pode facilitar o desvio na medula óssea para a produção de leucócitos

importantes para a defesa do hospedeiro¹². Dessa forma, dada a dependência absoluta do ferro exógeno para sobrevivência da maioria dos micro-organismos, acredita-se que a inflamação desencadeia um mecanismo de defesa, por provocar o aumento da ferritina que faz o armazenamento adequado de ferro, privando-o do patógeno^{7,9,15}. Por outro lado, tal mecanismo pode também, contribuir para má oxigenação tecidual dos hospedeiros.

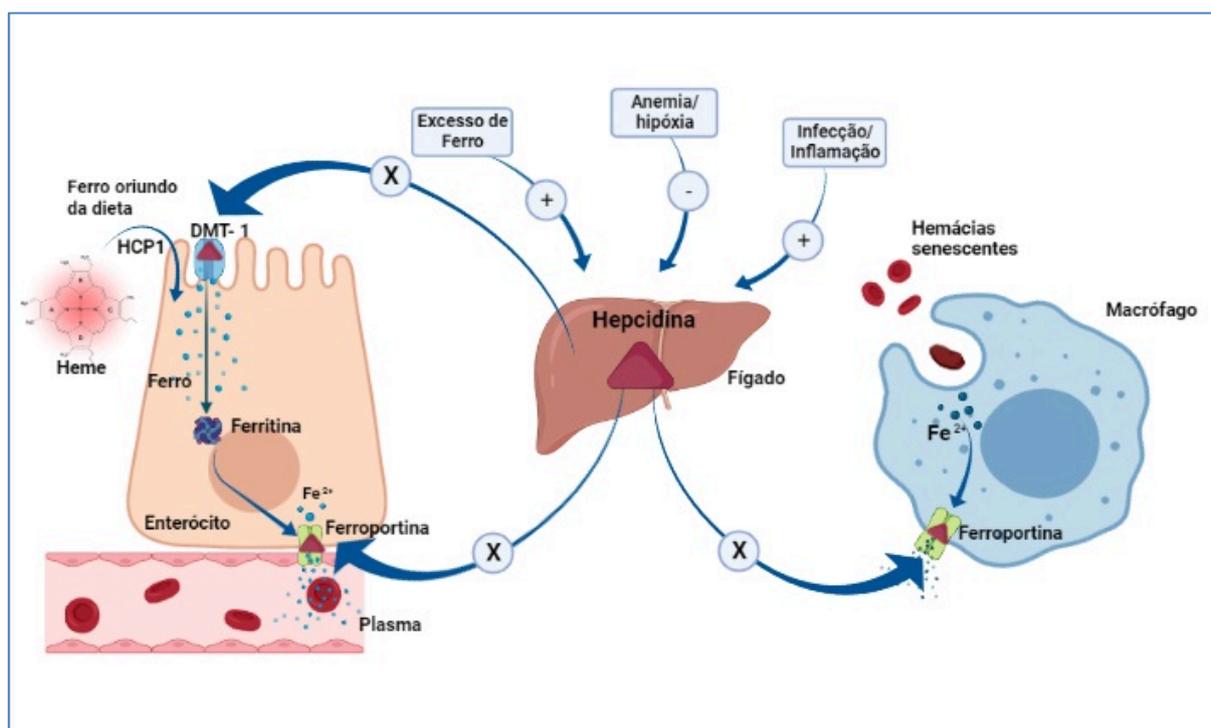


Figura 1 – Mecanismo de regulação de ferro pelo organismo. A hepcidina possui papel central na regulação do ferro, tendo sua produção inibida na anemia e hipóxia enquanto em processos infecciosos e inflamatórios ou quando há excesso de ferro no organismo ocorre aumento da sua liberação. Sua ação envolve o bloqueio da absorção e liberação do ferro através da inibição da ferroportina e aumento de ferritina intracelular que “sequestra” o ferro. A ferroportina é inibida principalmente nos enterócitos responsáveis pela obtenção de ferro através da dieta (figura à esquerda) e nos macrófagos que reciclam as hemácias senescentes (figura à direita). Fonte: Autores.

DISMETABOLISMO DO FERRO COMO MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA COVID-19

Desde o início da pandemia, muito se aprendeu sobre seu curso clínico, marcadores inflamatórios, prognósticos e complicações da doença. A COVID-19 possui três estágios consecutivos de gravidade crescente. O estágio inicial é caracterizado pela infecção pelo SARS-CoV-2. Nesta fase, podem ocorrer sintomas semelhantes aos da gripe, principalmente devido à própria infecção viral. Posteriormente, os pacientes desenvolvem pneumonia viral, necessitando de hospitalização ou até ventilação mecânica invasiva. O segundo estágio também é caracterizado por inflamação pulmonar e coagulopatia, podendo levar à disfunção de múltiplos órgãos, com insuficiência pulmonar aguda, insuficiência hepática aguda, lesão

renal aguda e doença cardiovascular. Além disso, também pode desenvolver um amplo espectro de anormalidades hematológicas e distúrbios neurológicos, consecutivos ou que, geralmente, se sobrepõem. Finalmente, o terceiro estágio da doença é caracterizado por fibrose pulmonar, induzido pelo estado fibroproliferativo resultado da liberação excessiva de citocinas e, infiltração de neutrófilos no espaço alveolar, estimulados por infecções bacterianas oportunistas, levando a dificuldade de expansão pulmonar^{17,18}.

O vírus SARS-CoV-2 possui características estruturais e bioquímicas que contribuem para uma afinidade de ligação significativamente maior com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) quando comparado ao SARS-CoV¹⁹. Cheng et al.²⁰, relataram que os receptores ECA2 são ativos na maioria

dos tecidos e amplamente distribuídas no coração, rins, intestino, pulmões e testículo. Estão presentes, em grande quantidade, nas células epiteliais alveolares humanas e representam um componente crucial do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), considerado um eixo compensatório e “protetor” que se contrapõe com o eixo deletério causado pela produção da angiotensina 2 (Ang-II).

O SARS-CoV-2 entra nas células pela interação entre a proteína *spike* e a molécula receptora ECA2. Essa interação dificulta a ação protetora da ECA2 nas células e causa lesões aos órgãos devido ao nível persistente de Ang-II. Os efeitos da Ang II vão desde o aumento do estresse oxidativo até a vasoconstrição, enquanto o ACE2 tem como principal efeito farmacológico a redução da pressão arterial, catalisando a clivagem de Ang I em Ang 1-9 e de Ang II em Ang 1-7 (atividade vasodilatadora, antiinflamatória)²¹. Imai et al.²² propuseram que a redução de ECA2 esteja relacionada à lesão pulmonar aguda porque a regulação negativa e sua eliminação podem levar à disfunção do SRA e aumentar ainda mais a inflamação, causando permeabilidade vascular.

Após a fase de fusão, o vírus se replica dentro das células hospedeiras. Com a interação vírus-célula, as células apresentadoras de antígeno (APCs), incluindo macrófagos, apresentam antígenos SARS-CoV-2 às células T²³. Este processo leva à ativação de células T e produção de citocinas em vários subconjuntos de células T, em especial Th17, levando a uma liberação maciça de citocinas. Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 causa um nível significativamente amplificado no plasma de citocinas pró-inflamatórias incluindo proteína inflamatória 1-alfa dos macrófagos (MIP1 α), proteína 1 quimioatraente de monócitos (MCP1), Interleucina 1 beta (IL1-B), Interleucina 7 (IL7), Interleucina 8 (IL8), Interleucina 9 (IL9), Interleucina 10 (IL10), subunidade B do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFB), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), Fator de Necrose Tumoral gama (IFN γ), entre outros^{23,24}.

O resultado dessa liberação excessiva de citocinas é a infiltração de neutrófilos ativados no espaço alveolar e um estágio fibroproliferativo levando à fibrose intersticial¹¹. Assim, como a tempestade de citocinas desempenha um papel importante no processo de agravamento da doença, suprimi-la efetivamente é uma forma importante de prevenir a deterioração dos pacientes com infecção por COVID-19²⁵.

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a insuficiência multiorgânica são as principais causas de mortalidade em pacientes com COVID-19, e a resposta inflamatória excessiva do hospedeiro ou “tempestade de citocinas” é parte da razão para um curso clínico desfavorável¹⁷ devido aos eventos sistêmicos associados como hipercoagulabilidade, estresse oxidativo e metabolismo alterado do ferro²⁶.

O dismetabolismo do ferro, marcado por hiperferritinemia, foi descrito como uma característica associada com aumento do risco de mortalidade em pacientes com COVID-19²⁶, tendo importante papel na patogênese da doença. Liu e Li²⁷ sugerem que a etapa molecular patogênica chave da COVID-19 é causada pela proteína viral que se liga e ataca a hemoglobina, mais precisamente o grupo heme, causando a dissociação das

porfirinas do ferro e liberando ferro livre na circulação. Segundo Cavezzi et al.³, o ataque ao grupo heme da hemoglobina pode ocasionar hemólise ou formação de uma hemoglobina disfuncional com diminuição do deslocamento de oxigênio e hipóxia. A movimentação do ferro livre prejudica as células endoteliais da mesma maneira que o acúmulo demasiado da ferritina contribui para a inflamação endotelial, dificultando a permeabilidade alvéolo-capilar (Figura 2).

O excesso de ferro intracelular interage com o oxigênio molecular, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), podendo contribuir em grande parte para o dano oxidativo de diferentes órgãos²⁸. Wenzhong e Hualan²⁹ adotaram técnicas de busca de domínio para analisar a proteína E do SARS-COV-2 que estava associada à infecciosidade viral e verificaram que essa proteína pode se ligar ao ferro proveniente da hemoglobina formando um complexo que sintetiza oxigênio e água em ROS, causando dano ao hospedeiro. Esse mesmo complexo, também foi capaz de reverter as ROS produzidas pelas células de defesa do hospedeiro em oxigênio e água, fazendo com que o vírus escapasse do sistema imune. Resumidamente, o vírus é capaz de perturbar o sistema imunológico por meio do “escape das ROS” e prejudicar o sistema imunológico pelo “ataque às ROS” (Figura 2).

Além disso, o SARS-CoV-2 pode mimetizar a ação da hepcidina, aumentando ainda mais a ferritina circulante e tecidual (afetando o fígado, baço, medula óssea e músculos principalmente), enquanto induz a deficiência de ferro sérico e, por consequência, a diminuição de hemoglobina. A hiperferritinemia dá origem à ferroptose, com alto estresse oxidativo e lipoperoxidação, aumentando a mitofagia com apoptose/necrose³. Estudos recentes implicaram que a ferroptose, que é o processo de morte celular programada mediado por mecanismos de peroxidação não dependentes em patologias inflamatórias, envolve vários órgãos e podem estar ligado a distúrbios neurológicos, incluindo deficiências cognitivas, ageusia e anosmia, que são manifestações regulares da COVID-19^{30,31}.

Há muito tempo está documentado que a coagulopatia é uma marca registrada da toxicidade do ferro. Ferro oxidado acelera a coagulação pela interação com proteínas da cascata. Além disso, a elevação da carga de ferro e ferritina levam ao aumento da viscosidade do sangue com trombose macro e microcirculatória difusa e recorrente. Isso pode explicar a causa da deterioração inesperada e morte em alguns casos de COVID-19^{23,27}.

Altos níveis de ferro livre são prejudiciais aos tecidos, especialmente por meio do dano redox que pode levar à fibrose. A quelação de ferro representa um pilar no tratamento da sobrecarga de ferro e demonstrou ter atividade antiviral e antifibrótica¹¹. Vários agentes quelantes estão atualmente registrados e usados rotineiramente na prática clínica, deferoxamina (DFO) tem um efeito direto sobre a ferritina, uma vez que promove a degradação da ferritina nos lisossomos por indução da autofagia, enquanto a deferiprona e o deferasirox provavelmente quelam o ferro citosólico e o ferro que é extraído da ferritina antes de degradação da ferritina por proteassomas³².

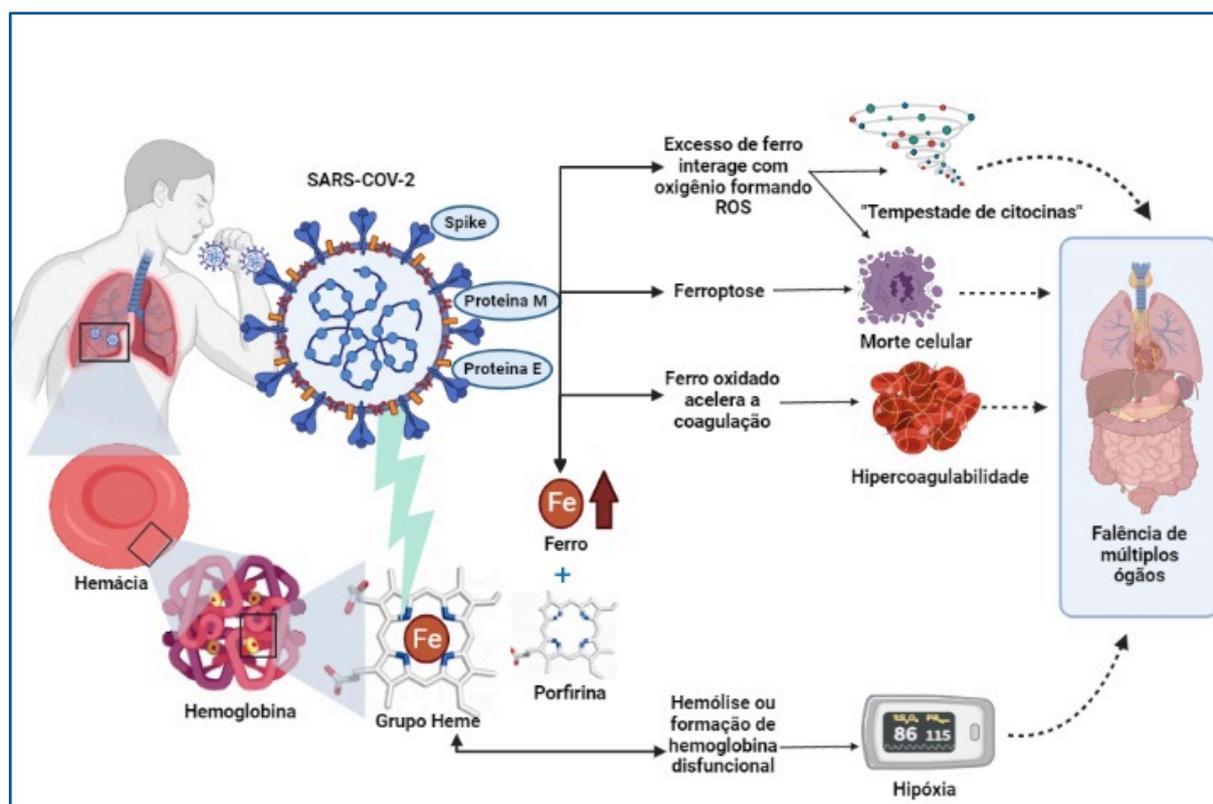


Figura 2 – Papel do ferro e da ferritina na fisiopatologia da COVID-19. O vírus SARS-CoV-2 é capaz de induzir diversos pontos de ataque ao hospedeiro. Intermediado pela proteína viral que se liga e ataca o grupo heme da hemoglobina, ocasionando hemólise ou formação de hemoglobina disfuncional. O excesso de ferro intracelular interage com o oxigênio molecular, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS) que contribuem para o dano oxidativo de diferentes órgãos, além disso, o ferro oxidado acelera a coagulação pela interação com proteínas da cascata levando a hipercoagulabilidade. A hiperferritinemia dá origem à ferroptose, com alto estresse oxidativo e lipoperoxidação, aumentando a mitofagia com apoptose/necrose e esse conjunto de fatores pode ajudar a explicar a causa da deterioração inesperada e falência de múltiplos órgãos em pacientes com COVID-19. Fonte: Autores.

FERRITINA COMO MARCADOR LABORATORIAL NA COVID-19

A ferritina é classificada como uma proteína citosólica na maioria dos tecidos, embora também exista uma forma mitocondrial que desempenha um papel essencial no metabolismo celular³³. A ferritina também tem a função de ligar moléculas de ferro e armazenar ferro em uma forma biologicamente disponível para processos celulares vitais, protegendo proteínas, lipídios e DNA da toxicidade potencial desse elemento metálico¹¹.

Os indicadores de ferro estão diretamente associados a uma resposta inflamatória aguda, sendo a ferritina sérica um bom exemplo de proteína que se eleva em estados agudos de inflamação³⁴. A associação entre altos níveis de ferritina e prognósticos mais agressivos sugere um papel patogênico dessa molécula. Além disso, sua produção pelo fígado e macrófagos é potencializada pelo processo inflamatório, uma vez que a transcrição da ferritina é induzida por IL-1B, IL-6 e IFN- γ ³⁵.

Estudos em pacientes com COVID-19 relataram níveis elevados de alguns marcadores inflamatórios, como procalcitonina, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e amilóide A sérico. No entanto, pouca atenção foi dada à ferritina, embora a hiperferritinemia demonstrou estar associada a

complicações em outras doenças virais, como a dengue³⁶. Embora a ferritina seja relatada como uma proteína de fase aguda, falta dados na literatura relatando os níveis modificados específicos em algumas doenças. Recentemente, a IL-6 tornou-se um marcador-chave em pacientes com COVID-19, e a ligação entre a IL-6 e o metabolismo do ferro é bem conhecida. Mesmo assim, nas diretrizes mais recentes para COVID-19³⁷ não há menção à ferritina, transferrina ou outros parâmetros de ferro³⁸.

Para avaliar se a ferritina pode ser usada como marcador laboratorial para prever gravidade e mortalidade em pacientes com COVID-19 foram analisados 12 estudos publicados nos anos de 2020 e 2021 que documentaram os níveis de ferritina sérica em pacientes com COVID-19 e correlacionaram com diversos parâmetros. Os dados analisados estão resumidos na Tabela 1.

A maioria dos estudos mostraram que altos níveis de ferritina se correlacionaram com aumento de gravidade em pacientes com COVID-19^{6,39-45}. No trabalho de Dahan et al.⁴¹, os autores descreveram um aumento significativo dos níveis de ferritina em pacientes com COVID-19 grave (2.817,6 ng/ml) quando comparados com aqueles codificados como não graves (708,6 ng/ml). Hippchen et al.⁴² verificaram na análise multivariada que baixos níveis de ferro sérico e altos níveis de ferritina foram preditores de gravidade na COVID-19.

Tabela 1 – Artigos que avaliam a ferritina e outros biomarcadores como parâmetros laboratoriais de prognóstico na COVID-19.

Autor	Ano/Local	Tipo de estudo	Tema	População de estudo	Resultados	Desfecho
Bolondi et al. ⁴⁰	2020 Itália	Estudo de Coorte Observacional	Avaliação do metabolismo do ferro e subtipos de linfócitos	31 paciente internados em UTI com diagnóstico de COVID-19 por PCR	Ferritina foi o primeiro biomarcador severamente elevado junto com linfopenia em pacientes graves com valores de 1470 (ug/L) entre o 11° e 14° dia de internação.	Hiperferritinemia e linfopenia foram os primeiros parâmetros a se alterar em pacientes graves.
Dahan et al. ⁴¹	2020 Israel	Estudo transversal	Avaliação da correlação entre ferritina e gravidade da doença	39 pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19	Pacientes graves apresentaram níveis significativamente mais elevados de ferritina (2.817,6 ng/ml) do que os pacientes não graves (708,6 ng/ml).	Níveis elevados de ferritina se correlacionaram com a gravidade na COVID-19 .
Bellmann-Weiler et al. ³⁹	2020 Áustria	Estudo retrospectivo	Avaliação de anemia inflamatória e alterações na homeostase do ferro	259 pacientes hospitalizados com COVID-19	64 pacientes (24,7%) apresentaram anemia. E níveis elevados de ferritina foram associados a internações hospitalares mais longas (p <0,001) e maior risco de gravidade, mas não foi associado a maior mortalidade.	Anemia e alterações da homeostase do ferro são prevalentes em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.
Lv et al. ⁶	2021 Wuhan	Estudo de coorte retrospectivo	Associação entre o status do ferro e risco de desfechos adversos na COVID-19	158 pacientes positivos para COVID-19	Pacientes graves tinham um nível mais alto de ferritina e níveis séricos mais baixos de ferro e transferrina do que aqueles em condição não grave. Os parâmetros do metabolismo do ferro também diferiram em pacientes com ou sem lesão de múltiplos órgãos.	Ferritina sérica elevada, ferro sérico e transferrina reduzidos foram associados ao risco aumentado de COVID-19 grave, SDRA e lesões de múltiplos órgãos.
Sonnweber et al. ⁴³	2020 Áustria	Estudo de coorte observacional prospectivo	Mudanças na homeostase do ferro são prolongadas no COVID-19 e relacionam-se com desempenho físico e patologias pulmonares	109 participantes foram avaliados dois meses após o início dos primeiros sintomas do COVID-19	Dois meses após a COVID-19, 38% dos indivíduos ainda apresentavam hiperferritinemia, sendo mais frequente em homens do que mulheres. Altas concentrações de ferritina foram associadas a doença grave, patologias pulmonares e diminuição da distância de caminhada quando comparada a indivíduos com ferritina normal.	Hiperferritinemia pode persistir por até dois meses e foi significativamente associada a patologias pulmonares severas, sendo mais frequente em indivíduos que tiveram COVID-19 grave.

Tabela 1 – Artigos que avaliam a ferritina e outros biomarcadores como parâmetros laboratoriais de prognóstico na COVID-19 (cont.).

Autor	Ano/Local	Tipo de estudo	Tema	População de estudo	Resultados	Desfecho
Hippchen et al. ⁴²	2020 Alemanha	Estudo retrospectivo	Marcadores do metabolismo do ferro em pacientes com COVID-19 para prever gravidade	308 pacientes, sendo Coorte A (n = 204) pacientes ambulatoriais, Coorte B (n=81) pacientes internados e Coorte C (n=23) pacientes ambulatoriais que internaram.	O metabolismo do ferro foi gravemente alterado em pacientes da coorte B e C (ferro = 3,0 umol/L e ferritina= 770ug/L) em comparação com a coorte A (ferro = 8,6 umol/L e ferritina= 227ug/L). Na análise multivariada, apenas os baixos níveis de ferro sérico e altos níveis de ferritina foram preditores de gravidade.	Níveis baixos de ferro sérico, bem como níveis altos de ferritina foram associados a COVID-19 grave.
Zhou et al. ⁴⁵	2020 Jiangsu, China	Estudo retrospectivo	Ferritina e Hcpidina como marcadores de gravidade na COVID-19	50 pacientes com COVID-19, sendo 12 com sintomas graves e 38 com sintomas leves e um grupo controle com 50 pessoas saudáveis.	Os níveis de hepcidina e ferritina sérica foram maiores em pacientes com COVID-19 grave quando comparados aos pacientes com quadro leve e os controles saudáveis (p <0,001). A gravidade da COVID-19 foi prevista quando a ferritina sérica era superior a 162 ng/mL, com hepcidina acima de 32,7 ng/mL.	A combinação dos testes de hepcidina e ferritina séricas mostraram ser bons marcadores de gravidade na COVID-19.
Tojo et al. ⁴⁴	2021 Yokohama	Estudo observacional retrospectivo e prospectivo de dois centros.	Marcadores do metabolismo do ferro relacionados com gravidade na COVID-19	136 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, divididos em pacientes com insuficiência respiratória grave (IR), com IR moderada e sem IR.	Os níveis de ferritina aumentaram significativamente em pacientes com IR comparados com os pacientes sem IR. Os níveis de ferro sérico foram significativamente mais baixos no grupo com IR moderada do que no grupo sem IR	Os níveis de ferritina aumentaram em pacientes com IR grave, independentemente do metabolismo do ferro.
Ahmed et al. ⁴⁶	2021 Paquistão	Estudo observacional retrospectivo	Avaliação da ferritina para predição de mortalidade e gravidade na COVID-19	157 pacientes com COVID-19 que foram divididos em dois grupos: sobrevivente (n=129)/ não sobreviventes (n=28)/ e graves (n=86)/ não graves (n=71)	A média dos níveis de ferritina foi significativamente maior no grupo grave (828,5 ng/mL) quando comparando com os não grave (357,5 ng/mL). Da mesma forma os níveis de ferritina em não sobreviventes (1096,4 ng /mL) foi significativamente maior comparando com os sobreviventes (548,9 ng/mL).	A concentração de ferritina sérica é um preditor promissor de mortalidade na COVID-19.
Raman et al. ⁴⁷	2021 Índia	Estudo de coorte retrospectivo	Ferritina e hemoglobina como preditores de mortalidade na COVID-19	210 pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19	Os níveis médios de ferritina sérica (640,00 ng/mL vs 220,00 ng mL) foram significativamente maiores entre os não sobreviventes, enquanto os níveis de hemoglobina foram significativamente mais baixos (12,12 g/dl vs 13,73 g/dl). Níveis de ferritina sérica maior que 400ng/mL previram a mortalidade com alta sensibilidade e especificidade.	A razão ferritina-hemoglobina (FHR), que engloba os níveis altos de ferritina e gravidade da anemia, funciona como um marcador prognóstico e de risco independente para mortalidade em COVID-19.

Tabela 1 – Artigos que avaliam a ferritina e outros biomarcadores como parâmetros laboratoriais de prognóstico na COVID-19 (cont.).

Autor	Ano/Local	Tipo de estudo	Tema	População de estudo	Resultados	Desfecho
Yağcı et al. ⁴⁸	2021 Istanbul	Estudo transversal	Relação de marcadores bioquímicos e gravidade da COVID-19	59 pacientes com COVID - 19 internados em UTI e enfermarias e 19 voluntários saudáveis.	Os níveis de ferritina sérica foram maiores nos pacientes falecidos do que nos sobreviventes (p = 0,003) e maiores nos pacientes intubados (1205 ug/L) do que nos não intubados (595 ug/L) (p = 0,005)	Nível de ferritina é um parâmetro crucial em termos de prognóstico e mortalidade na COVID-19.
Banchini et al. ³⁸	2021 Itália	Estudo observacional retrospectivo	Comparação da ferritina sérica em pacientes com COVID-19 e pacientes com inflamação aguda	17 pacientes internados com COVID-19 (grupo A), 30 pacientes admitidos por doença cirúrgica aguda, sem COVID-19 (grupo B) e um subgrupo de pacientes com leucocitose, sem COVID-19	O grupo A apresentou um nível médio de ferritina significativamente maior (674 ng/ml) em comparação com todo o grupo B (231 ng/ml), e o subgrupo com leucocitose (149 ng/ml) (p <0,0014).	Em inflamações agudas as alterações no metabolismo do ferro parecem ser limitadas e ferritina pode ser usado como biomarcador na COVID-19.

Hiperferritinemia também foi avaliada como um preditor promissor de mortalidade em pacientes com COVID-19⁴⁶⁻⁴⁸. No trabalho de Ahmed, Ansar Ahmed⁴⁶, os níveis de ferritina em não sobreviventes (1.096,4 ng/mL) foi significativamente maior que aos sobreviventes (548,9 ng/mL). Raman, Kv⁴⁷ verificaram que níveis de ferritina sérica maior que 400 ng/mL previram mortalidade com alta sensibilidade e especificidade.

O aumento de ferritina também foi associado com necessidade de admissão na UTI³⁹, bem como associaram esse marcador intimamente à dificuldade de resolução da patologia pulmonar e comprometimento do desempenho físico⁴³.

Alguns autores observaram uma diferença no metabolismo de ferro de acordo com o gênero^{42,43}. Sonnweber et al.⁴³ avaliaram pacientes após dois meses da infecção por COVID-19 e verificaram que a persistência de hiperferritinemia foi mais frequente em homens do que mulheres. Hippchen et al.⁴², por sua vez, observaram uma diferença de gênero para a ferritina e para o ferro sérico em todas as três coortes de pacientes, com os homens sendo mais afetados que as mulheres. Na COVID-19, uma diferença de gênero na gravidade da doença é bem reconhecida, especulando que níveis mais baixos de ferro sérico, bem como níveis mais altos de ferritina em pacientes do sexo masculino, podem estar associados a COVID-19 mais grave⁴².

Outro aspecto importante é que o processo inflamatório parece ser diferente nos casos de inflamação aguda usual, como cirurgias ou outras doenças inflamatórias onde os valores de ferritina se elevam, mas não de forma excessiva e rápida como em pacientes com COVID-19 grave. Banchini et al.³⁸ observaram um

nível médio de ferritina significativamente maior em pacientes com COVID-19 que naqueles que passaram por cirurgia ou que apresentavam leucocitose, e cita como exemplo um dos pacientes do estudo que foi internado por peritonite aguda devido à perfuração retal, com leucócitos de 27.000, contagem de neutrófilos de 90%, PCR de 36 e nível de ferritina de 657, valor inferior à mediana entre os pacientes que receberam alta no grupo COVID.

Esses achados refletem o que foi relatado anteriormente sobre o papel prognóstico desta proteína de armazenamento de ferro em outras doenças inflamatórias. A infecção grave causada pelo SARS-CoV-2 compartilha características clínicas e laboratoriais com certas síndromes designadas como hiperferritinêmicas, incluindo a Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), Doença de Still do adulto (DSA), síndrome antifosfolípide catastrófica (SAC) e choque séptico. Todas exibem níveis de ferritina sérica excessivamente elevadas associadas a tempestade de citocinas hiperinflamatórias e falência de múltiplos órgãos. As semelhanças entre COVID-19 grave e síndromes hiperferritinêmicas sugerem que a COVID-19 grave é um quinto membro desse espectro de doenças inflamatórias hiperferritinêmicas^{49,50}.

De acordo com essa hipótese, a ferritina elevada é apenas a ponta do iceberg de uma possível resposta hiperimune desregulada subjacente. Neste subgrupo de pacientes criticamente enfermos, a resposta inflamatória aumenta fora de controle, levando a doenças pulmonares e envolvimento sistêmico com risco de morte⁴¹. A fim de identificar esses pacientes precocemente, acreditamos que todos os pacientes com COVID-19 devam ser rastreados para hiperferritinemia.

Finalmente, os resultados dos estudos apoiaram a utilidade da ferritina de forma significativa como biomarcador clínico promissor e robusto^{6,39,40,43,45,46}. Assim, como esperado, a ferritina pode prever a progressão clínica e a mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19, servindo ainda como forma de avaliação da gravidade durante a hiperinflamação.

CONCLUSÃO

Os achados encontrados nesta revisão mostraram que o ferro e a ferritina tem papel chave na patogênese

da COVID-19 envolvendo o ataque a hemoglobina causando hipóxia, produção de espécies reativas de oxigênio, ferroptose e hipercoagulabilidade que causam danos celulares e desenvolvem um amplo espectro de anormalidades que contribuem para o agravamento da doença. O dismetabolismo do ferro, marcado pela hiperferritinemia, está associada a estados inflamatórios na infecção por SARS-CoV-2 e o processo inflamatório nessa doença parece se diferenciar de outras inflamações agudas por ser mais exacerbada, portanto, a dosagem de ferritina mostrou ser um marcador laboratorial útil e com um potencial clínico e discriminatório para definir a gravidade e mortalidade durante o curso do COVID-19, além dos marcadores habituais disponíveis.

REFERÊNCIAS

- Xu J, Ma XP, Bai L, Wang M, Deng W, Ning N. A systematic review of etiology, epidemiology, clinical manifestations, image findings, and medication of 2019 Corona Virus Disease-19 in Wuhan, China. *Medicine*. 2020;99(42):e22688. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022688>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract*. 2020;10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-99. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
- Lv Y, Chen L, Liang X, Liu X, Gao M, Wang Q, et al. Association between iron status and the risk of adverse outcomes in COVID-19. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3462-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.033>
- Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):500-10. <https://doi.org/10.1038/nri3863>
- Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401-9. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>
- Coffey R, Ganz T. Iron homeostasis: An anthropocentric perspective. *J Biol Chem*. 2017;292(31):12727-34. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.781823>
- Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol*. 2021;58(3):182-7. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.07.001>
- Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020;68(4):213-24. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>
- Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol*. 2018;107(1):7-15. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2366-2>
- Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:105-22. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104804>
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:8-13. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.8>
- Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):189-97. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000236>
- Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Med*. 2017;46(12 Pt 2):e272-e8. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.006>
- Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128-38. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-4. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
- Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):726-30. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
- Murray E, Tomaszewski M, Guzik TJ. Binding of SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2: clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2020;116(7):e87-e9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa096>
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008;93(5):543-8. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048>
- Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim WH. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother*. 2021;136:111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Liu W, Li HJ. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2022 (Preprint). <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2021-dtpv3-v11>
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*. 2014;6(4):748-73. <https://doi.org/10.1039/C3MT00347G>

29. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: captures iron and generates reactive oxygen species to damage the human immune system. *Autoimmunity*. 2021;54(4):213-24. <https://doi.org/10.1080/08916934.2021.1913581>
30. Sun Y, Chen P, Zhai B, Zhang M, Xiang Y, Fang J, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110108. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110108>
31. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
32. Temraz S, Santini V, Musallam K, Taher A. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(1):64-73. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.01.006>
33. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
34. Suchdev PS, Williams AM, Mei Z, Flores-Ayala R, Pasricha SR, Rogers LM, et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1626s-33s. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155937>
35. Ruscitti P, Giacomelli R. Ferritin and Severe COVID-19, from clinical observations to pathogenic implications and therapeutic perspectives. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(8):516-8. PMID:33236586
36. Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta*. 2020;509:249-51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>
37. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
38. Banchini F, Cattaneo GM, Capelli P. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00354-3>
39. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. *J Clin Med*. 2020;9(8):2429. <https://doi.org/10.3390/jcm9082429>
40. Bolondi G, Russo E, Gamberini E, Circelli A, Meca MCC, Brogi E, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>
41. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(8):494-500. PMID:33236582
42. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, Merle U. Hypoferremia is associated with increased hospitalization and oxygen demand in COVID-19 patients. *HemaSphere*. 2020;4(6):e492. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000492>
43. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01546-2>
44. Tojo K, Sugawara Y, Oi Y, Ogawa F, Higurashi T, Yoshimura Y, et al. The U-shaped association of serum iron level with disease severity in adult hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):13431. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92921-6>
45. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926178. <https://doi.org/10.12659/MSM.926178>
46. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg*. 2021;63:102163. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.02.009>
47. Raman N, Kv P, Ashta KK, Vardhan V, Thareja S, J M, et al. Ferritin and hemoglobin as predictors of fatal outcome in COVID-19: two sides of the same coin. *J Assoc Physicians India*. 2021;69(8):11-2. PMID:34472812
48. Yağcı S, Serin E, Acicbe Ö, Zeren M, Odabaşı MS. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021;43 Suppl 1(suppl 1):142-51. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13479>
49. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun rev*. 2020;19(7):102573. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>
50. Rosário C, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):664-5. PMID:25438466

Conflitos de interesse: Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Contribuição individual dos autores:

Concepção e desenho do estudo: SCS, GSS e JBA
 Análise e interpretação dos dados: SCS, GSS e JBA
 Coleta de dados: SCS, GSS e JBA
 Redação do manuscrito: SCS, GSS e JBA
 Revisão crítica do texto: JBA
 Aprovação final do manuscrito*: SCS, GSS e JBA
 Análise estatística: Não se aplica
 Responsabilidade geral pelo estudo: JBA

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

Informações sobre financiamento: não se aplica.