

## O PAPEL DO FERRO NA REGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*THE ROLE OF IRON IN REGULATING THE IMMUNE SYSTEM IN HEMATOLOGICAL DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW*

*EL PAPEL DEL HIERRO EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS: UNA REVISIÓN INTEGRADORA*

Caio Santos Mariano

Joyce Bezerra Plácido

Lara Gonçalves Azevedo Vinhal Borges

Maria Vanessa Rodrigues Soares

Simone de Goes Simonato

**Resumo:** O ferro é um micronutriente vital para a homeostase celular, com papel principal no sistema hematopoietico e imunológico. Entretanto, a instabilidade desse mineral, seja a deficiência (anemia ferropriva) ou a sobrecarga (como na talassemia), afeta diretamente o sistema imune, deixando-o mais vulnerável a infecções. O objetivo deste trabalho foi analisar as evidências científicas sobre o papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed, Science Direct e Taylor and Francis, utilizando critérios de inclusão para artigos publicados entre 2015 e 2025. Dez artigos foram selecionados para a análise final. Os resultados demonstraram que a deficiência de ferro está associada a uma piora nos desfechos de infecções bacterianas (otite média) e vírais (pneumonia, HIV), correlacionando-se com a diminuição da função de neutrófilos. Por outro lado, a sobrecarga de ferro na talassemia demonstrou comprometer a imunidade inata, reduzindo as células Natural Killer (NK), e foi associada a um maior risco de infecção, que é significativamente reduzido pela terapia de quelação ( $OR = 0,18$ ). Conclui-se que o objetivo foi atingido, evidenciando que tanto a carência quanto o excesso de ferro levam à disfunção imunológica, reforçando a importância do diagnóstico biomédico preciso para diferenciar a anemia carencial da inflamatória, visando um tratamento adequado.

**Palavras-chaves:** Ferro. Sistema Imunológico. Doenças Hematológicas. Anemia. Sobrecarga de Ferro.

**Abstract:** Iron is a vital micronutrient for cellular homeostasis, playing a key role in the hematopoietic and immune systems. However, instability of this mineral, whether deficiency (iron deficiency anemia) or overload (as in thalassemia), directly affects the immune system, making it more vulnerable to infections. The aim of this study was to analyze the scientific evidence on the role of iron in regulating the immune system in hematological diseases. An integrative literature review was conducted in the PubMed, Science Direct, and Taylor and Francis databases, using inclusion criteria for articles published between 2015 and 2025. Ten articles were selected for final analysis. The results demonstrated that iron deficiency is



associated with a worsening of outcomes in bacterial (otitis media) and viral (pneumonia, HIV) infections, correlating with decreased neutrophil function. On the other hand, iron overload in thalassemia has been shown to compromise innate immunity, reducing Natural Killer (NK) cells, and has been associated with a higher risk of infection, which is significantly reduced by chelation therapy (OR = 0.18). It is concluded that the objective was achieved, demonstrating that both iron deficiency and excess lead to immune dysfunction, reinforcing the importance of accurate biomedical diagnosis to differentiate between iron deficiency and inflammatory anemia, aiming for appropriate treatment.

**Keywords:** Iron. Immune System. Hematological Diseases. Anemia. Iron Overload.

**Resumen:** El hierro es un micronutriente vital para la homeostasis celular y desempeña un papel clave en los sistemas hematopoyético e inmunitario. Sin embargo, la inestabilidad de este mineral, ya sea por deficiencia (anemia ferropénica) o por sobrecarga (como en la talasemia), afecta directamente al sistema inmunitario, haciéndolo más vulnerable a las infecciones. El objetivo de este estudio fue analizar la evidencia científica sobre el papel del hierro en la regulación del sistema inmunitario en enfermedades hematológicas. Se realizó una revisión bibliográfica integradora en las bases de datos PubMed, Science Direct y Taylor & Francis, utilizando los criterios de inclusión para artículos publicados entre 2015 y 2025. Se seleccionaron diez artículos para el análisis final. Los resultados demostraron que la deficiencia de hierro se asocia con un empeoramiento de la evolución en infecciones bacterianas (otitis media) y virales (neumonía, VIH), correlacionándose con una disminución de la función de los neutrófilos. Por otro lado, se ha demostrado que la sobrecarga de hierro en la talasemia compromete la inmunidad innata, reduciendo las células Natural Killer (NK), y se ha asociado con un mayor riesgo de infección, que se reduce significativamente con la terapia de quelación (OR = 0,18). Se concluye que el objetivo fue alcanzado, demostrando que tanto la deficiencia como el exceso de hierro conducen a disfunción inmunológica, reforzando la importancia del diagnóstico biomédico preciso para diferenciar entre deficiencia de hierro y anemia inflamatoria, objetivando un tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** Hierro. Sistema inmunitario. Enfermedades hematológicas. Anemia. Sobrecarga de hierro.

## 1 Introdução

O ferro é um micronutriente vital para diversas funções fundamentais do organismo, como o transporte de oxigênio através da hemoglobina, a produção de trifosfato de adenosina (ATP) ao transportar elétrons na mitocôndria e, sendo um componente primário na enzima ribonucleotídeo redutase ligada à síntese do DNA e à proliferação celular, funções essas que se englobam na homeostase celular de forma singular. (Grotto, 2008; Andrews Schmidt, 2007)

Diante disso, o metabolismo do ferro no corpo requer um perfeito equilíbrio, não podendo haver nem excesso nem falta, já que dentro de sua própria homeostase seus mecanismos de excreção são menos avançados e eficientes do que aqueles que regulam a absorção. Sendo assim, são necessárias proteínas geradas pelo organismo, como a transferrina, cujo objetivo é compartilhar o ferro pelo corpo de forma equilibrada e impedir possíveis reações tóxicas que sua reatividade química pode ocasionar, como nas reações de Fenton e Haber-Weiss capazes de induzir dano a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. (Grotto, 2008)

Dentre todos os sistemas do corpo, dois são extremamente dependentes do ferro: o hematopoiético e o imunológico. No hematopoiético, a medula óssea exige a maior quantidade de ferro do organismo para sustentar a produção de eritrócitos, suprida pela reciclagem diária de hemácias. (Hoffbrand; Moss, 2021)

Já no sistema imunológico, o mineral exerce uma função crítica nas duas formas de imunidade. Na inata, macrófagos e neutrófilos dependem do ferro para a regulação de



## **O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa**

suas enzimas microbicidas, como a mieloperoxidase. Na adaptativa, sua disponibilidade influencia a ativação e a proliferação dos linfócitos T e B. O organismo também conta com o mecanismo da imunidade nutricional, que captura o ferro disperso para evitar o crescimento de microrganismos. (Abbas; Lichtman, 2021; Weiss; Goodnough, 2005)

Com o surgimento de doenças hematológicas, o equilíbrio homeostático é duramente afetado e tem sua harmonia quebrada, forçando o organismo aos extremos da deficiência ou da sobrecarga, com impacto direto na imunidade. A talassemia beta, uma doença genética caracterizada pela produção reduzida ou ausente das cadeias beta da hemoglobina, resulta em anemia crônica e na necessidade de transfusões sanguíneas frequentes. Estima-se que cerca de 1,5% da população mundial tenha genes relacionados à talassemia beta, e aproximadamente 60.000 pessoas desenvolvem casos sintomáticos a cada ano em todo o mundo (Taher; Cappellini, 2019).

Como consequência, ocorre sobrecarga de ferro, tanto pelas transfusões recorrentes quanto pela eritropoiese ineficaz associada à supressão da hepcidina. Esse processo aumenta a absorção intestinal de ferro e leva ao acúmulo progressivo e tóxico nos tecidos, desencadeando estresse oxidativo e comprometendo a função imunológica. (Hoffbrand; Moss, 2021; Taher; Saliba, 2017; Nemeth, Ganz, 2014).

Na anemia ferropriva, maior exemplo da privação de ferro no corpo e desordem nutricional mais comum no mundo, acometendo aproximadamente 1.92 bilhões de pessoas segundo a OMS, sua deficiência não compromete apenas a produção de hemoglobina, mas também limita o sistema imune de receber e utilizar o mineral como combustível para suas células, tornando o organismo mais suscetível e vulnerável a infecções patogênicas. (Agoro; Mura, 2023; Camaschella, 2015)

O desequilíbrio da homeostase do ferro no corpo, tanto em excesso quanto em insuficiência, afeta diretamente o sistema imunológico. Seu excesso, característica da talassemia beta, compromete a ativação dos linfócitos T e a habilidade fagocítica de neutrófilos e macrófagos, satura as proteínas de transporte, anulando assim a imunidade nutricional, e cria um ambiente perfeito para microrganismos que utilizam o mineral em sua nutrição, como *Yersinia enterocolitica* e *Mycobacterium tuberculosis*, o que aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas nesses pacientes. (Yilmaz; Li, 2018; Weiss; Goodnough, 2005; Theil, 2011)

Em oposição, na anemia ferropriva, a baixa disponibilidade de ferro implica na limitada capacidade dos linfócitos de se proliferarem em caso de ameaça externa e na atividade microbicida dos fagócitos, comprometendo a resposta do sistema imunológico e aumentando a vulnerabilidade a enfermidades, sejam elas virais ou bacterianas. (Agoro; Mura, 2023)

A importância desta pesquisa está atrelada ao fato de que as complicações infecciosas desencadeadas por patógenos são uma das principais causas de mortalidade em pacientes acometidos por condições hematológicas. A relevância do tema se mostra na dúvida clínica constante dos profissionais de saúde ao avaliarem o status de ferro desses pacientes. A importância científica desta revisão integrativa está na necessidade de fortalecer um acervo literário vasto, porém disperso, em uma síntese coesa e atualizada. Dessa forma, a potencial contribuição deste trabalho é oferecer uma perspectiva clara sobre os mecanismos que conectam o ferro à imunidade e como eles podem ser afetados, auxiliando na resolução de um problema recorrente de saúde mundial, fornecendo subsídios que possam, futuramente, influenciar métodos



terapêuticos mais seguros e eficazes para o controle das infecções nesses pacientes, considerando não apenas os níveis séricos de ferro, mas também seu impacto funcional no sistema imunológico, incluindo sua distribuição celular.

Dante do exposto, o presente trabalho foi norteado pela busca de um resultado comprehensível, definido pelo objetivo geral: analisar as evidências científicas sobre o papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas. Para que este resultado seja alcançado, foram traçados objetivos específicos, que consistem em: descrever os principais mecanismos pelos quais a deficiência de ferro afeta a resposta imune no contexto das doenças hematológicas, apontar as consequências da sobrecarga e da deficiência de ferro para o sistema imunológico em pacientes com condições hematológicas, e por fim, condensar as principais implicações clínicas dessas interações para o controle de infecções e da terapia com ferro nesses pacientes.

## **2 Metodologia**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e de caráter descritivo, método que possibilita a síntese e análise de múltiplos estudos previamente publicados, permitindo a construção de uma compreensão ampliada sobre o tema investigado. Para nortear a pesquisa, foi elaborada a seguinte pergunta: Qual a influência do ferro na regulação do sistema imunológico de pacientes com doenças hematológicas?

A pesquisa foi desenvolvida em ambiente virtual, por meio da consulta às bases de dados PubMed, Science Direct e Taylor and Francis Online, selecionando periódicos científicos diretamente relacionados à temática proposta. A busca concentrou-se em estudos que abordassem a relação entre o ferro, a resposta imunológica e os desfechos clínicos em pacientes com doenças hematológicas, reunindo evidências consistentes e atuais sobre o assunto.

Para a elaboração das estratégias de busca, foram utilizados descritores padronizados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH), assegurando precisão e abrangência na recuperação dos estudos. Os termos empregados foram: “ferro”, “sistema imunológico”, “doenças hematológicas”, “anemia”, “sobrecarga de ferro”, “talassemia beta”, “homeostase” e “deficiência de ferro”. Esses descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de modo a ampliar a sensibilidade da busca e, ao mesmo tempo, refinar a seleção dos artigos.

Foram definidos como critérios de inclusão: artigos originais publicados no período de 2015 a 2025, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem de forma direta a relação entre ferro, imunidade e doenças hematológicas em humanos. Foram excluídas revisões de literatura, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, estudos em modelos animais ou *in vitro* sem correlação clínica direta, bem como publicações que não respondessem à questão norteadora da pesquisa.

A seleção dos estudos seguiu etapas sucessivas: inicialmente, pela leitura de títulos e resumos, com exclusão daqueles que não atenderam aos critérios estabelecidos, em seguida, pela leitura integral dos artigos pré-selecionados, para aplicação final dos critérios de inclusão e exclusão. A amostra do estudo foi composta pelos artigos resultantes desse processo. Para melhor visualização, será apresentado um

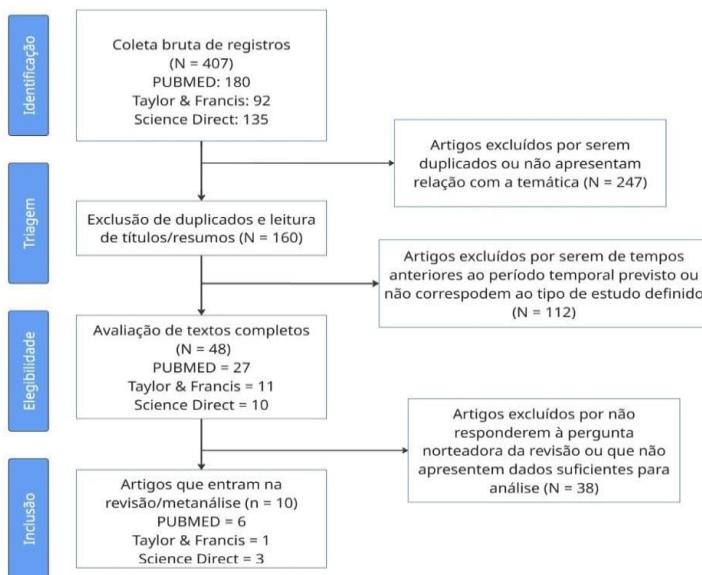


## O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa

fluxograma adaptado do modelo PRISMA, evidenciando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Por fim, os dados obtidos foram analisados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas, de acordo com as similaridades identificadas entre os estudos. A síntese integrativa dos resultados possibilitou evidenciar os principais achados, identificar lacunas no conhecimento e discutir as implicações para a prática clínica.

**Figura 1- Fluxograma da metodologia da etapa de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.**



Fonte: Elaborado pelos autores (2025)

### 3 Resultados e Discussão

Com base nos descritores “ferro”, “sistema imunológico”, “doenças hematológicas”, “anemia”, “sobrecarga de ferro”, “talassemia beta”, “homeostase” e “deficiência de ferro”, além dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, foram identificados dez artigos nas bases de dados, sendo seis na *PubMed*, três na *Science Direct* e um na *Taylor and Francis*.

Após a análise dos estudos selecionados, elaborou-se um quadro (quadro 1), que apresenta as seguintes informações: título, autores, ano de publicação, metodologia empregada, principais resultados, discussão e conclusão. Os estudos incluídos foram conduzidos predominantemente por meio de ensaios clínicos e publicados entre os anos de 2015 e 2025, atendendo aos critérios metodológicos definidos nesta revisão integrativa.

Hassan *et al.* (2016), no primeiro artigo analisado, examinaram a influência da anemia ferropriva no funcionamento do sistema imunológico de crianças. O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre a deficiência de ferro e as alterações na resposta imune. Após analisarem diversos marcadores imunológicos, observou-se que as crianças com anemia ferropriva apresentaram níveis reduzidos de Imunoglobulina G (IgG) e



Interleucina-6 (IL-6) em comparação ao grupo controle. Além disso, os autores relataram que a atividade dos neutrófilos nas crianças com anemia ferropriva estava significativamente diminuída, tanto na capacidade fagocitária quanto na geração de explosões oxidativas. O estudo também demonstrou uma correlação positiva e significativa entre os níveis séricos de ferro e os de IL-6, sugerindo que a presença adequada de ferro no organismo pode estar diretamente relacionada à regulação dessa citocina. Em contrapartida, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de outras imunoglobulinas nem na razão CD4/CD8 entre os grupos analisados. Esses achados evidenciam um comprometimento direto dos mecanismos de defesa, fornecendo base fisiopatológica para a maior suscetibilidade a infecções observada em pacientes com essa condição.

No artigo 2, Xuanxuan *et al.* (2025) realizaram um estudo utilizando a randomização mendeliana para investigar a relação de causa e efeito entre as células imunológicas e a anemia ferropriva (ADF). A partir da análise de 731 tipos de células do sistema imune, 34 apresentaram associações significativas com a ADF, sendo que 19 foram identificadas como fatores de risco causal para o desenvolvimento da anemia. Na análise inversa, que avaliou o impacto da ADF sobre o sistema imunológico, os autores observaram que a condição pode causar disrupção em 35 tipos de células imunes, incluindo o aumento nos níveis de 23 delas, entre as quais se destacam diferentes subtipos de células B. Os pesquisadores destacaram limitações importantes em seus resultados, apontando que a evidência genética foi derivada de uma população do sul da Ásia, o que pode restringir a generalização dos achados para outras etnias. Ainda assim, o estudo fornece evidências robustas de uma complexa relação bidirecional, em que o perfil imunológico pode influenciar o risco de anemia, enquanto a deficiência de ferro, por sua vez, provoca ampla desregulação nas populações de células de defesa.

Lasminingrum *et al.* (2021), no terceiro artigo, avaliaram a relação entre anemia por deficiência de ferro (ADF) e otite média crônica supurativa (OMCS) em crianças. Em um estudo caso-controle, observaram que as crianças com OMCS apresentavam marcadores de ferro significativamente mais baixos: os níveis de ferritina sérica foram de 12,37 ng/mL no grupo caso e 22,18 ng/mL no grupo controle ( $p < 0,001$ ). Essa deficiência de ferro estava associada a uma maior prevalência de ADF, quase três vezes mais frequente no grupo com infecção crônica (31,0%) em comparação ao grupo controle (11,9%). A análise estatística indicou que a anemia ferropriva aumenta aproximadamente 3,3 vezes o risco de desenvolver OMCS. Os autores atribuem essa vulnerabilidade à disfunção imune e ao estresse oxidativo da mucosa do ouvido médio, corroborando os achados de Hassan *et al.* (2016), que mostraram redução da capacidade fagocitária de neutrófilos em crianças com ADF. Este estudo fornece, portanto, evidência clínica direta de como a disfunção imunológica induzida pela deficiência de ferro pode aumentar a suscetibilidade a infecções crônicas.

No quarto artigo, Chang *et al.* (2022) investigaram os desfechos da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em 3.601 crianças. O estudo demonstrou que crianças com anemia apresentaram evolução clínica mais grave, evidenciada por maior tempo de internação hospitalar (mediana de 6 contra 4 dias) e aumento significativo nas taxas de internação em UTI, necessidade de intubação e desenvolvimento de empiema. A análise de riscos confirmou que a anemia ferropriva (odds ratio ajustado de 2,80 para necessidade de UTI) e a anemia normocítica (odds ratio ajustado de 3,46 para UTI) são fatores independentes que aumentam a gravidade da doença. Além disso, o estudo



## O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa

mostrou associação com agentes infecciosos, observando que a infecção por adenovírus foi mais frequente em pacientes com anemia ferropriva. Os autores destacam que a febre, comum na PAC, pode ter influenciado os marcadores inflamatórios, dificultando a identificação precisa do tipo de anemia no momento da internação. Ainda assim, os resultados reforçam que a deficiência de ferro agrava a evolução das infecções respiratórias e aumenta a vulnerabilidade a certos vírus.

Mayr et al. (2025), no quinto artigo, aprofundaram a dinâmica da homeostase do ferro durante infecções agudas ao analisar 413 crianças com doença febril. O estudo, realizado no Gabão, identificou a malária como um fator de risco primário, aumentando a chance de anemia em 2,09 vezes (OR = 2,09). A alta incidência de anemia (74,7%) era majoritariamente do tipo inflamatório, processo mediado pela hepcidina. Esse mecanismo oferece uma explicação fisiológica para a dificuldade de diagnosticar a real deficiência de ferro em quadros febris, uma limitação apontada no artigo 4 por Chang et al. (2022). A natureza patógeno-específica dessa resposta foi evidenciada de duas formas: primeiro, por biomarcadores de ferro distintos, com crianças com malária apresentando concentrações medianas de ferritina (64 µg/L) e transferrina (2,01 g/L), valores significativamente mais baixos do que os encontrados em infecções bacterianas (264 µg/L e 2,45 g/L, respectivamente); segundo, pela resposta de citocinas, em que a disponibilidade de ferro teve correlação negativa significativa com IL-10, IL-6 e IL-2 apenas no subgrupo com malária. Esses achados reforçam o conceito de que a desregulação da homeostase do ferro é uma sofisticada estratégia de defesa, na qual o corpo sequestra ativamente o ferro, privando os patógenos de um nutriente essencial para sua proliferação em meio a uma complexa resposta inflamatória.

No sexto artigo analisado, o estudo de coorte conduzido por Abioye et al. (2024) acompanhou 70.442 indivíduos com HIV na Tanzânia, uma população altamente suscetível, na qual 69% apresentavam anemia no início e 41% já possuíam o sistema imunológico comprometido (contagem de CD4 < 350 células/µL). A pesquisa revelou um risco crescente de óbito: a ocorrência de anemia leve, moderada e grave aumentou a probabilidade de morte em 1,29, 1,88 e 3,33 vezes, respectivamente, entre aqueles que estavam iniciando o tratamento. De forma relevante, os resultados se mantiveram, com a anemia grave elevando o risco de morte em 3,31 vezes, inclusive no grupo que já seguia a terapia antirretroviral. O estudo também apresentou uma contradição interessante sobre a suplementação de ferro: embora não estivesse associada ao aumento da mortalidade, observou-se um incremento de 1,77 vezes no risco de insucesso no controle viral. A principal limitação, semelhante à observada por Mayr et al. (2025), foi a dificuldade em determinar a causa exata da anemia, o que aumenta ainda mais a incerteza sobre o uso de ferro em indivíduos com o sistema imunológico já fragilizado.

Apresentando a outra face da desregulação do ferro, o excesso desse mineral também pode ser prejudicial, como se observa em pacientes com β-talassemia major dependentes de transfusões. Nesse contexto, o estudo realizado por Elbassal et al. (2025), no sétimo artigo, analisou como a sobrecarga de ferro impacta as subpopulações de células *Natural Killer* (NK), essenciais para a imunidade inata. O trabalho demonstrou que pacientes com talassemia apresentavam uma redução significativa nas contagens das principais subpopulações funcionais de células NK (*CD56bright* e *CD56dim*) em comparação com o grupo controle. O achado mais relevante foi a forte correlação negativa entre os níveis de ferritina sérica, marcador de sobrecarga de ferro, e a contagem



dessas células NK, sugerindo que, quanto maior a sobrecarga de ferro, menor a quantidade de células do sistema imunológico. Esse estado patológico de acúmulo de ferro destaca a importância dos mecanismos de defesa do organismo, como a desregulação da homeostase do ferro discutida por Mayr *et al.* (2025) no artigo 5, em que o organismo sequestra o ferro para evitar essa toxicidade durante infecções. O estudo conclui que a hiperferritinemia está associada a um perfil desregulado de células NK, comprometendo a imunidade inata e aumentando o risco de infecções nesses pacientes.

No oitavo artigo, Özköteş *et al.* (2025) analisaram em pacientes com talassemia que necessitam de transfusões regulares, outra área de disfunção do sistema imunológico: a aloimunização, condição em que ocorre a produção de anticorpos por um indivíduo contra antígenos de outra pessoa da mesma espécie, em decorrência da exposição a material genético alheio. Em um levantamento com 54 participantes, os pesquisadores identificaram uma incidência elevada de aloanticorpos (29,6%), fenômeno associado a determinadas alterações imunológicas, como níveis significativamente menores do componente C4 do sistema complemento e quantidades reduzidas de células B (CD19+). No entanto, em contraste direto com o artigo 7, de Elbassal *et al.* (2025), que relacionou fortemente a hiperferritinemia (sobrecarga de ferro) à disfunção das células NK, este estudo não encontrou correlação significativa entre os níveis de ferritina e o desenvolvimento de aloanticorpos.

No nono artigo, Mansory *et al.* (2025) forneceram evidência clínica direta para os riscos da sobrecarga de ferro, investigando os fatores predisponentes a infecções em 303 pacientes com talassemia. O estudo confirmou que níveis elevados de ferritina estavam significativamente associados a um maior risco de infecção ( $p = 0,02$ ). Os próprios pesquisadores, contudo, destacam uma limitação importante: o uso restrito da ressonância magnética (RM), exame de referência para a quantificação do ferro corporal. Essa limitação implica que a associação observada se baseou predominantemente na ferritina, marcador que também pode aumentar em resposta à infecção, por se tratar de um reagente de fase aguda. Esse achado estabelece uma conexão entre o mecanismo discutido no artigo 7, de Elbassal *et al.* (2025), a redução de células NK induzida pelo ferro, e um desfecho clínico mensurável. De forma ainda mais expressiva, o estudo demonstrou o impacto da intervenção terapêutica: a quelação, responsável pela remoção do excesso de ferro, foi identificada como um fator de proteção robusto, reduzindo as chances de infecção em 82% ( $OR = 0,18$ ;  $p < 0,001$ ). A gravidade desse risco foi reforçada pela taxa de mortalidade, significativamente maior em pacientes com culturas positivas em comparação com aqueles sem infecção (22% vs. 3%), evidenciando que a disfunção imune induzida pela sobrecarga de ferro pode ter consequências letais.

No décimo artigo, Ghoti *et al.* (2024) investigaram o desfecho clínico e a resposta imune de pacientes com β-talassemia major frente à infecção e à vacinação contra o SARS-CoV-2. Os resultados revelaram um paradoxo notável: embora os pacientes com talassemia apresentassem uma incidência de infecção (51,5%) muito superior à da população geral, o curso clínico da doença foi surpreendentemente leve. A maioria dos pacientes (76,2%) permaneceu assintomática, e nenhum caso evoluiu para formas graves, críticas ou óbito. Esse achado contrasta fortemente com o artigo 9, de Mansory *et al.* (2025), que demonstrou alta mortalidade nesses mesmos pacientes quando expostos a infecções bacterianas. Além disso, o estudo de Ghoti et al. evidenciou que os



## O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa

pacientes com talassemia desenvolveram uma resposta de anticorpos IgG significativamente mais elevada que a dos controles saudáveis, tanto após a infecção natural quanto após a vacinação. Esses resultados sugerem que, embora a sobrecarga de ferro possa comprometer a imunidade inata, como observado no artigo 7, de Elbassal *et al.* (2025), a resposta imune humoral adaptativa a esse vírus específico não apenas se mantém funcional, como pode estar até mesmo exacerbada. Parte inferior do formulário

Muitos dos artigos selecionados apontam uma correlação direta entre a deficiência de ferro e a gravidade das manifestações infecciosas, demonstrando que essa condição está intrinsecamente associada a uma disfunção de amplo espectro do sistema imune. Essa relação possui fundamentos tanto funcionais quanto genéticos, conforme sugerido pela análise preditiva de Xuanxuan *et al.* (Artigo 2). Por exercer papel essencial na resposta celular, a carência de ferro inibe a capacidade fagocitária dos neutrófilos e reduz a produção de anticorpos, como a IgG, alterando de forma significativa as respostas imunes inata e humoral. Considerado, portanto, um importante modulador da suscetibilidade a doenças, o ferro, quando deficiente, aumenta a vulnerabilidade a infecções, o que se traduz em desfechos clínicos mensuráveis, como o risco 3,3 vezes maior de otite média crônica e a evolução mais severa da pneumonia em pacientes anêmicos (Hassan *et al.*, 2016; Lasminingrum *et al.*, 2021; Chang *et al.*, 2022).

Acredita-se que essa relação complexa entre os níveis de ferro e a gravidade das manifestações infecciosas exista porque a homeostase desse mineral é determinante para o curso da infecção. O ferro atua como principal modulador dessa resposta: quando em excesso, como ocorre na talassemia, exerce efeito negativo sobre as células Natural Killer (NK), conforme demonstrado pela correlação inversa entre os níveis de ferritina e a contagem dessas células. Em consequência, os episódios infecciosos tornam-se mais frequentes, um risco que pode ser drasticamente reduzido (em 82%) pela terapia de quelação, responsável por remover o excesso de ferro. Essa regulação também se manifesta durante infecções agudas, quando o organismo sequestra ativamente o ferro como mecanismo de defesa, e em pacientes imunocomprometidos, nos quais a suplementação do mineral pode resultar em falha no controle viral. Tais achados evidenciam o papel duplo do ferro na imunidade (Mansory *et al.*, 2025; Elbassal *et al.*, 2025; Mayr *et al.*, 2025; Abioye *et al.*, 2024).

**Quadro 1 - Descrição do título, autores, ano de publicação, metodologia utilizada, resultados e discussão e conclusão do autor nos dez artigos selecionados.**

Título do artigo	Autores	Ano	Metodologia	Resultado e Discussão	Conclusão
------------------	---------	-----	-------------	-----------------------	-----------



Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children	Hassan, T. H. et al.	2016	Estudo caso-controle com 60 crianças (40 com anemia ferropriva, 20 controles). Foram analisados parâmetros hematológicos e imunológicos (IgG, IgA, IgM, IL-6, fagocitose de neutrófilos etc.).	Pacientes com anemia ferropriva apresentaram níveis significativamente mais baixos de IgG e IL-6, além de uma redução acentuada na atividade fagocitária e explosão oxidativa dos neutrófilos.	A deficiência de ferro tem um impacto claro na função do sistema imune em crianças, comprometendo tanto a imunidade humoral quanto a celular. A correção da deficiência é fortemente recomendada.
Gene prediction of the relationship between iron deficiency anemia and immune cells	Xuanxuan, X. et al.	2025	Estudo computacional de randomização mendeliana (RM) bidirecional, utilizando 731 conjuntos de dados de GWAS para analisar a relação causal entre células imunes e a anemia por deficiência de ferro (ADF).	O estudo identificou uma relação causal bidirecional: variações genéticas em 19 tipos de células imunes aumentam o risco de ADF, e inversamente, a ADF pode causar disruptões em 35 tipos de células imunes. Os genes STAT1, IRF1 e IRF7 foram identificados como centrais.	Os achados fornecem evidências genéticas robustas de que a ADF e as células do sistema imune têm uma complexa relação causal bidirecional, oferecendo novos alvos para a compreensão e tratamento da doença.
The association	Iasminingrum, L. et al.	2021	Estudo caso-controle com 84	Crianças com OMCS	A anemia ferropriva é um



**O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa**

of iron deficiency anemia on chronic suppurative otitis media in children: A case-control study		<b>crianças (42 casos com otite média crônica supurativa, 42 controles).</b> Foram coletados dados demográficos e marcadores de ferro (Hb, ferritina, ferro sérico).	apresentaram níveis de ferritina e ferro sérico significativamente mais baixos. A prevalência de ADF foi de 31,0% no grupo caso contra 11,9% no controle, resultando em um risco 3,3 vezes maior ( $OR=3,32$ ) de desenvolver a infecção crônica.	fator de risco significativo para o desenvolvimento de otite média crônica supurativa em crianças. Portanto, a anemia deve ser considerada no manejo e prevenção da OMCS.
The association of anemia with the clinical outcomes of community-acquired pneumonia in children	Chang, I-F. et al.	2022	Estudo de coorte retrospectivo com 3.601 crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), analisando desfechos clínicos e tipos de anemia	Pacientes anêmicos tiveram desfechos piores, incluindo maior tempo de internação (mediana 6 vs. 4 dias) e maior risco de UTI. A anemia ferropriva ( $OR=2,80$ ) e a normocítica ( $OR=3,46$ ) foram fatores de risco independentes



				tes para desfechos graves, especialmente em infecções por Adenovírus.	
Iron homeostasis and cytokine responses in Gabonese children with febrile illness	Mayr, W. et al.	2025	Estudo transversal com 413 crianças com doença febril aguda no Gabão. Foram analisados marcadores de ferro, inflamação (hepcidina) e citocinas para entender a 'desregulação da homeostase do ferro'.	A malária aumentou o risco de anemia ( $OR=2,09$ ). A maioria dos casos foi de anemia da inflamação (mediada pela hepcidina). Na malária, a disponibilidade de ferro teve correlação negativa com IL-6, IL-10 e IL-2, e os marcadores de ferro (ferritina 64 $\mu\text{g/L}$ , transferrina 2,01 g/L) foram mais baixos que em infecções bacterianas (ferritina 264 $\mu\text{g/L}$ , transferrina 2,45 g/L).	Os achados destacam a complexa relação entre o metabolismo do ferro, doenças infecciosas e a imunidade. A 'desregulação da homeostase do ferro' é uma resposta patógeno-específica, o que sugere que a suplementação de ferro durante infecções deve ser uma abordagem cautelosa.



**O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa**

Anemia and Iron Supplementation in Relation to Viral Load and Mortality among 70,442 People Living with HIV...	Abioye, A. I. et al.	2024	Estudo de coorte retrospectivo com 70.442 pessoas vivendo com HIV na Tanzânia, analisando a relação entre anemia, suplementação de ferro, mortalidade e carga viral.	A anemia (69% de prevalência inicial) teve impacto prognóstico grave, com a anemia grave aumentando o risco de morte em 3,33 vezes. A suplementação de ferro não aumentou a mortalidade, mas foi associada a um risco 1,77 vezes maior de falha no controle viral.	A anemia está fortemente associada à mortalidade em pacientes com HIV. A relação entre a suplementação de ferro e o controle viral é complexa e precisa ser mais bem compreendida, destacando um dilema clínico no manejo de pacientes anêmicos com HIV.
Assessment of natural killer cell subpopulations in pediatric patients with transfusion-dependent \$\beta\$-thalassemia major	Elbassal, F. et al.	2025	Estudo caso-controle com 43 pacientes pediátricos com \$\beta\$-talassemia major e 35 controles saudáveis. Foi analisada a correlação entre marcadores de sobrecarga de ferro (ferritina) e subpopulações de células NK.	Pacientes com talassemia apresentaram redução significativa das células NK funcionais (CD56bright e CD56dim). Foi encontrada uma forte correlação negativa entre os níveis de	A hiperferritinemia na talassemia pediátrica está associada a um perfil desregulado de células NK. Essas alterações podem comprometer a imunidade inata e contribuir para o maior risco de infecção, destacando a importância clínica de



				ferritina e a contagem dessas células.	monitorar a dinâmica das células NK.
Evaluation of Immune Functions in Transfusion-Dependent Thalassemia Patients with Alloimmunization	Özköteş, N. Ö. et al.	2025	Estudo retrospectivo com 54 pacientes com talassemia (1-24 anos) para avaliar a associação entre aloimunização, funções imunes e marcadores de ferro.	A taxa de aloimunização foi alta (29,6%) e associada a níveis baixos do componente C4 do sistema complemento e de células B (CD19+). Crucialmente, o estudo não encontrou correlação entre os níveis de ferritina e o desenvolvimento de aloanticorpos.	A aloimunização em pacientes com talassemia parece estar ligada a uma disfunção da imunidade humoral (Células B e Complemento), mas não diretamente à sobrecarga de ferro (ferritina). Estudos em nível molecular são necessários para elucidar melhor essa patogênese.
Predisposing Factors to Infections in Thalassemia Syndrome Patients	Mansory, E. M. et al.	2025	Estudo retrospectivo com 303 pacientes com talassemia para identificar fatores de risco para infecções clinicamente confirmadas por cultura positiva.	Níveis elevados de ferritina (sobrecarga de ferro) foram associados a um risco aumentado de infecção. A terapia de queilação (que remove o ferro) atuou como um fator de proteção	O estudo destaca a forte ligação entre a sobrecarga de ferro, queilação e o risco de infecção. O manejo eficaz da sobrecarga de ferro, através da terapia de queilação e monitoramento da ferritina, é crítico para reduzir as infecções e



**O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa**

				extremamente forte, reduzindo as chances de infecção em 82% (OR = 0,18). A mortalidade foi maior nos infectados (22% vs. 3%).	melhorar os resultados clínicos.
Clinical outcome and humoral immune responses of \$\beta\$-thalassemia major patients with severe iron overload to SARS-CoV-2	Ghoti, H. et al.	2024	Estudo de coorte prospectivo com 105 pacientes com \$\beta\$-talassemia e 105 controles para avaliar a resposta à infecção e vacinação por SARS-CoV-2.	O estudo revelou um paradoxo: pacientes com talassemia tiveram maior incidência de infecção (51,5%) mas um curso surpreendentemente leve (76,2% assintomáticos, 0% casos graves). A resposta de anticorpos IgG foi significativamente mais alta nesses pacientes.	Os achados indicam que pacientes com \$\beta\$-talassemia têm alta suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, mas um curso clínico leve e uma resposta sorológica favorável, sugerindo uma interação complexa e ainda não totalmente compreendida entre a disponibilidade de ferro e a imunidade relacionada à COVID-19.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025)

## Considerações finais

A pesquisa evidencia que o grau de complicações decorrentes de infecções está diretamente relacionado ao desequilíbrio dos níveis de ferro no organismo. Quando há



deficiência, como ocorre na anemia ferropriva, a capacidade de defesa imunológica fica comprometida, especialmente pela redução da atividade fagocitária, o que pode agravar o curso de doenças como pneumonia, otite e infecção pelo HIV. Por outro lado, a sobrecarga de ferro, observado em condições como a talassemia, também enfraquece o sistema imunológico, reduzindo a quantidade de células Natural Killer (NK), essenciais no combate a agentes infecciosos. Assim, o objetivo desta revisão foi alcançado ao demonstrar que o desequilíbrio do ferro, tanto por deficiência quanto por sobrecarga, leva à disfunção imune.

Nesse contexto, o papel do profissional biomédico é de extrema relevância. Ele atua na diferenciação dos tipos de anemia por meio da análise de exames clínicos e laboratoriais, sendo fundamental que aprofunde seus conhecimentos em imunologia, hematologia e metabolismo do ferro. Uma avaliação precisa possibilita a definição de um tratamento mais adequado, promovendo uma abordagem personalizada que contribui para a melhora da qualidade de vida e do prognóstico do paciente.

## **Referências Bibliográficas**

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN/Elsevier, 2021. Disponível em: <https://www.grupogen.com.br/e-book-imunologia-cellular-e-molecular-abul-k-abbas-andrew-h-lichtman-e-shiv-pillai-9788595158917>. Acesso em: 14 out. 2025.

ABIOYE, Ajibola Ibraheem et al. Anemia and iron supplementation in relation to viral load and mortality among 70,442 people living with human immunodeficiency virus in Tanzania. **The Journal of Nutrition**, v. 154, n. 7, p. 2221-2231, jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2024.04.019>. Acesso em: 02 out. 2025.

AGORO, Yeeken D.; MURA, Cécile. Iron deficiency anemia, iron homeostasis and the immune system: a narrative review. **Medicina**, v. 59, n. 7, p. 1282, 11 jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina59071282>. Acesso em: 10 out. 2025.

ANDREWS, Nancy C.; SCHMIDT, Paul J. Iron homeostasis. **Annual Review of Physiology**, v. 69, p. 69-85, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.164337>. Acesso em: 18 out. 2025.

CAMASCELLA, Clara. Iron-deficiency anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 7 mai. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>. Acesso em: 05 out. 2025.

CHANG, I-Fan et al. The association of anemia with the clinical outcomes of community-acquired pneumonia in children. **Pediatric Pulmonology**, v. 57, n. 6, p. 1416-1424, jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppul.25892>. Acesso em: 22 out. 2025.

ELBASSAL, Fathia et al. Assessment of natural killer cell subpopulations in pediatric patients with transfusion-dependent β-thalassemia major. **Clinical and Experimental Pediatrics**, 12 set. 2025. [Publicado online]. Disponível em: <https://doi.org/10.3345/cep.2025.01046>. Acesso em: 28 out. 2025.



**O papel do ferro na regulação do sistema imunológico em doenças hematológicas: uma revisão integrativa**

GHOTI, Hussam et al. Clinical outcome and humoral immune responses of β-thalassemia major patients with severe iron overload to SARS-CoV-2 infection and vaccination: a prospective cohort study. **European Journal of Internal Medicine**, v. 120, p. 118-125, fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.10.036>. Acesso em: 11 out. 2025.

GROTTO, Helena Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5, p. 390-397, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500010>. Acesso em: 09 out. 2025.

HASSAN, Tamer Hasan et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. **Medicine, Baltimore**, v. 95, n. 47, e5395, nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005395>. Acesso em: 25 out. 2025.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021. Disponível em: <https://loja.grupoa.com.br/fundamentos-em-hematologia-de-hoffbrand-ebook-p986887>. Acesso em: 15 out. 2025.

IASMININGRUM, Lina et al. The association of iron deficiency anemia on chronic suppurative otitis media in children: a case-control study. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 72, 103105, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103105>. Acesso em: 03 out. 2025.

MANSORY, Ehab M. et al. Predisposing factors to infections in thalassemia syndrome patients. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, e2025055, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2025.055>. Acesso em: 30 out. 2025.

MAYR, Wolfram et al. Iron homeostasis and cytokine responses in Gabonese children with febrile illness. **Communications Medicine**, v. 5, n. 305, jul. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00988-3>. Acesso em: 29 out. 2025.

NEMETH, Elizabeta; GANZ, Tomas. Anemia of inflammation. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 671-681, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.005>. Acesso em: 07 out. 2025.

ÖZKÖTEŞ, Nazlı Özge et al. Evaluation of immune functions in transfusion-dependent thalassemia patients with alloimmunization. **Turkish Journal of Haematology**, 18 ago. 2025. [Publicado online]. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0106>. Acesso em: 31 out. 2025.

TAHER, Ali T.; CAPPELLINI, Maria Domenica. How I treat transfusional iron overload. **Blood**, v. 133, n. 13, p. 1435-1443, 28 mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-840974>. Acesso em: 12 out. 2025.

TAHER, Ali T.; SALIBA, Antoine N. Iron overload in transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. **Journal of Clinical Medicine**, v. 6, n. 12, p. 119, 15 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm6120119>. Acesso em: 12 out. 2025.



**Caio Santos Mariano, Joyce Bezerra Plácido, Lara Gonçalves Azevedo Vinhal Borges, Maria Vanessa Rodrigues Soares, Simone de Goes Simonato**

THEIL, Elizabeth C. Ferritin: the protein nanocage and iron biomineral in health and disease. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 6, p. 434-443, 21 jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ar200030z>. Acesso em: 20 out. 2025.

WEISS, Günter; GOODNOUGH, Lawrence T. Anemia of chronic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 1011-1023, 10 mar. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra041809>. Acesso em: 06 out. 2025.

XUANXUAN, Xu et al. Gene prediction of the relationship between iron deficiency anemia and immune cells. **Hematology**, v. 30, n. 1, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/16078454.2025.2462857>. Acesso em: 27 out. 2025.

YILMAZ, Zekine; LI, Hong. Iron homeostasis and the immune system. **Current Opinion in Hematology**, v. 25, n. 3, p. 147-153, mai. 2018.



## Editorial

**Editor-chefe:**

Vicente de Paulo Augusto de Oliveira Júnior  
Centro Universitário Fanor Wyden  
[vicente.augusto@wyden.edu.br](mailto:vicente.augusto@wyden.edu.br)

Submetido em: 26.11.2025

Aprovado em: 27.12.2025

Publicado em: 27.12.2025

DOI: 10.5281/zenodo.18090660

**Editora responsável:**

Ozângela de Arruda Silva  
Centro Universitário Fanor Wyden  
[ozangela.arruda@wyden.edu.br](mailto:ozangela.arruda@wyden.edu.br)

Financiamento: N/A

**Autor(es):**

Caio Santos Mariano  
Centro Universitário Fanor Wyden  
[caiosantosmariano@gmail.com](mailto:caiosantosmariano@gmail.com)  
Contribuição: *Investigação, escrita e desenvolvimento do texto.*

Joyce Bezerra Plácido  
Centro Universitário Fanor Wyden  
[placidojoyce15@gmail.com](mailto:placidojoyce15@gmail.com)  
Contribuição: *Investigação, escrita e desenvolvimento do texto.*

Lara Gonçalves Azevedo Vinhal Borges  
Centro Universitário Fanor Wyden  
[laragavborges@gmail.com](mailto:laragavborges@gmail.com)  
Contribuição: *Investigação, escrita e desenvolvimento do texto.*

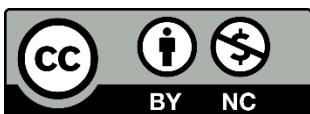
Maria Vanessa Rodrigues Soares  
Centro Universitário Fanor Wyden  
[vanessarodrigues0105@hotmail.com](mailto:vanessarodrigues0105@hotmail.com)  
Contribuição: *Investigação, escrita e desenvolvimento do texto.*

Simone de Goes Simonato  
Centro Universitário Fanor Wyden  
[simone.simonato@professores.unifanor.edu.br](mailto:simone.simonato@professores.unifanor.edu.br)  
Contribuição: *Investigação, orientação, escrita e desenvolvimento do texto.*

**Como citar este trabalho:**

MARIANO, Caio Santos; PLÁCIDO, Joyce Bezerra; BORGES, Lara Gonçalves Azevedo Vinhal; SOARES, Maria Vanessa Rodrigues; SIMONATO, Simone de Goes. O PAPEL DO FERRO NA REGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. *Duna: Revista Multidisciplinar de Inovação e Práticas de Ensino*, [S. l.], p. 149–167, 2025. Disponível em: <https://wyden.periodicoscientificos.com.br/index.php/jornadacientifica/article/view/1139>. Acesso em: 29 dez. 2025. (ABNT)

Mariano, C. S., Plácido, J. B., Borges, L. G. A. V., Soares, M. V. R., & Simonato, S. de G. (2025). O PAPEL DO FERRO NA REGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. *Duna: Revista Multidisciplinar De Inovação E Práticas De Ensino*, 149–167. Recuperado de <https://wyden.periodicoscientificos.com.br/index.php/jornadacientifica/article/view/1139> (APA)



© 2025 Duna – Revista Multidisciplinar de Inovação e Práticas de Ensino.  
Centro Universitário Fanor Wyden – UniFanor Wyden. Este trabalho está licenciado sob uma licença Creative Commons Atribuição - Não comercial - Compartilhar 4.0 Internacional CC-BY NC 4.0 Internacional).

