



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RAYSA OLIVEIRA MACIEL

**ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA NO IDOSO: AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DA
HEPCIDINA E SUA RELAÇÃO COM CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E
PARÂMETROS CLÍNICO-LABORATORIAIS.**

FORTALEZA

2022

RAYSA OLIVEIRA MACIEL

ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA NO IDOSO: AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DA
HEPCIDINA E SUA RELAÇÃO COM CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E
PARÂMETROS CLÍNICO-LABORATORIAIS.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães.

Coorientador: Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M139a Maciel, Raysa Oliveira.
Anemia da doença crônica no idoso: avaliação na expressão da hepcidina e sua relação com citocinas pró-inflamatórias e parâmetros clínico-laboratoriais. / Raysa Oliveira Maciel. – 2022.
108 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Silvia Maria Meira Magalhães.
Coorientação: Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior..
1. Anemia. 2. Ferro. 3. Hpcidina. 4. Inflamação. 5. Citocinas. I. Título.

CDD 610

RAYSA OLIVEIRA MACIEL

ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA NO IDOSO: AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DA
HEPCIDINA E SUA RELAÇÃO COM CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E
PARÂMETROS CLÍNICO-LABORATORIAIS.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães.

Coorientador: Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior.

Aprovado em 20/10/22.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Deysi Viviana Tenazoa Wong
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Daniela de Paula Borges
Unichristus

Dedico esse trabalho a Deus, por me manter firme e guiar o meu caminho.

Aos meus pais, Reubem e Eliziani, pelo exemplo de força e dedicação.

A minha irmã e meu sobrinho, Rayani e Gael, por todo incentivo e amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me manter firme diante das dificuldades.

Aos meus familiares, em especial; aos meus pais, Reubem e Eliziani, que sempre apoiaram os meus sonhos e me deram todo o suporte para realizá-los. À minha avó, que sempre me manteve em suas orações e pelos incontáveis conselhos. A minha irmã, meu cunhado e meu amado sobrinho, que tanto me incentivaram e deram amor para que eu conseguisse concluir essa jornada.

À Dra. Silvia Magalhães, pela oportunidade de aprendizado, crescimento profissional e pela confiança em mim depositada. Sou grata pelos seus ensinamentos, conselhos e disposição para o desenvolvimento desse trabalho. Terás sempre o meu respeito e admiração por ser uma médica e professora incrível.

Ao Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior e Dra. Deysi Viviana Tenazoa Wong, por todo apoio, suporte e disponibilidade em nos ajudar com seus conhecimentos técnicos e laboratoriais.

Ao Dr. Ronald Feitosa, pelas suas contribuições técnicas, laboratoriais, e de estatística. Sua participação foi fundamental durante todo esse percurso. Obrigada por todo apoio e suporte.

À minha amiga, Dra. Anacelia Gomes de Matos, pela gentileza e disponibilidade em cada etapa desse trabalho. Além de ser inspiração por sua determinação, competência e inteligência.

A cada profissional e aluno de iniciação científica, mestrado e doutorado que compõe o Laboratório de Citogenômica do Câncer e Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer (LAFICA), por terem compartilhado seus conhecimentos, pela paciência e por toda a ajuda prestada nessa jornada.

Aos professores e coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade e conhecimento adquirido.

Às secretárias do Programa, Ivone e Rita, por toda disponibilidade e gentileza.

RESUMO

A anemia da doença crônica (ADC) ou anemia de inflamação é comum em idosos e está associada a doenças infecciosas, inflamatórias e neoplásicas. Sua fisiopatologia inclui a ação de citocinas inflamatórias e regulação da Hepsidina que atua no metabolismo e na homeostase do ferro. Neste contexto, o trabalho teve como objetivo avaliar a expressão de Hepsidina sérica e o perfil das citocinas inflamatórias, INF- e IL-6, e correlacionar com os marcadores de ferro e com as variáveis clínicas e laboratoriais de idosos com ADC. O estudo foi realizado no ambulatório de hematologia do HUWC e incluiu 90 idosos com diagnóstico de ADC e como grupo controle, 70 idosos saudáveis. Os dados clínicos e demográficos foram coletados dos prontuários. Os níveis séricos de Hepsidina, IL-6 e IFN- γ foram determinados por ELISA. Identificou-se que dentre os 90 pacientes, 22 % eram do sexo feminino e 78% masculino. A média de idade foi de $74,12 \pm 7,87$. Sendo que, 17% fumavam e 18% bebiam. A maioria dos pacientes apresentavam ≥ 3 comorbidades (70%), sendo HAS (90%), DM (58%) e dislipidemia (40%) as comorbidades mais comuns. As mulheres apresentaram níveis de Hb mais baixo do que os homens (10,2 g/dL versus 11,1 g/dL, $p=0,03$) e pacientes > 80 anos tiveram Hb menor do que aqueles < 80 anos (9,36 g/dL versus 10,6, $p<0,001$). A presença de hábitos como fumar e beber não influenciaram na gravidade da anemia. Os níveis séricos de ferro foram significativamente menores nos pacientes do que nos controles (64,13 $\mu\text{g/dL}$ versus 99,83 $\mu\text{g/dL}$, $p<0,001$), e o IST (23,90% versus 33,47%, $p<0,001$). Os níveis séricos de ferritina foram significativamente maiores em pacientes do que nos controles. (219,21 ng/mL versus 75,47 ng/mL, $p<0,001$). A dosagem da Hepsidina mostrou níveis significativamente maiores em pacientes que nos controles. (43,83 ng/mL versus 23,77 ng/mL, $p<0,001$) Em pacientes com ≥ 3 comorbidades o nível de Hepsidina foi significativamente maior do que naqueles com <3 comorbidades (48,6 ng/mL versus 32,65 ng/mL, $p < 0,001$). O nível de Hepsidina apresentou correlação negativa, moderada e significativa com baixos níveis de hemoglobina ($r=0,35$; $p<0,001$) e níveis elevados de ferritina ($r=0,537$; $p<0,001$). A dosagem de IFN- γ mostrou valores significativamente maiores em pacientes do que nos controles (72,3 pg/ml versus 34,9 pg/ml, $p < 0,001$) e no sexo feminino do que no masculino ($p=0,004$). O nível de IFN- γ mostrou uma correlação negativa, moderada e significativa com níveis mais baixos de hemoglobina ($r=0,405$, $p<0,001$) e níveis mais elevados de Hepsidina ($r=0,228$, $p=0,004$). A dosagem de IL-6 foi significativamente maior nos pacientes do que nos controles (402 pg/ml versus 97,3 pg/ml, $p<0,001$) e não apresentou correlação significativa com os níveis de IFN- γ e Hepsidina. Conclui-se que sexo feminino, idade > 80 anos e presença de múltiplas comorbidades foram associados a níveis mais baixos de hemoglobina, desregulação no metabolismo do ferro e aumento da Hepsidina e IFN- γ em pacientes idosos com ADC. Esses achados destacam a associação da Hepsidina e do IFN- γ na fisiopatologia e seu reconhecimento como um alvo potencial para abordagens diagnósticas na ADC.

Palavras-chave: Anemia; Idoso; Inflamação; Ferro; Hepsidina; Citocinas.

ABSTRACT

Anemia of chronic disease (ACD) or anemia of inflammation is common in the elderly and is associated with infectious, inflammatory, and neoplastic diseases. Its pathophysiology includes the action of inflammatory cytokines and the regulation of Hepcidin, which acts on iron metabolism and homeostasis. In this context, the study aimed to evaluate the expression of serum Hepcidin and the profile of inflammatory cytokines, INF- and IL-6, and to correlate with iron markers and with clinical and laboratory variables in elderly people with ACD. The study was carried out at the HUWC hematology outpatient clinic and included 90 elderly people diagnosed with ADC and, as a control group, 70 healthy elderly people. Clinical and demographic data were collected from medical records. Serum levels of Hepcidin, IL-6 and IFN- γ were determined by ELISA. It was identified that among the 90 patients, 22% were female and 78% male. The mean age was 74.12 ± 7.87 . 17% smoked and 18% drank. Most patients had ≥ 3 comorbidities (70%), with SAH (90%), DM (58%) and dyslipidemia (40%) being the most common comorbidities. Women had lower Hb levels than men (10.2 g/Dl versus 11.1 g/dL, $p=0.03$) and patients > 80 years had lower Hb than those < 80 years (9, 36 g/dL versus 10.6, $p<0.001$). The presence of habits such as smoking and drinking did not influence the severity of anemia. Serum iron levels were significantly lower in patients than in controls (64.13 $\mu\text{g/dL}$ versus 99.83 $\mu\text{g/dL}$, $p<0.001$), and STI (23.90% versus 33.47%, $p<0.001$). Serum ferritin levels were significantly higher in patients than in controls. (219.21 ng/ml versus 75.47 ng/ml, $p<0.001$). Hepcidin dosage showed significantly higher levels in patients than in controls. (43.83 ng/mL versus 23.77 ng/mL, $p<0.001$) In patients with ≥ 3 comorbidities the Hepcidin level was significantly higher than in those with <3 comorbidities (48.6 ng/mL versus 32.65 ng/ml, $p < 0.001$). Hepcidin level showed a negative, moderate and significant correlation with low levels of hemoglobin ($r=0.35$; $p<0.001$) and high levels of ferritin ($r=0.537$; $p<0.001$). The IFN- γ dosage showed significantly higher values in patients than in controls (72.3 pg/ml versus 34.9 pg/ml, $p<0.001$) and in females than in males ($p=0.004$). The level of IFN- γ showed a negative, moderate and significant correlation with lower levels of hemoglobin ($r=0.405$, $p<0.001$) and higher levels of Hepcidin ($r=0.228$, $p=0.004$). The IL-6 dosage was significantly higher in patients than in controls (402 pg/ml versus 97.3 pg/ml, $p<0.001$) and showed no significant correlation with IFN- γ and Hepcidin levels. It is concluded that female sex, age > 80 years and presence of multiple comorbidities were associated with lower hemoglobin levels, dysregulation in iron metabolism and increased Hepcidin and IFN- γ in elderly patients with ACD. These findings highlight the association of Hepcidin and IFN- γ in the pathophysiology and its recognition as a potential target for diagnostic approaches in ACD.

Keywords: Anemia; Elderly; Inflammation; Iron; Hepcidin; Cytokines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Previsão da evolução da população mundial idosa até 2.100.....	01
Figura 2 -	Perfil demográfico da população brasileira por idade e sexo nos anos de 2019 e 2050.....	02
Figura 3 -	Evolução da proporção de mortalidade segundo principais grupos de causas - Brasil: 1930- 2005.....	03
Figura 4 -	Mecanismos que induzem a imunossenescência em idosos.....	05
Figura 5 -	<i>Inflammaging</i>	10
Figura 6 -	Relação entre envelhecimento, inflamação e anemia.....	12
Figura 7 -	Mecanismo <i>inflammaging</i> na anemia da doença crônica.....	25
Figura 8 -	Estrutura e fonte de ferro.....	28
Figura 9 -	Etapas de coleta e processamento das amostras.....	36
Figura 10 -	A representação esquemática Elisa Hecpídina e IFN- γ	38
Figura 11 -	Níveis de hemoglobina de acordo com o gênero e com a idade.....	45
Figura 12 -	Comparação entre os grupos de acordo com gravidade de	46
Figura 13 -	Análise de Hecpídina em pacientes com ADC versus grupo controle.....	47
Figura 14 -	Níveis de Hecpídina em pacientes com ADC de acordo com os números de comorbidades.....	48
Figura 15 -	Correlação de Spearman entre os níveis de Hecpídina e de hemoglobina...	49
Figura 16 -	Correlação de Spearman entre os níveis de Hecpídina e de ferritina.....	50
Figura 17 -	Dosagem de IFN- γ entre pacientes idosos com ADC e controles.....	52
Figura 18 -	Correlação de Spearman entre os níveis de interferon e hemoglobina.....	53

Figura 19 -	Correlação de Spearman entre os níveis de IFN- γ e Hepsidina.....	54
Figura 20 -	Dosagem de IL-6 entre pacientes idosos com ADC e controles	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomenclatura das citocinas da família IL-6 e suas funções.....	15
Tabela 2.	Estudos referentes aos tipos incidentes de anemia em idosos.....	22
Tabela 3.	Patologias associadas à Anemia da Doença Crônica.....	23
Tabela 4.	Dados clínicos de pacientes idosos com anemia da doença crônica.....	42
Tabela 5.	Dados laboratoriais de pacientes idosos com anemia da doença crônica e controle.....	44
Tabela 6.	Classificação dos pacientes quanto ao grau da anemia.....	45
Tabela 7.	Níveis de Hecpidina e sua relação com parâmetros clínicos.....	51
Tabela 8.	Níveis de IFN- γ e sua relação com parâmetros clínicos.....	55
Tabela 9.	Níveis de IL-6 e sua relação com parâmetros clínicos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Anemia da doença crônica
AI	Anemia da inflamação
AR	Artrite reumatoide
APCs	<i>Antigen presenting cells</i>
CTH	Células-tronco hematopoiéticas
DCs	Células dendríticas
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DHEA	D-Hidroepiandrosterona
DIP	Doenças infecciosas e parasitárias
DM	Diabetes mellitus
DMT-1	Proteína transportadora de metal divalente
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EPO	Eritropoetina
FPT	Ferroportina
HAMP	<i>Hepcidin Antimicrobial Peptide</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HH	Hemocromatose hereditária
IFN- γ	Interferon-gama
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-7	Interleucina 7
IL-10	Interleucina 10
IST	Índice de saturação da transferrina
JAK	Proteína Janus kinase
LEAP-1	<i>LiverExpressed Antimicrobial Peptide 1</i>
LIF	Fator inibidor de leucemia
LPS	Lipopolissacarídeos
MDSC	Células supressoras derivadas mieloides
MO	Medula óssea
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSM	Oncostatina M

SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SASP	<i>Senescence associated secretory phenotype</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TF	Transferrina
TFR	Receptor da transferrina
TGF- β	Fator de crescimento transformador - β
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TLR	Receptor Toll-like

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Envelhecimento populacional e Imunossenescência.....	1
1.2 <i>Inflammaging</i>	9
1.3 Citocinas.....	13
1.3.1 Interleucina- 6.....	15
1.3.2 Interferon-gama.....	18
1.4 Hematopoese no idoso.....	20
1.5 Anemia no idoso.....	21
1.5.1 Anemia da doença crônica.....	23
1.6 Hepsidina.....	26
1.7 Metabolismo do ferro.....	28
2 OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo geral.....	32
2.2 Objetivo específico.....	32
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	33
3.1 Tipo de estudo.....	33
3.2 População e casuística.....	33
3.3 Critérios de inclusão.....	33
3.3.1 Pacientes com Anemia da Doença Crônica.....	33
3.3.2 Grupo controle.....	34
3.4 Critérios de exclusão.....	34
3.5 Aspectos éticos da pesquisa.....	34
3.6 Biossegurança e descarte de amostra biológica.....	34
3.7 Coleta de dados.....	34
3.8 Coleta e processamento da amostra.....	35
3.9 Dosagem das citocinas IL-6, INF- γ e Hepsidina.....	36
3.10 Análise Estatística.....	40
4 RESULTADOS.....	41
4.1 Caracterização dos pacientes.....	41
4.2 Análise da Hepsidina.....	47
4.3 Análise do IFN- γ	52
4.4 Análise da IL-6.....	56
5 DISCUSSÃO.....	70
6 CONCLUSÃO.....	76

7 REFERENCIAS.....	77
---------------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

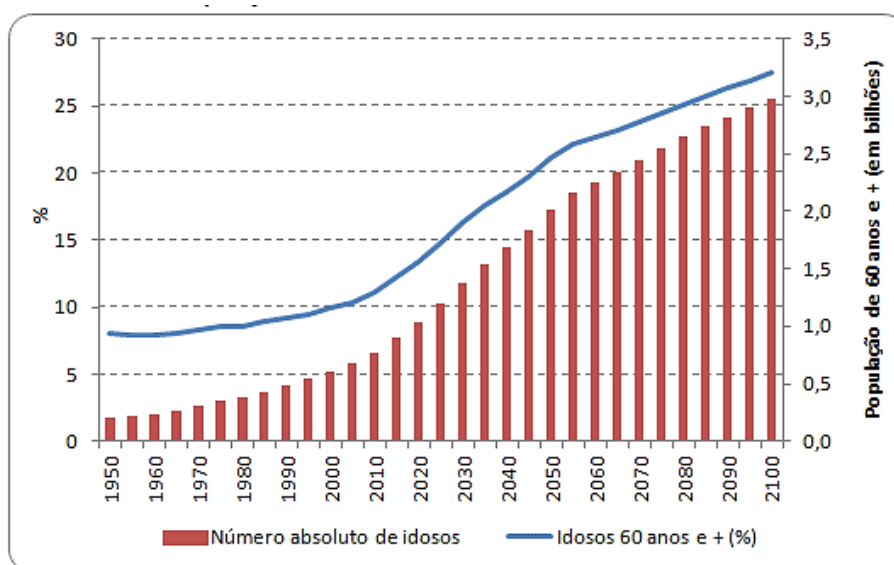
1.1 Envelhecimento populacional e Imunossenescência.

O envelhecimento é um processo biológico universal que se manifesta como um declínio na capacidade funcional e fisiológica do organismo. Essa condição é resultado da ação de fatores intrínsecos, como imunossenescência e alterações genéticas, mas também a fatores extrínsecos como infecções, dieta e condições de ordem socioeconômica (ZHANG et al, 2017).

Nos últimos anos, os países em desenvolvimento apresentaram uma tendência progressiva para o envelhecimento populacional, decorrente do aumento da expectativa de vida, proveniente da melhoria das condições sociais e avanços na medicina, da diminuição da natalidade e, também, da alteração dos paradigmas sociais, culturais e familiares da sociedade (PARTRIDGE; DEELEN; ELINE, 2018).

De acordo com a *World Population Prospects* (2019), havia 703 milhões de pessoas com ≥ 65 anos no mundo em 2019, sendo que o número de idosos deve dobrar para 1,5 bilhão em 2050. Globalmente, a parcela da população com ≥ 65 anos aumentou de 6% em 1990 para 9% em 2019, e estima-se, que essa proporção aumente para 16% até 2050, de modo que uma em cada seis pessoas no mundo tenha 65 anos ou mais (FIGURA 1).

Figura 1: Previsão da evolução da população mundial idosa até 2.100



Fonte: *World Population Prospects*, 2019.

A população brasileira também passa por um rápido processo de transição demográfica que resulta a cada ano na incorporação de 650 mil novos idosos na população brasileira, sendo que, a estimativa para o ano de 2022 é de que os idosos ultrapassem 33 milhões de pessoas, representando 13% da população total no Brasil (IBGE, 2019).

Esse processo pode ser observado graficamente pelas mudanças no formato da pirâmide etária ao longo dos anos, que segue a tendência mundial de estreitamento da base (menos crianças e jovens) e alargamento do corpo (adultos) e topo (idosos), decorrente do contínuo declínio dos níveis de fecundidade e, em parte, da queda da mortalidade (CHANG, 2019) (FIGURA 2).

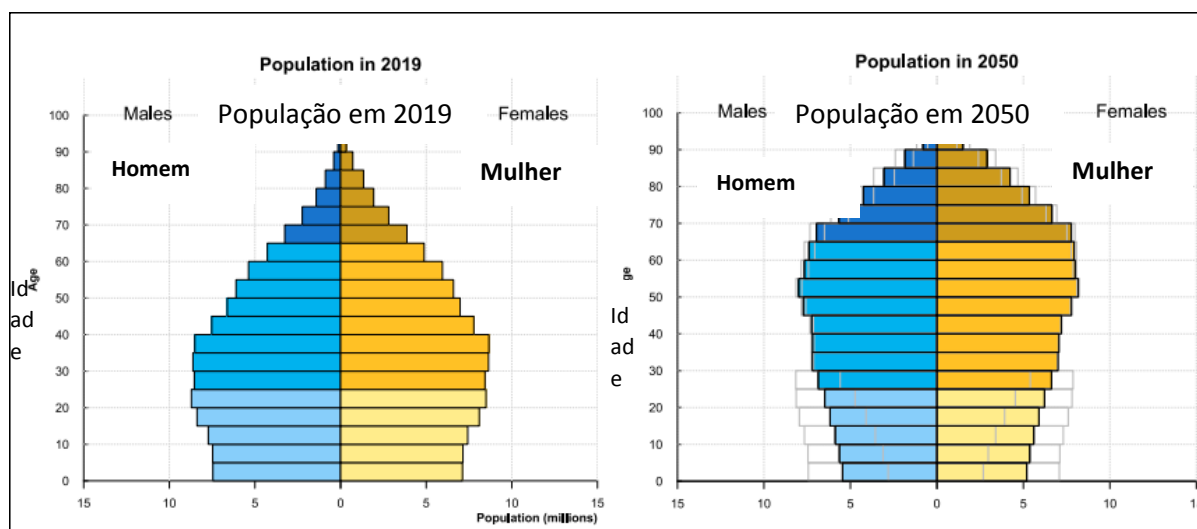


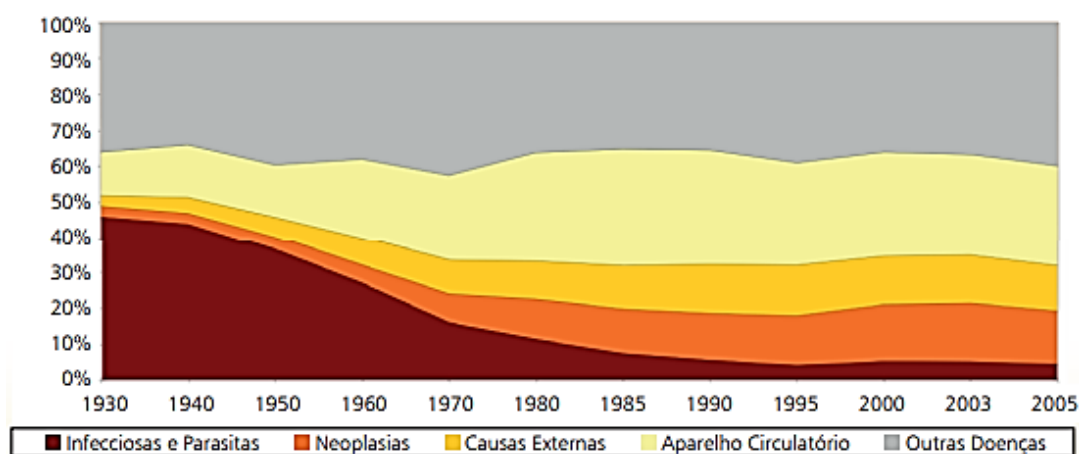
Figura 2: Perfil demográfico da população brasileira por idade e sexo nos anos de 2019 e previsão para 2050.

Fonte: Nações Unidas, 2019.

Um importante fator associado ao ritmo do crescimento da população idosa no Brasil é o prolongamento gradativo da expectativa média de vida. Em 2010 a longevidade foi de 73,5 anos e, segundo projeções atuais do IBGE, em 2050 alcançará a média de 81,29 anos (IBGE, 2017; VIVAS, ROCHA, 2020). Concomitante a isso, é possível observar que há o predomínio do sexo feminino na população idosa brasileira. Enquanto a expectativa dos homens é de 69,73 anos, a das mulheres é de 77,32 anos, uma diferença de 7,59 anos (COSTA et al, 2018; SOUSA et al, 2018).

Deste modo, em vista do processo de envelhecimento populacional, a transição demográfica é acompanhada pela transição epidemiológica. Tal processo é caracterizado pela redução das doenças infecciosas e parasitárias (DIP) e o aumento das de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (NEUMAN; ALBERT, 2018). Essa tendência foi observada por dados que evidenciaram a diminuição das DIP, que representavam 45,7% do total de óbitos ocorridos no país em 1930, e passaram a representar apenas 5,9% dos óbitos com causas definidas, no ano de 2000. Enquanto isto, as DCNT, seguindo uma tendência inversa, aumentaram sua participação de 11,8% para 31,3% do total dos óbitos ocorridos no mesmo período (BOCCOLINI, 2016) (FIGURA 3).

Figura 3: Evolução da proporção de mortalidade segundo principais grupos de causas - Brasil: 1930- 2005.



Fonte: BOCCOLINI, 2016.

Assim, as DCNTs são atualmente as principais causa de morte e incapacidade no Brasil. Doenças que se caracterizam por possuir etiologia múltipla, diversos fatores de risco, longo período de latência, duração prolongada, origem não infecciosa, sendo elas, as doenças cardiovasculares, as cerebrovasculares, as neoplasias, as doenças respiratórias crônicas, o diabetes mellitus (DM), as doenças osteoarticulares, além de transtornos mentais e neurológicos (CHRISTOFOLLETI et al, 2020).

O aumento da ocorrência da DCNTs em idosos, está associado a ação de fatores de risco, como o consumo de álcool e tabaco, sedentarismo, obesidade,

dislipidemias e estresse, além da idade, sexo e raça (MASNOON et al, 2020; WHO, 2017).

Embora todos esses fatores de risco exerçam influência no desenvolvimento de DCNT, a anemia tem se destacado nesse grupo por sua ocorrência e repercussões clínicas. Constitui-se assim, como um fator de risco em idosos que aumenta a probabilidade de morte, de hospitalizações, de déficit cognitivo, do risco de queda, e da diminuição da funcionalidade (LEE et al, 2019).

No último inquérito da Pesquisa Nacional de Saúde (2013), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a DCNT mais autorrelatada pela população brasileira, com mais de 50 % dos idosos relatando essa doença. A segunda condição mais relatada pela população idosa foi dor nas costas. Em seguida, as doenças crônicas mais notificadas foram o DM, artrite reumatoide (AR), doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas com pouco mais de 20% relatando essas doenças.

Nesse contexto, o Brasil passa por uma transição epidemiológica marcada pela substituição progressiva de um perfil de alta mortalidade por doenças infecciosas para um outro cenário, onde predomina a morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares, neoplasias, causas externas e outras doenças consideradas crônico-degenerativas, típicas de uma população predominantemente idosa (THEME et al, 2015).

O desenvolvimento das doenças crônicas na velhice é resultado da exposição do organismo a inúmeras alterações fisiológicas que afetam a sua integridade. Dentre os sistemas do organismo, os que mais sofrem efeitos do envelhecimento são o nervoso, o endócrino e o imunológico. As alterações do sistema imunológico no idoso incluem, alterações numéricas, morfológicas e funcionais dos diferentes tipos celulares que compõem o sistema (CARMEL, 2019; RODGERS et al, 2019).

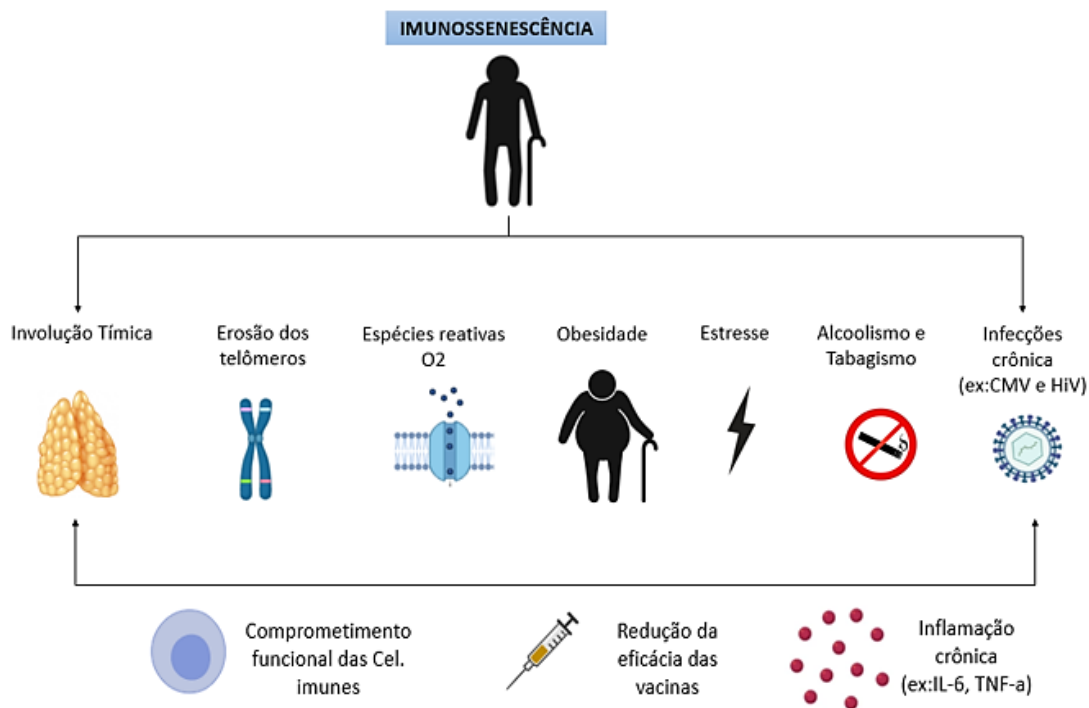
Os primeiros estudos em indivíduos idosos revelaram alterações na imunidade inata e adaptativa em resposta a estímulos de patógenos e, assim, surgiu o conceito de Imunossenescência, que é utilizado para definir o declínio da função do sistema imunológico relacionado à idade (GILLIS et al, 1981; METCHNIKOFF; MITCHELL, 1987).

A Imunossenescência está associada a diversas complicações clínicas, incluindo maior predisposição a infecções, menor resposta a vacinas, e maior incidência de doenças crônicas e neoplásicas. Além disso, também é responsável pelo

desenvolvimento ou piora clínica de patologias autoimunes e degenerativas, como a doença de Alzheimer, AR e osteoartrite (BRAYNER; MILLER, 2017; CHAKTOURA et al, 2017; ZINGER et al, 2017; RODGERS et al, 2019).

Os mecanismos responsáveis pela deterioração funcional do sistema imunológico, incluem a involução do timo, produção de espécies reativas de O₂ e encurtamento dos telômeros. Ademais, também pode se destacar a atuação de fatores, tais como: exposição recorrente a agentes infecciosos, tabagismo, etilismo, estresse e obesidade (ANDERSEN et al, 2016; LIU et al, 2017; ZHONG et al, 2019) (FIGURA 4).

Figura 4: Mecanismos que induzem a imunossenescência em idosos.



Fonte: autoria própria.

A involução do timo, processo degenerativo caracterizado pela substituição do seu tecido linfóide por tecido adiposo é o evento crítico para as alterações observadas na imunidade adquirida em decorrência do envelhecimento, e ocorre paralelamente a uma inibição na produção do hormônio do crescimento e de interleucina 7 (IL-7), fundamentais para a maturação dos linfócitos (FUENTES et al, 2017).

Como consequência principal da atrofia tímica, ocorre redução da população e da diferenciação de linfócitos T virgens e de sua capacidade de resposta ao antígeno quando comparadas a células jovens, levando a um repertório mais estreito para reconhecimento de novos antígenos presentes em patógenos e redução da eficácia das vacinas (MULLER et al, 2019).

Outro evento importante no fenômeno da imunossenescência é o encurtamento das extremidades cromossômicas, devido à perda do material genético da sequência telomérica resultante da expressão reduzida da atividade da telomerase. O resultado da erosão dos telômeros é instabilidade genômica e morte celular (WEYAND; GORONZY, 2016; CHAKTOURA et al, 2017; FUENTES et al, 2017; MULLER et al, 2019).

Recentemente, o envelhecimento imunológico acelerado foi associado em idosos que apresentam estresse crônico e depressão, obesidade, insônia, infecções recorrentes por vírus, como o citomegalovírus, e acúmulo de células com fenótipo secretor que estimulam a produção de citocinas inflamatórias (DISU et al, 2019; YEGOROV et al, 2020).

Sabe-se que há uma grande interação entre o sistema imune e a saúde mental e essa interação desempenha papel nas enfermidades de cunho imunológico e na depressão das funções normais do sistema imune. Trabalhos relacionando resposta imune com depressão têm demonstrado que a grande maioria de pacientes idosos depressivos apresentam produção aumentada de citocinas inflamatórias e de autoanticorpos levando a um maior acometimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes (DUGGAL et al, 2016; LEVIN; VASENINA, 2019; SCHIWECK et al, 2020).

Quanto à obesidade, foi demonstrado que idosos obesos têm ativação insuficiente de células T e, também, defeitos comuns de recrutamento de linfócitos para os sítios infecciosos. Além disso, adipocinas como a leptina e a adiponectina também são reduzidas nesses indivíduos e ambas desempenham um papel fundamental no início das respostas imunológicas e na resolução da inflamação (CHOI et al, 2017; FRASCA et al, 2020).

Por fim, o envelhecimento imunológico acelerado também é observado em idosos com infecções crônicas que induzem a exaustão dos linfócitos ou que influenciam no declínio da memória das células T levando a uma reposta imune defeituosa. Isso se deve a uma estimulação antigênica excessiva, que gera proliferação

demasiada de linfócitos T. Durante essa replicação, os linfócitos acumulam lesão no DNA, perdem parte dos telômeros e ocorre dano nos genes fundamentais para expressão de receptores (APPAY; VIRULENCE, 2017; FULOP et al, 2017; JERGOVIC et al, 2019; LENG; MARGOLICK, 2020).

Portanto, o envelhecimento do sistema imune é marcado por diversos mecanismos capazes de gerar alterações estruturais e funcionais na imunidade inata e adaptativa (GRAHAM, 2018). Embora, durante muitos anos, acreditou-se que o compartimento inato sofria menos alterações que o adaptativo. Atualmente, várias evidências apontam para as diversas transformações e um remodelamento gradual do sistema imune inato com o envelhecimento (SADIGHI, 2018; CHOVANCOVA, 2020) (FIGURA 5).

Em relação à imunidade humoral ocorre um declínio com a idade, o percentual de linfócitos B e a produção de anticorpos são significativamente menores em idosos, gerando o comprometimento da afinidade dos anticorpos produzidos, que aumenta a incidência de algumas doenças autoimunes. Nesse contexto, já foi demonstrado que o aumento dos níveis de autoanticorpos leva ao desenvolvimento de AR e lúpus eritematoso sistêmico, em indivíduos idosos (RAY; YUNG, 2018).

Outro aspecto que vale ressaltar é a necessidade de interação entre linfócitos B e T para a produção de diferentes classes de anticorpos. Em indivíduos idosos, essas interações podem ser defeituosas, uma vez que linfócitos T CD4⁺ senescentes apresentam expressão reduzida do ligante de CD40, uma molécula crucial para a ativação de linfócitos B por células T. Desta forma, há uma diminuição de respostas de linfócitos B contra novos antígenos extracelulares, deixando o idoso suscetível a novas infecções (NIKOLICHA, 2018; MOSKALEV et al, 2020).

Existe ainda um declínio na ativação e, conseqüentemente, proliferação de células T devido ao acúmulo de linfócitos T CD28^{nuilo} em idosos. A ausência do receptor CD28 inibe a interação das células T como APC e com os linfócitos B. Assim, a ativação das células T é fraca tornando os idosos mais suscetíveis ao surgimento de novos patógenos e menos responsivo a vacinas (FUENTES et al, 2017; VENTURA et al, 2017). GORONZY; WEYAND, 2019).

Acerca da resposta imune inata, numericamente seus componentes - neutrófilos, monócitos, células dendríticas e natural killer (NK) - estão preservados em

idosos, contudo, a atividade funcional dessas células aparece comprometida em diferentes situações (NIKOLICH, 2018).

Com relação aos neutrófilos, a quimiotaxia e fagocitose é menos eficiente em idosos quando comparados a um grupo de indivíduos jovens. Assim, um prejuízo das funções dos neutrófilos, aumenta a susceptibilidade a infecções, devido à incapacidade de fagocitose, produção alterada de espécies reativas de oxigênio e aumento da expressão de citocinas inflamatórias (FUENTES et al, 2017).

Quanto às alterações no repertório de células NK, ocorre uma diminuição da capacidade proliferativa, bem como produtividade de citocinas e quimiocinas. Dados recentes associam deficiências na via de sinalização que controlam a produção de citocinas em células NK, através da baixa expressão do receptor de membrana CD94 expresso nessas células (PEREIRA; AKBAR, 2016; TARAZONA et al, 2017; PRCINA et al, 2018; XU et al, 2020).

Quanto à atuação de macrófagos, a sua capacidade fagocítica se apresenta bastante reduzida com o envelhecimento. Que se deve a pouca expressão ou danos nos receptores toll-like (TLR), gerando menor fagocitose e atividade microbicida e maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), IL-6, TNF- α e interferon gama (INF- γ) (GRAHAM, 2018; MCGUIRE, 2019; BISCHOF et al, 2019; CROOKE et al, 2019).

No que se refere as células dendríticas (DCs), durante o envelhecimento, a maturação, é defeituosa e mostram um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e TNF- α , corroborando com um estado inflamatório, que está associado à maior incidência de doenças crônico-inflamatórias nos idosos (VENTURA et al, 2017; FULOP et al, 2018). PAWELEC et al, 2019; ALLEN et al, 2020; CHOVANCOVA, 2020).

Portanto, as células da imunidade inata apresentam um fenótipo bastante heterogêneo no envelhecimento a depender de seu contexto de ativação e desenvolvimento. Esse fenótipo relaciona-se a um estado de inflamação desregulada, níveis elevados de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda durante a imunossenescência, processo denominado *Inflammaging* (LIU et al, 2017).

1.2 *Inflammaging*

Recentemente, surgiu a “hipótese inflamatória” para explicar alterações quantitativas e qualitativas no sistema imune de idosos, imunossenescência, associada ao aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, que resultam num estado de inflamação crônica de baixo grau que confere ao idoso maior risco de morbidade e mortalidade (FRANCESCHI et al, 2017).

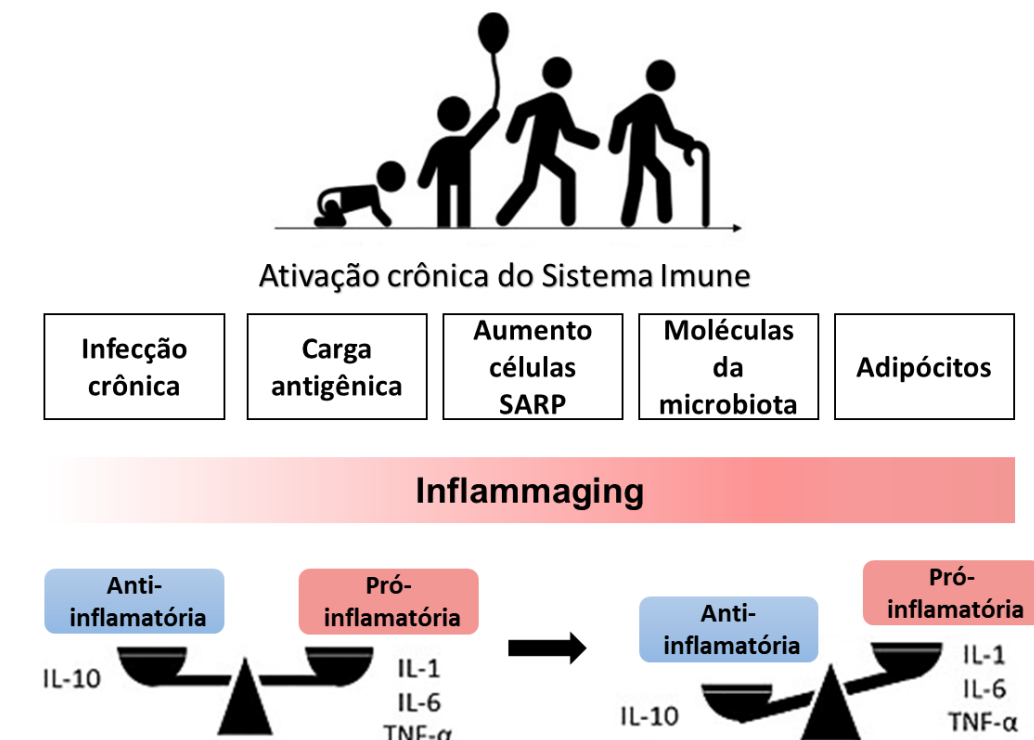
Denominado como *Inflammaging*, este processo provoca um acúmulo de lesões crônicas e tem sido considerado como determinante de doenças neurodegenerativas, aterosclerose, DM e sarcopenia, sendo que infecções subclínicas, acúmulo de tecido adiposo e tabagismo contribuem para a manutenção desse processo inflamatório crônico (FRANCESCHI et al, 2018).

A relação entre a imunossenescência e o *inflammaging*, foi relatada em alguns estudos que avaliaram o perfil imunológico de idosos, nos quais foi observado um declínio da imunidade adaptativa, enquanto a imunidade inata é estimulada de forma exacerbada por moléculas antigênicas, resultando em um estado pró-inflamatório pelo aumento da síntese de citocinas, como IL-6, TNF- α e IFN- γ , e diminuição da síntese das citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 (KIRKWOOD, 2018; FULOP et al, 2019; BATISTA et al, 2020) (FIGURA 5).

Além disso, o estado inflamatório em idosos também está associado a presença de células com o fenótipo secretor associado a senescência, um estado celular caracterizado pela capacidade aumentada de secretar citocinas pró-inflamatórias e pela inaptidão em se dividir, a senescência replicativa, o que leva essas células a uma maior capacidade de secretar moléculas inflamatórias e manter um ambiente inflamatório (VIEGA et al, 2017).

Outras variedades de estímulos que sustentam a inflamação, incluem patógenos virais e bacterianos, restos de células endógenas, adipócitos, componentes da microbiota intestinal e fontes ambientais, como tabagismo e etilismo (FULOP et al, 2018).

Figura 5: Mecanismo do *Inflammaging*.



Fonte: Adaptado de Batista et al, 2020. Legenda: A ativação contínua do sistema imunológico altera o equilíbrio de mediadores anti-inflamatórios (IL-10) e pró-inflamatórios (IL-1, IL6, TNF- α). A perda desse equilíbrio resulta em níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias em idosos, o que é conhecido como *Inflammaging*.

Vários mecanismos celulares e moleculares estão envolvidos no *Inflammaging*, incluindo ativação crônica do sistema imunológico inato por sinais de perigo exógenos e endógenos, em que o macrófago tem um papel central (BATISTA et al, 2020).

As células imunes inatas, como os macrófagos, são consideradas as principais produtoras de citocinas inflamatórias. Quando essas células recebem um estímulo repetido de moléculas associados a patógenos (PAMPS) ou de produtos endógenos derivados de danos celulares (DAMPS), ativam gatilhos para expressar citocinas inflamatórias com potencial de induzir ativação de outras células imunes e desenvolver um ambiente inflamatório (CHEN; YUNG, 2019).

A diminuição do número e a expressão reduzida de receptores de linfócitos B e T prejudica a capacidade de eliminação de antígenos exógenos. Assim, essas células

não podem mais exercer os efeitos regulatórios sobre o compartimento da imunidade inata e um desequilíbrio é estabelecido entre as atividades dos sistemas inato e adaptativo, contribuindo para o estado inflamatório. Além disso, nesse estado inflamatório, neutrófilos e monócitos diminuem a expressão de mediadores anti-inflamatórios como IL-10, IL-4, IL-13, contribuindo para um perfil desequilibrado de citocinas nos indivíduos idosos (CHEN; YUNG, 2019; BATISTA et al, 2020).

Entretanto, os fatores inflamatórios não são apenas produzidos por células imunes, mas também por células não imunes, especialmente adipócitos. O tecido adiposo é fonte potencial de citocinas pró- inflamatórias (FRASCA et al, 2017, LIVSHITS; KALINKOVICH, 2019). Os adipócitos produzem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , que podem afetar diretamente a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. Além disso, no tecido adiposo, há um acúmulo de SASP devido ao mecanismo de depuração prejudicado, que contribui para o efeito inflamatório por secretar a IL - 6, IL - 8 e TNF - α (LIVSHITS; KALINKOVICH, 2019). Com acúmulo de gordura corporal, ocorre o desequilíbrio entre as adipocinas pró e anti-inflamatórias com excesso relativo de adipocinas pró-inflamatórias, o que contribui para o desenvolvimento de inflamação (SALTIEL; OLEFSKY, 2017).

Assim, o *Inflammaging*, provoca um acúmulo de lesões crônicas e tem sido considerado um determinante de doenças associadas à idade, como aterosclerose, síndromes metabólicas, neurodegeneração, doenças autoimunes, incluindo o DM2 e obesidade e câncer. Todas essas patologias possuem o mesmo mecanismo patogênico, o processo inflamatório crônico (KIRKWOOD, 2018; SALTIEL; OLEFSKY, 2017).

Avanços recentes sugerem que o *Inflammaging* exerce um papel relevante na fisiopatologia da anemia em idosos, por induzirem um estado inflamatório crônico de baixo grau (HALAWI; MOUKHADDER; TAHER, 2017) (FIGURA 6).

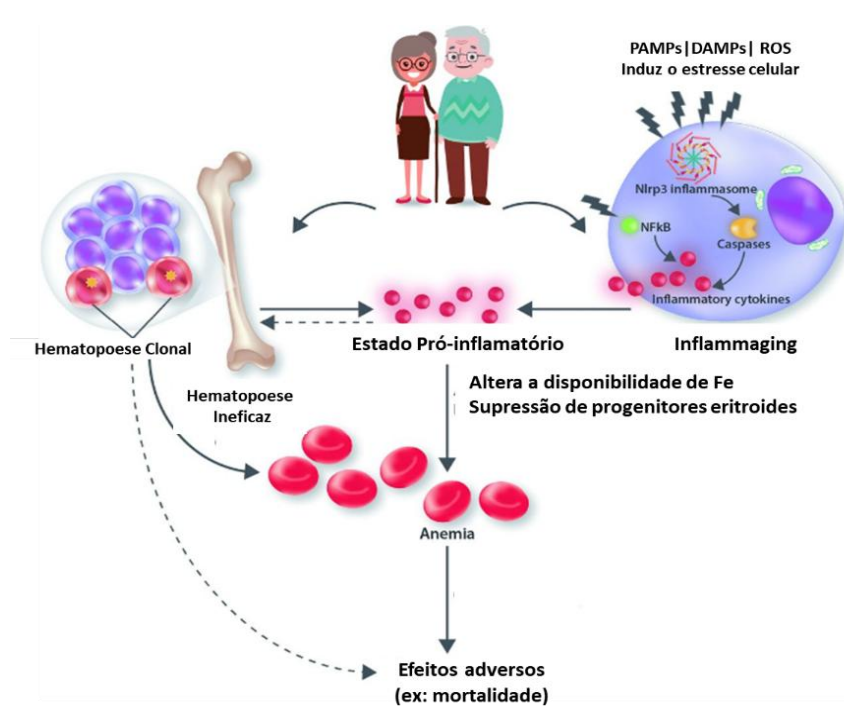


Figura 6: Relação entre envelhecimento, inflamação e anemia.

Fonte: Adaptado de Stauder et al, 2018.

Acredita-se que esse fenômeno tenha início da ativação da via do fator nuclear κ B/inflamassoma conduzida pelos PAMPs e espécies reativas de oxigênio que se acumulam com o envelhecimento. Esse mecanismo, resulta em um ambiente inflamatório na Medula Óssea (MO) favorecendo o desenvolvimento de mutações somáticas nas células-tronco hematopoéticas (CTHs) (STAUDER; VALENT; THEUR, 2018). CTHs portadores de certas mutações podem ter vantagem proliferativa sobre as CTHs normais, embora apresentem menor capacidade de se diferenciar adequadamente. Nesse caso, a anemia é resultado da eritropoiese ineficaz (STAUDER; VALENT; THEUR, 2018).

A anemia da inflamação (AI) ou anemia da doença crônica (ADC) está associada a um estado inflamatório crônico que restringe a disponibilidade do ferro para hematopoese. As citocinas inflamatórias ativam a expressão de Hecpídina, um hormônio que atua na restrição do ferro por meio da oclusão da ferroportina, prendendo o ferro dentro das células e, também atua nos macrófagos, bloqueando a liberação de ferro reciclado dos eritrócitos (XIA et al, 2016). Além disso, $TNF-\alpha$ e $IFN-\gamma$ têm efeito inibitório sobre o hormônio regulador da eritropoiese, a eritropoetina (EPO). Níveis elevados de citocinas inflamatórias afetam, negativamente, a produção e a atividade

biológica da EPO, inibindo a diferenciação de progenitores eritróides contribuindo, assim, para o desenvolvimento da anemia (WEISS, 2019).

1.3 Citocinas

As citocinas são proteínas pequenas, variando entre 15 e 20 kDa, importantes na sinalização autócrina, parácrina e endócrina. Atuam também, no desenvolvimento e na atividade do sistema imunológico, além de estimular a produção de novas citocinas e auxiliar nas diferenciações celulares (JOSEPH et al, 2018).

As citocinas podem receber denominações específicas que se referem ao tipo celular que predominantemente as sintetizam e aos seus mecanismos de ação. Sendo assim, as citocinas predominantemente sintetizadas por fagócitos mononucleares são denominadas monocinas, enquanto as produzidas principalmente por linfócitos são linfocinas. As citocinas que são sintetizadas e agem em outros leucócitos são denominadas interleucinas (IL). As IL estão envolvidas na resposta e na apresentação de antígenos, principalmente pelos linfócitos T auxiliares. As citocinas com função de controlar o tráfego basal e inflamatório de leucócitos por meio de quimiotaxia são chamadas de quimiocinas, ou seja, citocinas quimiotáticas. A movimentação é propriedade fundamental das células imunes e as quimiocinas são importantes facilitadoras desse processo (ROSE, 2018).

As interleucinas, representam um importante grupo na família das citocinas, e são pequenas moléculas de proteína de sinalização de células específicas, que regulam o sistema imunológico de um organismo. As ILs são sintetizadas principalmente por células T, monócitos, macrófagos e células endoteliais, tendo como funções: facilitar a comunicação entre as células do sistema imunológico, regular fatores de transcrição, além de controlar a inflamação, a diferenciação, a proliferação e a secreção de anticorpos (JUPE et al, 2018).

Em relação à estrutura das ILs, em sua maioria, pertencem à classe de conformação quatro α -helicoidais, estrutura proteica composta por quatro longas hélices α unidas por pontes dissulfeto, apresentando na extremidade um terminal NH₂ e outro terminal COOH (ROSE, 2018).

A classe das citocinas com essa conformação consiste em mais de 35 interleucinas e muitos mediadores, como hormônio do crescimento, prolactina, leptina, fator inibidor de leucemia (LIF) e oncostatina M (OSM). Além disso, todos os interferons e muitos fatores estimuladores de colônias (CSFs) pertencem a esta classe de citocinas, que no total contém muito mais de 60 membros (SPANGLER et al, 2015).

As citocinas se ligam a complexos de receptor multimérico em que, frequentemente, uma subunidade também é encontrada nos complexos de receptor para outras citocinas. Assim, diferentes tipos de células secretam a mesma citocina, e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia. Frequentemente, atuam em forma de cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas. Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica, que sintetizam moléculas de outras citocinas e ativam as células (ROSE, 2018; STARK et al, 2018).

Dessa forma, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória, de acordo com o microambiente no qual estão localizadas. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as IL 1, 2, 6, 7, IFN- γ , TNF- α . As anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e fator transformador de crescimento β (FTC β) (JUPE et al, 2018).

1.3.1 Interleucina- 6

As citocinas da família interleucina 6 (IL-6) são proteínas de quatro hélices e foram agrupadas em uma família devido ao uso comum da subunidade do receptor gp130. As citocinas da família IL-6 original consistem em sete: IL-6, LIF, CNTF, CLCF1, OSM, CT-1 e IL-11 (JONES; JENKINS, 2018) (TABELA 1).

Tabela 1: Nomenclatura das citocinas da família IL-6 e suas funções.

NOME	GENES	EXPRESSÃO CELULAR	FUNÇÃO
IL-6	IL-6, BSF2, HGF, HSF	Macrófago, linfócitos, células epiteliais, hepatócitos	Respostas agudas, angiogênese, diferenciação de LT e LB, metabolismo da glicose
IL-11	IL-11, AGIF	Celulas estromal, fibroblasto, condrócitos, células neoplasicas	Hematopoese, adipogênese, metabolismo ósseo, proliferação celular.
Oncostatina M (OSM)	MGC20461	Monócito, macrófago, neutrófilo, célula T	Hematopoese, metabolismo lipídico, ósseo e hepático
Fator inibidor de leucemia (LIF)	CDF, DIA, HILDA	Célula T, monócito, fibroblasto, célula endotelial	Remodelação óssea, regeneração neural,
Cardiotrofina 1 (CTF1)	CT-1, CT1	Miócito cardíaco	Apoptose
Fator neurotrófico ciliar CNTF	HCNTF	Osteoblasto, osteoclasto, condrócito	Metabolismo ósseo, metabolismo da glicose

Fonte: ROSE, 2020. Legenda: OSM: Oncostatina M, LIF: Fator inibidor de leucemia, CTF1:Cardiotrofina 1.

Essa família de citocinas são importantes mediadores envolvidos na regulação da resposta da fase aguda à lesão e infecção. Além de suas funções na inflamação e na resposta imune, essas citocinas também desempenham um papel crucial na hematopoese, regeneração hepática e neuronal, desenvolvimento embrionário e fertilidade (KANG et al, 2020).

IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada por macrófagos, linfócitos, fibroblastos e células endoteliais. Sua produção pode ser estimulada por lipopolissacarídeos (LPS), IL-1 e TNF- α (JONES; JENKINS, 2018).

Em relação à sua estrutura, é uma proteína glicosilada composta por 212 aminoácidos e seu gene foi mapeado no cromossomo 7, na região p21. Tem a característica de estrutura de feixe de quatro hélices típica de todas as citocinas dessa família, composta por quatro longas hélices α com três locais de ligação aos receptores (HASEGAWA et al, 2016) (FIGURA 8).

A IL-6 exerce sua função por meio do complexo de receptores, que consiste na glicoproteína transmembrana de tipo I de ligação a IL-6 denominada IL-6R (também designada CD126 ou gp80) e o receptor de transmembrana de tipo I gp130 (CD130) (KANG et al, 2020).

Inicialmente a IL-6 foi identificada como uma proteína que estimula as células B e regula o equilíbrio entre as células T reguladoras e efetoras. Posteriormente, foi observado que a IL-6 é um alvo para o desenvolvimento de uma série de doenças crônicas e inflamatórias, como doenças neurológicas ou síndromes metabólicas (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014).

Sabe-se que a desregulação da sinalização de citocinas do tipo IL-6 e níveis elevados contribuem para o aparecimento e manutenção de várias doenças, como AR, doença inflamatória intestinal, osteoporose, esclerose múltipla e vários tipos de câncer, como mieloma múltiplo e câncer de próstata (ROSE-JOHN, 2020).

Um estudo inicial revelou um papel crítico da IL-6 em doenças inflamatórias e detectou níveis aumentados de IL-6 em soros de pacientes com mixoma cardíaco, que desenvolvem uma ampla gama de sintomas inflamatórios que desaparecem após a remoção dos tumores (JOURDAN et al., 1990).

Ademais, o papel da IL-6 no Sistema Nervoso Central (SNC) e em doenças neurológicas também tem sido estudado. A IL-6 pode ser produzida principalmente por astrócitos e microglia, em resposta a estímulos específicos. Níveis elevados de IL-6 no SNC foram relatados em várias doenças neurológicas associadas a lesão cerebral ou inflamação no cérebro, como a esclerose múltipla e Alzheimer (ROTHAUG et al, 2016; WILLIS et al, 2020).

Os distúrbios metabólicos também foram associados a níveis elevados de IL-6. Há evidências que sugerem que os adipócitos de indivíduos obesos secretam IL-6, atividade que se correlacionou com o volume dos adipócitos. Portanto, a obesidade é considerada um estado de inflamação crônica de baixo grau com níveis elevados de IL-6 e TNF-alfa (KRAAKMAN et al, 2015).

Embora a asma e outras doenças pulmonares não sejam normalmente consideradas no grupo de doenças inflamatórias, como AR, colite, esclerose múltipla, a resposta inflamatória no pulmão é essencial para a patogênese. Dados fornecem evidências em apoio a um papel ativo da IL-6 em alguns aspectos da complexa patogênese presente na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Além disso, estudos genéticos recentes que apoiam ainda mais o conceito emergente de IL-6 como outro novo alvo potencial para doenças inflamatórias pulmonares (FERRARI et al, 2014; PRINS et al, 2018; DELLA et al, 2020).

A IL-6 também está envolvida na regulação dos níveis séricos de ferro por meio da síntese de hepcidina. Assim, a IL-6 induz a produção de hepcidina, que bloqueia a ação do transportador de ferro para o meio interno celular, a ferroportina, que fica no intestino e, assim, reduz os níveis de ferro sérico. Isso significa que o complexo IL-6-hepcidina é responsável pela hipoferremia e anemia associada à inflamação crônica (NARAZAKI; KISHIMOTO, 2018).

1.3.2 Interferon-gama (IFN- γ)

Os interferons (IFNs) são classicamente considerados como citocinas e receberam esse nome originalmente por sua ação de interferir com a replicação viral (ISAACS; LINDERMAN, 1957). Atualmente, outras funções foram relacionadas para essa família de citocinas, as quais são em geral divididas em dois grupos: Tipo I e II (PERVOLARAKI et al, 2018).

Os interferons do tipo I compreendem os subgrupos do IFN- α , IFN- β , IFN- ω e IFN- τ , os quais são estruturalmente relacionados e se ligam a um receptor comum, o IFNAR. Os interferons do tipo II compreendem apenas o IFN- γ , o qual se liga ao receptor IFNGR (STANIFER; PERVOLARAKI; BOULANT, 2019).

O interferon do tipo II, o IFN- γ , possui diversas fontes de produção, como linfócitos B, células NK, células apresentadoras de antígeno (APCs) e linfócitos T, sendo que estes últimos são sua maior fonte de produção (SCHREIBER; PIEHLER, 2015).

A produção de IFN- γ por APCs, como monócitos, macrófagos e células dendríticas (DCs), pode ser importante na autoativação celular e ativação de células próximas ao sítio de estímulo. Assim, a secreção de IFN- γ pelas células NK e APCs é importante na defesa inicial do hospedeiro contra a infecção, enquanto que a secreção de IFN- γ pelos linfócitos T é a principal fonte de ativação da resposta imune adaptativa (FENGER et al, 2021).

As interleucinas IL- 12 e IL - 18 secretadas por APCs ativadas por estímulo antigênico, controlam a produção de IFN γ . Essas citocinas servem como uma ponte para acionar células da resposta imune inata na infecção com a produção de IFN- γ (PERVOLARAKI et al, 2017).

No início da resposta inata, o reconhecimento de muitos patógenos pelos macrófagos induz a secreção de IL - 12 e quimiocinas. Essas quimiocinas atraem as células NK para o local da inflamação, e a IL-12 promove a síntese de IFN- γ nessas células. Em macrófagos, células NK e T, a combinação de estimulação de IL- 2 e IL - 18 aumenta ainda mais a produção de IFN - γ (STANIFER et al, 2019).

Assim, o INF- γ contribui na resposta inflamatória aguda e principalmente na crônica, atraindo macrófagos e aumentando o número de células fagocitárias no local da inflamação (HOFFMAN et al, 2015).

Na resposta imune adaptativa, a síntese do IFN- γ regula a expressão das moléculas de MHC de classe II em células que expressam constitutivamente esse receptor, como células B, DCs e APCs. Age na via de apresentação do antígeno de classe II promovendo a ativação específica de células T CD4 +, que vão atuar sobre o antígeno e secretam ainda mais IFN- γ (SCHREIBER; PIEHLER, 2015).

Além disso, as células Th1 secretam preferencialmente IFN- γ com outras citocinas, e as células Th2 expressam apenas IL-4 e IL-5. Em geral, as respostas de Th1 associadas à imunidade mediada por antígenos são induzidas por patógenos intracelulares, como bactérias e protozoários, enquanto as respostas de Th2 são associadas a mecanismos mediados por anticorpos induzidos por infecção por nematoide (WALTER, 2020).

Assim, o IFN- γ estimula a imunidade inata mediada por células através das células NK, imunidade citotóxica específica baseada no reconhecimento do antígeno ligado à superfície celular expresso em associação com moléculas de MHC e, acima de tudo, a ativação de macrófagos (XU et al, 2017).

Além das funções na defesa do hospedeiro, o IFN - γ também pode contribuir para a patologia autoimune e crônicas. A produção excessiva de IFN- γ resulta em um estado inflamatório, que predispõe ao desenvolvimento de doenças autoimunes e crônicas, como a nefrite autoimune, lúpus eritematoso sistêmicos, esclerose múltipla, DM, obesidade, DPOC doenças cardíacas (WEN et al, 2015; BARNER, 2016; PESSATO, 2016).

Os reguladores negativos da produção de IFN - γ incluem IL- 4, IL- 10, fator de crescimento beta (TGF- β), em sua maioria, produzidas por células Th2 CD4+. Sendo assim, a ativação das células Th2 é importante para limitação da expressão de IFN- γ e controle do processo inflamatório (PORITT; HERTZOG, 2015). Porém, quando inibido, aumenta a suscetibilidade a muitos patógenos intracelulares, como parasitas, bactérias e vírus, além de diminuir a resposta a vacinas. Também gera menor defesa contra células cancerígenas e maior predisposição ao desenvolvimento de tumor (WANG et al, 2017).

1.4 Hematopoese no Idoso.

O processo natural de envelhecimento induz, progressivamente, à disfunção de vários órgãos e constitui importante fator de risco para a maioria dos cânceres e várias doenças (MIDIC et al, 2020).

Muitas alterações são observadas na hematopoese em decorrência do processo de senescência, por mecanismos diversos e complexos. No idoso, a hematopoese é caracterizada por uma progressiva diminuição da reserva medular e relativa hipofunção que se torna clinicamente evidente em situações de demanda aumentada. Há diminuição progressiva da celularidade medular, prejuízo na capacidade de auto-renovação das células progenitoras, redução no potencial de regeneração e pressão seletiva para produção e diferenciação mieloides (“*myeloid skewing*”) (ZHANG et al, 2020).

Há modulação anormal da hematopoese, mediada por citocinas pró-inflamatórias que criam um ambiente pró-inflamatório crônico. A diminuição da resposta imune adaptativa e o aumento da inflamação sistêmica, que caracterizam a imunossenescência, têm efeitos deletérios a longo prazo, aumentando o risco para desenvolvimento de câncer, aterosclerose, doenças neurodegenerativas entre outras. Além disso, a emergência de hematopoese clonal tem incidência crescente com a idade, o que favorece a evolução para condições pré-leucêmicas (HAAN; LAZARE, 2018).

A anemia no idoso é mais precocemente sintomática devido, sobretudo, a comorbidades preexistentes e é uma condição sabidamente associada à incapacidade funcional e com impacto negativo na morbimortalidade. O aumento da incidência de anemia com a idade poderia sugerir um ajuste fisiológico à diminuição do metabolismo e, portanto, a interpretação da anemia como consequência inevitável do processo fisiológico de senescência. No entanto, uma causa pode, em geral, ser identificada em pacientes adequadamente investigados (LI; ZENG; XU, 2020).

1.5 Anemia no Idoso

Segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é definida pelo nível de hemoglobina inferior a 12 g/dL em mulheres e menos de 13 g/dL em homens (WHO,2011).

A incidência da anemia aumenta, com o avanço da idade, atingindo uma prevalência de $\pm 17\%$ em idosos com a faixa etária > 60 anos de idade. No total, estima-se que a prevalência global de anemia é de 32,9%, resultando em 68,4 milhões de pessoas atingidas, sendo 13,9% referentes a indivíduos idosos portadores de anemia (GIRELLI et al, 2018). É provável que esse número aumente, consideravelmente, nos próximos anos, dado o envelhecimento da população nas sociedades ocidentais (PASRICHA, 2014; KASSEMBAU et al, 2014). A prevalência de anemia é maior no sexo feminino entre os 65-74 anos e depois dos 75 anos prevalece no homem. Além disso, é aproximadamente 3 vezes mais prevalente em idosos negros do que em caucasianos (EISELE et al, 2013; MICHALAK et al, 2019).

Ademais, estudos relatam que a anemia é mais comum entre os residentes em lares de idosos do que entre idosos residentes na comunidade. Resultados do estudo Chan et al (2013) demonstraram que 48 % dos idosos institucionalizados apresentavam anemia, enquanto Woodman et al (2007) verificaram que idosos residentes na comunidade apresentavam uma taxa de anemia em torno de 11%. Estes dados suportam a conclusão de que a prevalência de anemia é substancialmente superior em instituições do que na comunidade (RIVA et al, 2019).

A anemia em idosos torna-se, particularmente, relevante devido às várias consequências e complicações associadas. Além de diminuir a qualidade de vida, está associada ao aumento da morbimortalidade e pode levar a eventos cardiovasculares e neurológicos. Outras correlações, como a diminuição do desempenho físico, a frequência das internações hospitalares, o comprometimento cognitivo e a depressão são causas frequentemente pautadas à anemia nessa população (VALENT; THEURL, 2018; ERSHLER, 2019).

A respeito da etiologia no idoso, a anemia pode ser multifatorial, sendo mais comuns as deficiências nutricionais e a anemia das doenças crônicas. Além disso, hemorragias, hemólise e distúrbios clonais também são causas recorrentes de anemia em pacientes senescentes; porém, representam um número menor de casos (TABELA 2) (HALAWI; MOUKHADER; TAHER, 2017; LANIER; PARK; CALAHAN, 2018).

Tabela 2: Estudos referentes aos tipos incidentes de anemia em idosos.

ANEMIAS	INCIDÊNCIA DE CASOS (%)			
	BACH e cols. (2014)	SHAVELLE e cols. (2012)	SHARMA e cols. (2019)	TEMATI e cols. (2010)
Anemia ferropriva	42%	24%	24,8%	16%
Anemia da doença crônica	38%	26%	22,9%	17%
Anemia da doença renal crônica	11%	11%	12,4%	15%
Anemia inexplicável	-	39%	8,6%	26%
Anemia multifatorial	9%	-	7,6%	2%
Anemia por deficiência Vit.B12 /ou Folato	-	-	2,8%	10%
Talassemia	-	-	-	14%

Fonte: Adaptado de BARCH et al (2014), SHAVELLE e cols. (2012), SHARMA & SURI (2019), TEMATI et al (2010).

Logo, a anemia por doença crônica (ADC), também conhecida como anemia por inflamação (AI), é considerada a segunda causa mais prevalente em idosos no mundo, após anemia ferropriva. Estima-se que 40% de todas as anemias no mundo podem ser consideradas ADC ou anemias combinadas com importantes influência da ADC, que, no total, representam mais de 1 bilhão de indivíduos afetados (GOMEZ et al, 2017; STAUDER; VALENT; THEURL, 2018)

1.5.1 Anemia da Doença Crônica

Originalmente, a ADC está comumente associada às doenças inflamatórias crônicas como infecções, doenças autoimunes e neoplasias. Dados recentes sugerem que a ADC também pode estar presente em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva ou em pacientes após o transplante. Na tabela 3 estão exemplificadas as condições patológicas mais frequentemente associadas à ADC (TIM et al, 2017; HALAWI; MOUKHADER; TAHER, 2017; WEISS; GANZ; LAWRENCE, 2019).

Tabela 3: Patologias associadas a Anemia da Doença Crônica.

INFECÇÕES SUBAGUDAS E CRÔNICAS	Tuberculose, pneumonia bacteriana, abscesso pulmonar e epiema Endocardite infecciosa Infecção crônica do trato urinário Micoses e meningite Infecção pelo HIV Osteomielite Doença inflamatória pélvica
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS NÃO INFECCIOSAS	Artrite reumatoide Lúpus eritematoso sistêmico Vasculites sistêmicas Doenças inflamatórias intestinais Sarcoidose Traumas severos
MALIGNIDADES	Neoplasias hematológicas Neoplasias não hematológicas
IDIOPÁTICAS	-

Fonte: Adaptado de WEISS; GANZ; LAWRENCE, 2019.

O diagnóstico da ADC é baseado na identificação de anemia normocítica-normocrômica, acompanhada de achados laboratoriais que incluem baixos níveis de ferro sérico, baixa saturação de transferrina, aumento dos níveis séricos de ferritina, níveis inadequadamente baixos de EPO e marcadores inflamatórios elevados, como a proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS) (WEISS, 2015; PETZER; THEUR; WEIS, 2018).

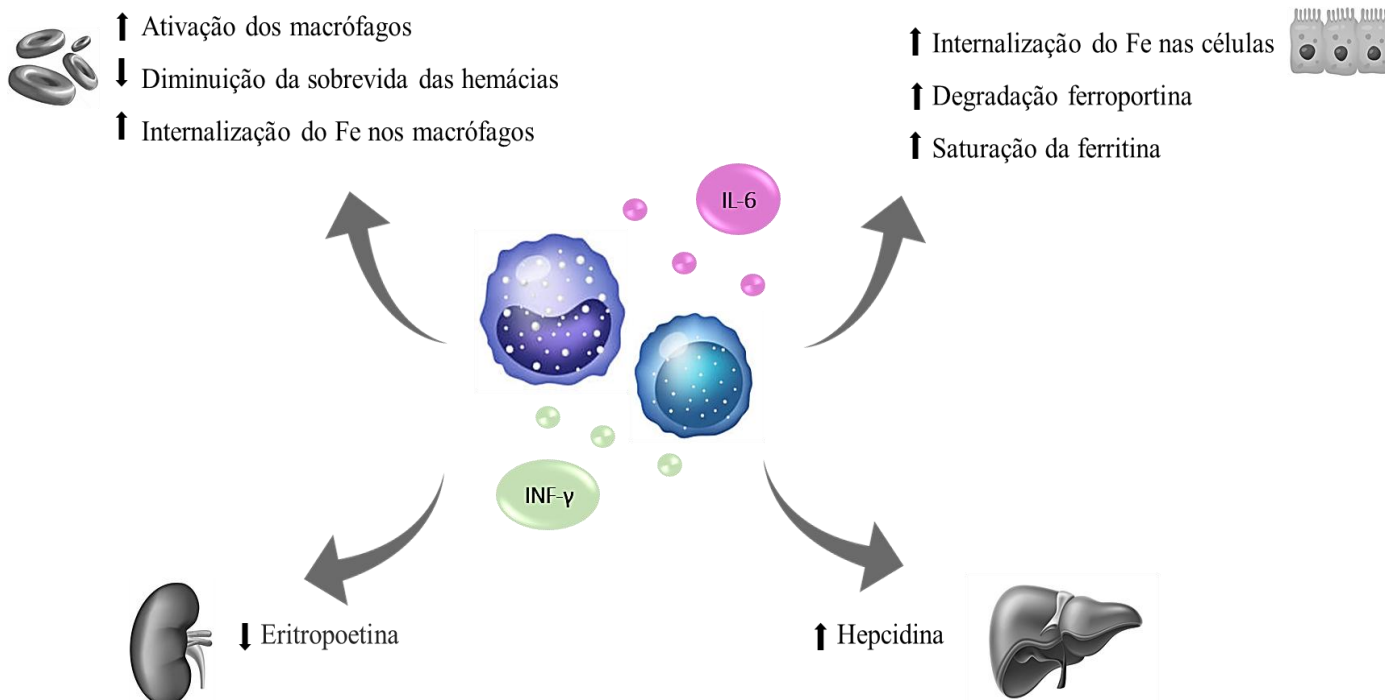
Os parâmetros bioquímicos da ADC estão associados à desregulação na homeostase do ferro proveniente da fisiopatologia inflamatória. Níveis de ferritina, uma proteína de fase aguda armazenadora do ferro, estão elevados pela indução de vários mediadores inflamatórios que estimulam o depósito do ferro. Já as concentrações circulantes da proteína transportadoras de ferro, a transferrina, apresentam-se baixas,

devido à indisponibilidade do ferro e por sua expressão ser afetada negativamente pelas citocinas. Além disso, a baixa disponibilidade do ferro sérico, devido à saturação do estoque no fígado e baço, limita a eritropoiese e acarreta a diminuição na sobrevivência dos eritrócitos (GOMES, 2016; MUCKENTHALER et al, 2017).

No idoso dois mecanismos principais devem ser considerados: a Imunossenescência e o *Inflammaging*. A Imunossenescência corresponde à modificação do sistema imunológico devido ao envelhecimento, sendo acompanhado por uma mudança do perfil da expressão das citocinas inflamatórias. Esse processo inflamatório, característico do envelhecimento, corresponde ao *Inflammaging*, que gera uma propensão progressiva a um estado pró-inflamatório (FRANCESCHI et al, 2018; FARD; STOUGH, 2019).

Inicialmente, o mecanismo etiopatológico é ativado devido ao contínuo estímulo antigênico de moléculas neoplásicas, infecciosas, inflamatórias e adipócitos. Porém, devido à ineficiência do sistema imune pela Imunossenescência, as partículas antigênicas não conseguem ser completamente eliminados e desenvolvem uma reação imunológica constante de baixo grau (FIGURA 7) (FRAENKEL, 2017).

Figura 7: Mecanismo *Inflammaging* na anemia da doença crônica.



Fonte: Autoria própria. **Legenda:** Na anemia por doença crônica, citocinas e células do sistema retículo-endotelial induzem alterações que interferem em diferentes vias da

eritropoiese, sendo o bloqueio na mobilização do ferro pela Hepsidina o mecanismo mais evidente.

As citocinas pró-inflamatórias, por sua vez, estimulam os hepatócitos a produzir Hepsidina, o principal hormônio regulador da homeostase do ferro. A Hepsidina inibe a absorção de ferro no duodeno por meio da oclusão do exportador transmembranar do ferro, a ferroportina, causando sua internalização e a restrição da saída celular do ferro dietético absorvido à circulação. Além disso, a Hepsidina atua nos macrófagos, bloqueando a liberação de ferro reciclado dos eritrócitos senescentes e restringindo a disponibilidade de ferro para a eritropoese (RAËD et al, 2019).

Ademais, a IL-6 e o TNF- α estimulam a captação e a retenção de ferro nos macrófagos por diferentes vias, incluindo ativação precoce da eritrofagocitose, e promoção do armazenamento e a incorporação de ferro no estoque, a ferritina. Paralelamente, o IFN- γ promove a degradação da ferroportina na superfície celular, reduzindo, assim, a exportação de ferro celular (FRASER et al, 2018).

Outro efeito do TNF- α e do IFN- γ é a inibição no hormônio regulador da eritropoese, a EPO. Níveis elevados de citocinas inflamatórias afetam, negativamente, a produção e a atividade biológica da EPO, inibindo a diferenciação de progenitores eritroides, contribuindo para anemia (WEISS, 2015).

Portanto, todos os mecanismos subjacentes resultam na restrição do ferro e no desenvolvimento da ADC. Logo, entender como as citocinas pró-inflamatórias e o hormônio Hepsidina atuam na instalação e na progressão da ADC é de fundamental importância para propor o uso desses parâmetros como biomarcadores, ajudando no diagnóstico, prognóstico, no direcionamento da terapia a ser utilizada e prevendo sua eficácia.

1.6 HEPCIDINA

A Hecpidina foi inicialmente descrita como o peptídeo antimicrobiano *Liver-Expressed Antimicrobial Peptide 1* (LEAP-1), dada a sua atividade antibacteriana e antifúngica (KRAUSE et al, 2000), e posteriormente foi associada à regulação do metabolismo do ferro (PARK et al, 2001).

É codificada pelo gene *Hepcidin Antimicrobial Peptide* (HAMP), localizado no cromossoma 19, e produzida predominantemente pelo fígado e em menores quantidades pelo coração, rim, retina, células alveolares, monócitos, macrófagos, linfócitos, adipócitos e células β pancreáticas (MLECZKO et al, 2014).

A Hecpidina primeiro é sintetizada como um pré-peptídeo de 84 aminoácidos, a pro-hepcidina, e depois é clivada duas vezes a nível citoplasmático e secretada sob a forma de um peptídeo maduro de 25 aminoácidos. Exibe uma estrutura rica em cisteína unidas por quatro pontes de dissulfeto (KATSAROU; PANTOPOULOS, 2018).

Embora a forma predominante da Hecpidina tenha 25 aminoácidos (hepcidina-25), foram também encontradas hepcidinas com dois peptídeos curtos na extremidade aminoterminal, hepcidina-20 e hepcidina-22. Como outros peptídeos antimicrobianos, possuem resíduos hidrofílicos carregados positivamente que destroem as membranas das bactérias. Assim, possui propriedades antibacteriana e antifúngica, cuja expressão é exacerbada com a administração de lipopolissacarídeos, um clássico indutor de proteínas de fase aguda (MLECZKO et al, 2014).

A expressão de Hecpidina é regulada essencialmente por 4 tipos de sinais: sinais de aumento da atividade da eritropoetina; sinais de resposta à concentração de ferro circulante; sinais de resposta inflamatória e sinais de stress no retículo-endoplasmático (RE) (ASCHEMEYER et al, 2018).

Quando a eritropoiese é funcional, o aumento da eritropoetina conduz rapidamente à diminuição da Hecpidina sérica, que garante o fornecimento adequado de ferro, estimula a mobilização de ferro para a MO e evita o desenvolvimento de anemia perante processos hemorrágicos ou hemolíticos. Todavia, a regulação pela EPO é realizada de forma indireta (SOENNWEBER et al, 2014).

Outra via de regulação da Hecpidina, ocorre pelos níveis de ferro sérico. Em condições de sobrecarga de ferro, a Hecpidina é produzida para diminuir os níveis de ferro circulante e assim proteger da toxicidade do ferro. A regulação da expressão da

Hepcidina em resposta ao ferro envolve outras moléculas, que funcionam como sensores de ferro e cujos mecanismos de ação explicam hoje a patogênese da maioria das doenças genéticas de sobrecarga de ferro, particularmente a Hemocromatose Hereditária (HH) (BLANCHET et al, 2016).

O stress do retículo endotelial também é capaz de modular a expressão de Hepcidina nos hepatócitos, e ocorre quando as células são expostas a agentes tóxicos, alterações nutricionais ou outros agentes patológicos que interferem com o normal processamento das proteínas recém-sintetizadas no retículo endotelial, induzindo um conjunto de respostas coordenadas conhecido como *unfolded protein response* (UPR). Esta resposta tem como objetivo manter o controle de qualidade do retículo endotelial e ajudar a célula a adaptar-se ou a recuperar de condições de stress. No entanto, esta resposta também tem sido apontada como um fator de progressão de doença, como na doença hepática crônica (PETERSON, 2015).

O principal mecanismo de regulação da Hepcidina são os processos inflamatórios e infecciosos. Esses estados conduzem ao aumento de diferentes citocinas, entre as quais a IL-6, se destaca. A ligação da IL-6 ao seu receptor, na superfície do hepatócito, induz a fosforilação da *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) por intermédio da proteína Janus kinase (JAK) e a sua translocação para o núcleo, onde se liga ao promotor do gene HAMP, e promove a transcrição deste gene e à síntese de hepcidina. O objetivo final é a limitação do ferro disponível para os agentes infecciosos (BOSER et al, 2015).

A dosagem da hepcidina por testes de imunoabsorção enzimática (ELISA) oferece um uso clínico mais amplo da determinação de seus níveis no soro ou na urina, podendo, eventualmente, desempenhar um papel na avaliação e no gerenciamento da ADC. Além disso, pode ser uma ferramenta diagnóstica confiável para acompanhar a resposta ao tratamento da anemia (GIEWLLI; NEMETH; SWINKELS, 2016).

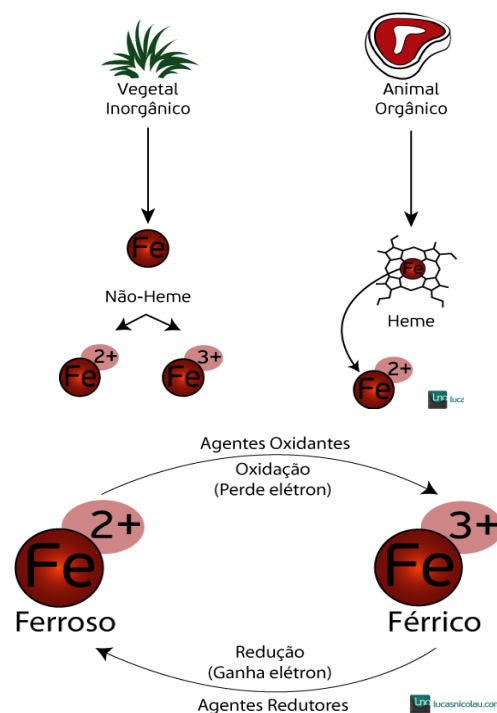
1.7 Metabolismo do Ferro

O ferro é um elemento vital para a homeostase celular. É essencial para o transporte de oxigênio, para a síntese de DNA e metabolismo energético. Além de ser um cofator importante para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial, síntese da hemoglobina nos eritroblastos, mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado (ABBATE; HILDER, 2017).

A deficiência de ferro acarreta diversas consequências clínicas, sendo a anemia a manifestação mais relevante. Por outro lado, o acúmulo ou excesso de ferro apresenta toxicidade, pois produz radicais que danificam membranas lipídicas, proteínas e ácidos nucleicos. Portanto, é necessário que haja um perfeito equilíbrio no metabolismo do ferro, de modo que não haja falta ou excesso do mesmo (SONNWEBER et al, 2019).

O ferro disponível no organismo é obtido de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes. O ferro proveniente da dieta é absorvido no epitélio duodenal, que apresenta estruturas vilosas para ampliar a superfície de absorção. Nessas células há a expressão das proteínas, como a proteína transportadora de metal divalente (DMT-1) e a ferroportina (FPT) que ajudam na internalização dessa molécula (WANG; BABIT, 2018; GALARIS et al, 2019) (Figura 8).

Figura 8:
Estrutura e fontes de ferro



Fonte: Adaptado de GROTTTO, 2008.

O ferro presente nos alimentos está em duas conformações e estruturas bem diferentes. O ferro de origem animal também é o ferro heme, este ferro está ligado a um anel porfirínico pois é um constituinte da hemoglobina ou mioglobina do animal. O ferro vegetal ou ferro não-heme, diferentemente do ferro heme, não possui o anel porfirínico pois plantas não produzem hemoglobina ou mioglobina. O ferro não-heme, portanto, geralmente vai estar associado a algum outro átomo frequentemente formando um sal, o que justifica a dificuldade de ser absorvido (ABBATE; HILDER, 2017).

A fagocitose e degradação de hemácias senescentes representam uma fonte importante de ferro, que é suficiente para manter a necessidade diária de ferro para a eritropoiese. Macrófagos e NK reconhecem modificações bioquímicas na membrana da hemácia senescente. Essas alterações sinalizam para que o macrófago elimine essas células e obtenham o ferro para ser estocado no próprio macrófago na forma de ferritina ou ser exportado pela FPT até os locais onde será reutilizado, predominantemente MO, onde participará da hemoglobinizacão de novos eritrócitos (NAKAMURA et al, 2019).

O ferro por ser um metal de transição, possui dois números de oxidação, +2 e +3. O Ferro ⁺² é denominado ferroso e o Ferro ⁺³ é o férrico. Quando o ferro ganha elétrons por meio de redução há estabilização no estado ferroso e quando perde por oxidação se encontra no estado férrico. Dependendo da substância que vai interagir com o ferro, um redutor ou um oxidante, o ferro pode assumir uma carga diferente (ABBATE; HILDER, 2017).

Na sua forma livre, o ferro é transportado no plasma pela transferrina (Tf), uma glicoproteína de 80 KDa sintetizada e secretada pelo fígado, que possui capacidade de carregar duas moléculas de Fe³⁺. Além de transportar o ferro, a Tf atenua sua reatividade e facilita a sua liberaçãõ para as células (DEV; BABITT, 2017).

Quando a capacidade de ligaçãõ da Tf está totalmente saturada, o ferro circula livremente pelo soro, na forma não ligada à Tf (NTBI), que é facilmente internalizada pela célula, contribuindo para o dano celular nos casos de sobrecarga de ferro (RISHI; SUBMANIAM; 2017).

O ferro não pode entrar nas células passivamente sem a ajuda de proteínas carreadoras específicas. Esse transporte requer enzimas que alteram a oxidação do ferro e receptores específicos para sua internalizaçãõ (NING; ZELLER, 2019).

Em condições normais, o ferro encontra-se no sangue acoplado à proteína de transporte Tf na forma de Fe^{3+} . Este complexo transferrina- Fe^{3+} é reconhecido por um receptor de superfície celular específico, o receptor da transferrina (TfR).

Inicialmente, o complexo transferrina- Fe^{3+} interage com o TfR presente na superfície celular, formando um novo complexo TfR-transferrina-ferro (TfR1-Tf). Esse complexo é então endocisado pela célula, e em seguida, sofre ação da enzima redutase citocromo que converte o Fe^{3+} em Fe^{2+} , tornando apto para ser transportado para o citosol celular pela enzima transportadora transmembrana DMT-1 (CHIFMAN et al, 2014).

Após a internalização do ferro, o receptor TfR1 e a Tf retorna à ligação na membrana da célula na face extracelular, onde o pH neutro e o ferro plasmático livre promovem a liberação da Tf para o plasma e o TfR1 permanece pronto para o próximo ciclo de entrada de ferro na célula. Esse processo é denominado “ciclo da transferrina” (RISHI; SUBMANIAM; 2017).

Uma vez que o ferro passa a pertencer ao pool intracitoplasmático, pode ser utilizado para a biossíntese de heme nas hemácias ou ser combinado com a apoferritina, originando uma molécula de ferritina, estrutura que armazena o metal, ao mesmo tempo que o mantém disponível para ser utilizado (CHIFMAN et al, 2014).

A homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos principais: um deles intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e o outro sistêmico, onde a Hepcidina tem papel crucial (WANG; BITT, 2019).

O controle celular do balanço do ferro no organismo ocorre pela interação de duas proteínas citoplasmáticas, denominadas proteínas reguladoras de ferro (IRP-1 e IRP-2) e é modulado pelos níveis celulares de ferro. As IRPs estão envolvidas nas regulações pós transcricionais. Os elementos responsivos ao ferro (IREs) são estruturas presentes na molécula de RNAm reconhecidos pelas IRPs (WANG; BITT, 2019). Quando há um aumento nos níveis de ferro do organismo as IRPs se ligam ao ferro e não às IREs. Porém, quando há uma diminuição dos níveis de ferro no organismo, as interações que ocorrem são entre IRPs e IREs e o resultado dessas interações leva à diminuição dos níveis de ferritina e aumento dos níveis de receptor de transferrina e DMT1 (RISHI; SUBRAMANIAM, 2017).

A regulação sistêmica da homeostase do ferro é feita pela Hepcidina, produzida pelo fígado em resposta à sobrecarga de ferro, mas também em resposta a

mediadores inflamatórios, sendo posteriormente liberada na circulação (GALARIS et al, 2019).

A ferroportina é o receptor da Hecidina e a interação hepcidina-ferroportina controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. Esse complexo é internalizado nos domínios da membrana basolateral dos macrófagos e a ferroportina é degradada, bloqueando a liberação do ferro dessas células. Como consequência ocorre o acúmulo de ferro nos hepatócitos e macrófagos. A redução da passagem do ferro para o plasma resulta na baixa saturação da transferrina e menos ferro é liberado para o desenvolvimento do eritoblasto (RISHI; SUBRAMANIAM, 2017).

A Hecidina está particularmente associada à fisiopatogênese da ADC, definida como uma anemia hipoproliferativa, caracterizada laboratorialmente por hipoferremia na presença de estoques adequados de ferro (SONNWEBER, 2020). A relação entre citocinas inflamatórias desempenha um importante papel na patogênese da ADC (MAHA et al, 2020). Portanto, estudos mais aprofundados sobre os mecanismos que envolvem IL-6, INF- γ e Hecidina na ADC são relevantes, para melhor compreensão sobre a patogênese e identificação de possíveis novos biomarcadores e alvos terapêuticos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre o nível de sérico de Hepsidina e as citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e IL-6 e sua relação com variáveis clínico-laboratoriais dos pacientes idosos portadores de Anemia da Doenças Crônica acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceara (HUW-UFC).

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar características clínicas e laboratoriais de pacientes idosos portadores de Anemia da Doença Crônica.
- Mensurar níveis séricos de Hepsidina em pacientes idosos portadores de ADC
- Correlacionar os níveis séricos de Hepsidina com o grau de anemia e variáveis laboratoriais em pacientes idosos portadores de ADC.
- Mensurar níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IFN- γ em pacientes idosos portadores de ADC.
- Correlacionar os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias com o grau de anemia em pacientes idosos portadores de ADC.
- Avaliar associação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IFN- γ com os níveis de Hepsidina em pacientes idosos portadores de ADC.

3.MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de delineamento quantitativo e qualitativo, com caráter transversal analítico e prospectivo.

3.2 População e Casuística

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), no período de 2020 a 2021, incluindo 160 indivíduos idosos. Sendo, 90 pacientes diagnosticados com Anemia da Doença Crônica acompanhados no Serviço de Hematologia do HUWC e 70 indivíduos voluntários sem anemia como grupo controle. Todos os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO II).

Foram incluídos pacientes idosos (idade ≥ 60 anos), de ambos os sexos, com diagnóstico de Anemia da Doença Crônica confirmado por exames laboratoriais, segundo os critérios da OMS (2011) que define anemia por hemoglobina menor que 12 g/dL em mulheres e menor que 13 g/dL em homens.

O grupo controle foi constituído por indivíduos idosos, que apresentaram exames hematológicos dentro dos valores normais, pareados de acordo com o sexo e a idade, e provenientes da cidade Fortaleza- Ce.

Os dados clínicos e demográficos complementares foram obtidos pela análise dos prontuários médicos disponíveis no acervo do HUWC.

3.3 Critérios de Inclusão

3.3.1 Pacientes com Anemia da Doença Crônica

Foram considerados critérios de elegibilidade: pacientes idosos (idade ≥ 60 anos), de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de Anemia da Doença Crônica, acompanhados em ambulatório especializado de Hematologia no Hospital Universitário Walter Cantídio e que consentiram participação voluntária na pesquisa por meio da assinatura do TCLE.

3.3.2 Grupo Controle

Foram considerados como grupo controle indivíduos idosos sem anemia, de ambos os sexos, que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa por meio do TCLE.

3.4 Critérios de Exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: pacientes que não se enquadram nos critérios de inclusão ou que se recusaram a participar do estudo.

3.5 Aspectos Éticos da Pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Walter Cantídio, através do sistema da Plataforma Brasil (Número do processo: 3.817.121) (ANEXO II).

Nestes termos, a equipe executora desta pesquisa comprometeu-se a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012).

3.6 Biossegurança e Descarte de Amostra Biológica

As normas de biossegurança da Lei nº 11.105 de março de 2005, regulamentada pelo decreto nº 5.591 de 22 de novembro foram respeitadas em todas as etapas do estudo, assim como o descarte de material biológico realizado conforme a resolução da diretoria colegiada – RDC 306 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 7 de dezembro de 2004.

3.7 Coleta de dados

Os dados clínicos e sócio-demográficos foram obtidos através da análise dos prontuários. As variáveis coletadas e analisadas neste estudo foram (ANEXO III):

- Características demográficas: sexo (feminino e masculino) e idade (<60 e ≥ 60 anos).
- Presença e número de comorbidades.
- Polifarmácia (sim e não).
- Histórico transfusional (sim e não).

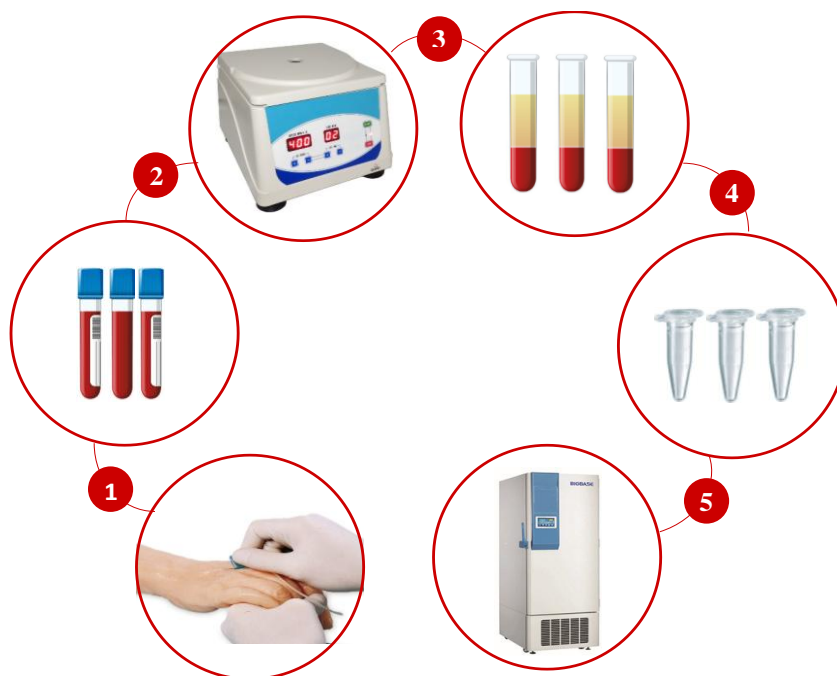
- Hábitos: alcoolismo e tabagismo (sim e não).
- Avaliação laboratorial, incluindo: hemograma; VHS; bioquímica (ferro sérico, ferritina, capacidade latente de ligação do ferro, capacidade total de ligação do ferro, índice de saturação da transferrina, eritropoietina, ácido fólico, vitamina B12, TSH e T4L, Coombs direto); sorologias para hepatites B e C e HIV.

3.8 Coleta e Processamento da amostra

Foram coletados de cada indivíduo dois tubos de 5 mL de sangue venoso, sendo um tubo contendo EDTA e um tubo com gel separador. Após a coleta, as amostras foram mantidas sob refrigeração e processadas no Laboratório de Citogenômica do Câncer da Universidade Federal do Ceará (Figura 9).

O soro e o plasma foram separados por centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos. Alíquotas do sobrenadante, com volumes iguais foram armazenadas em Eppendorf (1,5 ml) previamente identificados. Todas as amostras foram mantidas em freezer a -80°C até a realização das análises.

Figura 9: Etapas de coleta e processamento das amostras.



Fonte: Autoria própria. **Legenda:** 1 e 2: Foi coletado sangue venoso em 1 tubo de EDTA e um de soro de cada paciente. 3 e 4: As amostras foram mantidas sob refrigeração e centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos para separar soro e plasma foram 5: Alíquotas de soro e plasma foram armazenadas em Eppendorf (1,5 ml)

previamente identificados. Todas as amostras foram mantidas em freezer a -80°C até a realização das análises.

3.9 Dosagem das citocinas IL-6, IFN- γ e Hepsidina.

A dosagem de IL-6, IFN- γ e Hepsidina foi realizada utilizando o teste de imun absorção enzimática (ELISA) sanduiche conforme orientações da INVITROGEN (Califórnia, EUA) e R&D Systems (Minnesota, EUA), fabricantes dos kits.

Cada Kit contém uma placa com 96 poços, o suficiente para dosar até 80 amostras, sendo que, 16 poços foram usados para testar amostras padronizadas em duplicatas com concentrações conhecidas de citocinas e Hepsidina para traçar uma curva padrão com os valores máximos e mínimos.

3.9.1 Dosagem de Hepsidina e IFN- γ .

As amostras de soro e os reagentes do kit foram descongeladas até atingirem temperatura ambiente. Para a determinação da Hepsidina e IFN- γ foi utilizado o kit R&D Systems e o teste foi realizado de acordo com as normas empregadas pelo fabricante. A representação esquemática encontra-se na Figura 11.

Inicialmente, foi realizada a diluição das amostras e controles (diluído 1: 4) devido à influência de níveis endógenos e também preparado o padrão (diluído 1: 4), o tampão de lavagem e o diluente calibrador.

Em seguida, foi usada a placa de poliestireno revestida com anticorpo monoclonal específico anti-Hepsidina e anti IFN- γ para a adição de diluente de ensaio a todos os poços, e posteriormente, adição do padrão em duplicata em 16 poços e de amostras e controles nos 80 poços restantes. Nessa etapa, qualquer Hepsidina e IFN- γ presente nas amostras ficaram ligados pelo anticorpo imobilizado na fase solida.

A placa foi coberta e incubada por 2 horas em temperatura ambiente. Após o término da incubação, a solução contida nos poços foi aspirada, e os poços foram lavados quatro vezes com solução tampão para retirar quaisquer substâncias não ligadas.

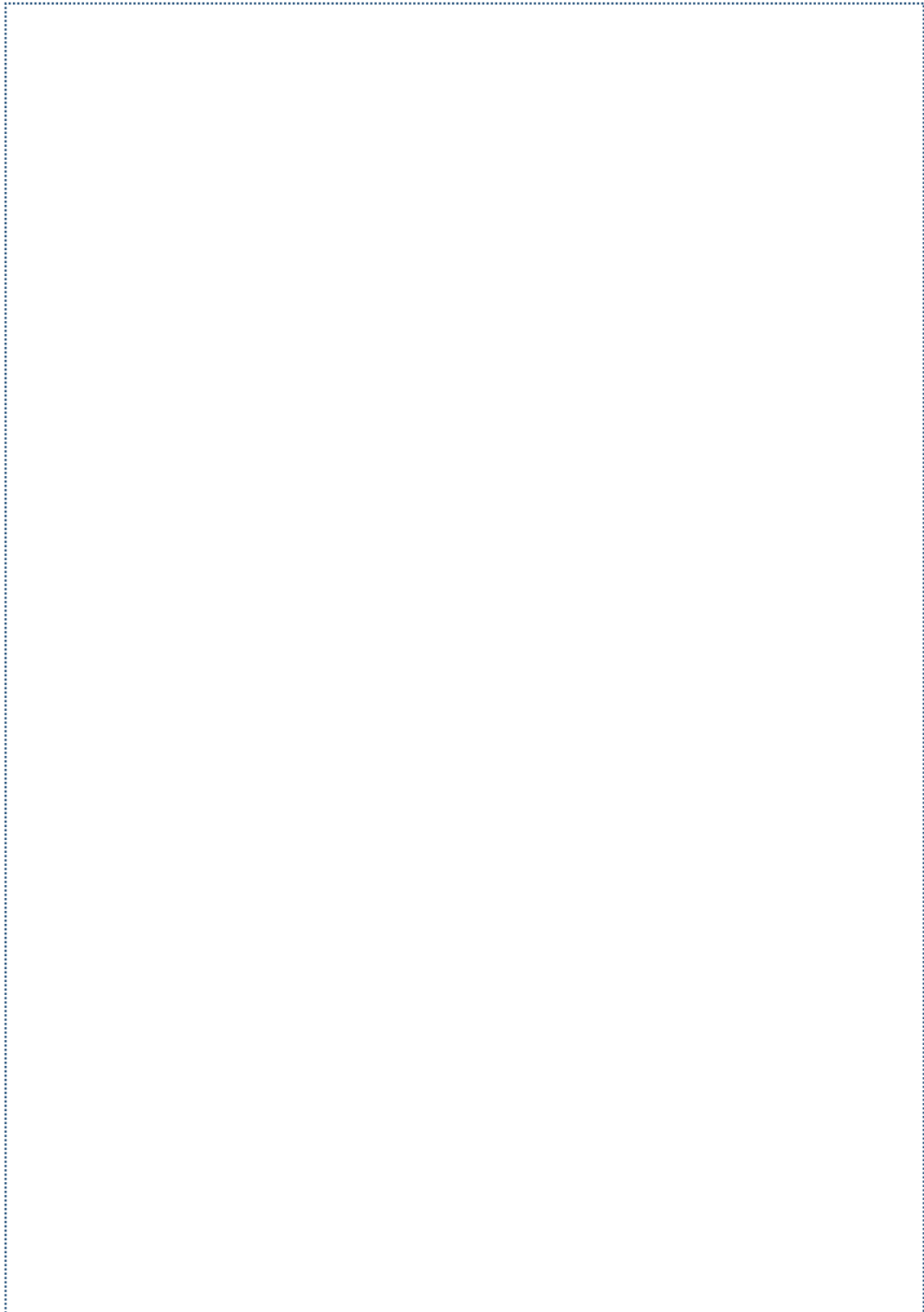
Após as lavagens, foi adicionado na placa a solução conjugado (Anticorpo Anti-Hepsidina/ anti IFN- γ + enzima peroxidase). A placa foi coberta e incubada a

temperatura ambiente por 2 horas. Seguiram-se mais quatro lavagens para remover qualquer reagente anticorpo-enzima não ligado.

Posteriormente, foi adicionado aos poços substrato enzimático, constituído por soluções estabilizadoras de trametilbenzidina e peróxido de hidrogênio, responsável pelo aparecimento da cor azul proporcional à quantidade de Hecpídina e IFN- γ ligada na etapa inicial. A placa foi incubada no escuro à temperatura ambiente por 30 min e então adicionou-se solução de parada a cada poço. A cor nos poços mudou de azul para amarelo.

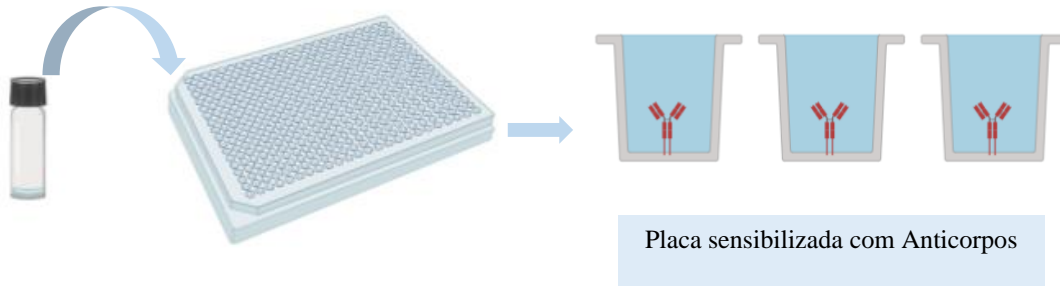
Finalmente, a placa foi levada ao leitor de ELISA para analisar a densidade óptica de cada poço utilizando filtro de comprimento de onda igual a 450 nm. Os resultados obtidos com as amostras padronizadas foram colocados em um gráfico, sendo traçada uma curva-padrão de concentração de Hecpídina e IFN- γ , e os resultados obtidos com as amostras testadas foram interpretados em função dessa curva.

Figura 10: Representação esquemática Elisa Hcpidina e IFN- γ .

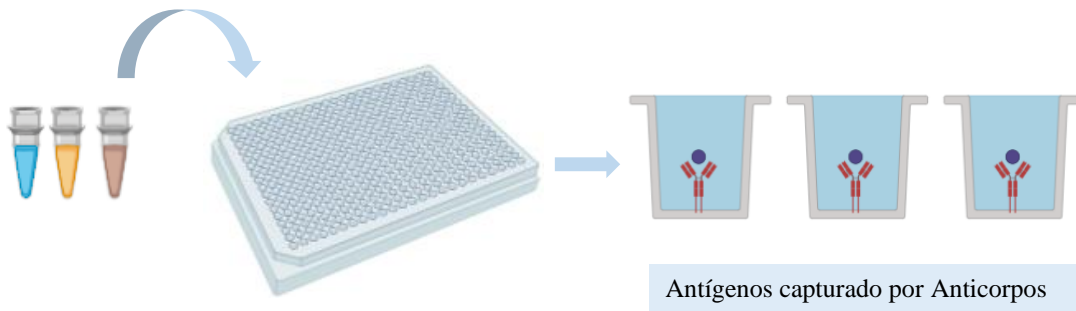


1. PROCEDIMENTO

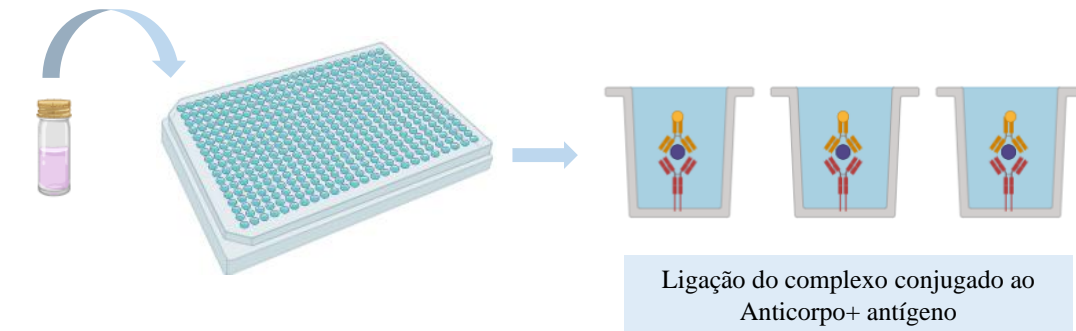
1.1 Adição de 50 μ L de Diluente de ensaio a cada poço



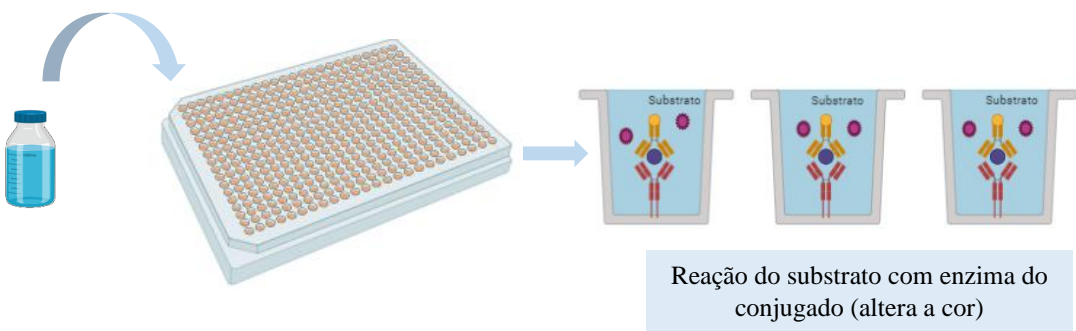
1.2 Adição de 50 μ L de padrão, controle e amostra nos poços.



1.3 Adição de 200 μ L de conjugado (Ac anti-hepcidina + peroxidase) nos poços



1.4 Adição 200 μ L de substrato a cada poço e 50 μ L de solução de parada.



3.9.2 Dosagem da IL-6.

A dosagem das citocinas IL-6 foi realizada utilizando o teste de ELISA sanduiche através de kits específicos da INVITROGEN, seguindo o protocolo sugerido pelo fabricante.

A placa de poliestireno para ELISA foi sensibilizada com a adição de 100 μL de anticorpo de captura em tampão de revestimento por 12 horas (overnight) a 4°C. Após esse período, cada poço foi aspirado e lavado 5 vezes com 250 μL de tampão de lavagem.

Posteriormente, foram adicionados 200 μL / poço de diluente de ensaio para o bloqueio da placa, seguido de incubação à temperatura ambiente por 1 hora. Então a placa foi aspirada e lavada 5 vezes conforme mencionado anteriormente.

Foi realizada a diluição em serie para fazer a curva padrão, e então foram adicionados 100 μL da diluição do padrão aos poços apropriados. Também foram adicionados 100 μL dos plasmas dos pacientes e grupo controle e incubados por 2h à temperatura ambiente.

Após a incubação, foram realizadas 5 lavagens e em seguida adicionados 100 μL /poço do anticorpo de detecção com estreptavidina-HRP. A placa foi coberta e incubada por 1 hora. Seguiram-se um total de 3 lavagens.

Em seguida, foram adicionados 100 μL / poço de substrato, tornando azul a solução. Novamente a placa foi incubada por 1 hora e, por fim, adicionados 100 μL / poço da solução de parada da reação, seguindo-se da análise da placa no espectrofotômetro utilizando filtro de comprimento de onda igual a 450 nm.

3.10 Análise Estatística

Após a coleta de dados, foram realizadas as análises estatísticas utilizando o software *Statistical Product and Service Solutions* - SPSS® (versão 21). Para as variáveis categóricas foi utilizado o Teste de Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher.

As variáveis contínuas ou quantitativas inicialmente foram testadas quanto à sua distribuição de normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk. A comparação das médias ou medianas ocorreu através dos testes t de Student ou ANOVA, quando a distribuição foi normal ou através dos testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, quando a distribuição não foi normal.

Os valores observados para as variáveis contínuas foram submetidos à análise de correlação, sendo os resultados expressos como o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman (r) e o nível de significância fixado para $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos pacientes e controles.

Foram incluídos nesse estudo 90 pacientes idosos portadores de anemia da doença crônica (ADC) e 70 idosos voluntários como o grupo controle. Dentre os pacientes com ADC, observou-se que 20 (22%) eram do sexo masculino e 70 (78%) do sexo feminino. A média de idade nesse grupo foi de $74,12 \pm 7,87$ com predomínio de pacientes com idade de 60 a 79 anos em 72% dos casos avaliados (**Tabela 4**).

Em relação à polifarmácia, 64 (74%) pacientes faziam uso de três ou mais medicamentos. Apenas 10 (11%) referiram transfusão de sangue prévia. Poucos pacientes relataram hábitos de beber e fumar; 15 (18%) e 17 (20%) respectivamente.

A maioria dos pacientes apresentaram ≥ 3 comorbidades, correspondendo a 63 (70%) indivíduos. As comorbidades mais comuns foram HAS, presente em 81 (90%) pacientes, DM em 52 (58%) e dislipidemia em 36 (40%) pacientes.

O grupo controle foi constituído por 70 idosos voluntários sem anemia. Dentre os controles, observou-se que 46 (65%) eram do sexo feminino e 24 (35%) do sexo masculino. A média de idade nesse grupo foi de $71,8 \pm 6,55$ anos. Em relação à polifarmácia, apenas 4 (5,7%) faziam uso de três ou mais medicamentos. Nenhum se referiu a transfusão de sangue prévia. Poucos relataram hábitos de beber e fumar; 9 (12,8%) e 7 (10%) respectivamente. A maioria dos controles apresentaram < 3 comorbidades, correspondendo a 66 (94%) indivíduos.

Tabela 4: Dados clínicos de pacientes idosos com anemia da doença crônica.

Variáveis		n	Total %
Gênero	Masculino	20	22 %
	Feminino	70	78 %
Idade (anos)	média (SD)	74,12 (7,87)	100%
Grupo de idade	60-79	65	72 %
	≥ 80	25	28 %
Polifarmácia	Sim	64	74 %
	Não	23	26 %
Transfusão	Sim	10	11 %
	Não	78	89 %
Alcoolismo	Sim	15	18 %
	Não	69	82 %
Fumo	Sim	17	20 %
	Não	67	80 %
Número de comorbidades	< 3	27	30 %
	≥3	63	70 %
Tipos de comorbidades	DM	52	58 %
	HAS	81	90 %
	DRC	17	19 %
	Cardiopatia	14	16 %
	Dislipidemia	36	40 %
	Doença Gastrointestinal	9	10 %
	Artrose	9	10 %
	Osteopenia	3	3 %
	Artrite Reumatoide	8	9 %
	Hipotireoidismo	12	13 %
	Obesidade	13	14 %
	Neoplasias	3	3 %
	DPOC	7	8 %

DM: diabetes mellitus, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, DRC: Doença renal crônica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Exames laboratoriais importantes para o diagnóstico e avaliação da ADC foram mostrados na **Tabela 5**. A diferença na dosagem de hemoglobina entre pacientes e controles foi significativa (10,3 g/dL versus 15,0 g/dL, $p < 0,001$). Não se observou diferença significativa entre os grupos para os índices CHCM (32,11 g/dL versus 32,0 g/dL, $p = 0,30$) e VCM (87,45 fL versus 89,41 fL, $p < 0,38$).

Nesse estudo, mulheres apresentaram níveis de Hb significativamente mais baixos do que os homens (10,2 g/dL versus 11,1 g/dL $p = 0,03$), e pacientes com idade ≥ 80 anos tiveram Hb significativamente mais baixa do que pacientes com < 80 anos (9,36 g/dL versus 10,6 g/dL, $p < 0,001$) **Figura 11 A e B**.

O VHS foi significativamente mais elevado nos pacientes do que nos controles, (69,00 mm/h versus 19,4 mm/h, $p < 0,001$). A EPO endógena avaliada apenas nos pacientes apresentou níveis séricos médios de 11,00 ($\pm 5,57$) mIU/mL, sendo significativamente mais baixa nos homens do que nas mulheres (6,96 mIU/mL versus 12,19 mIU/mL, $p = 0,035$).

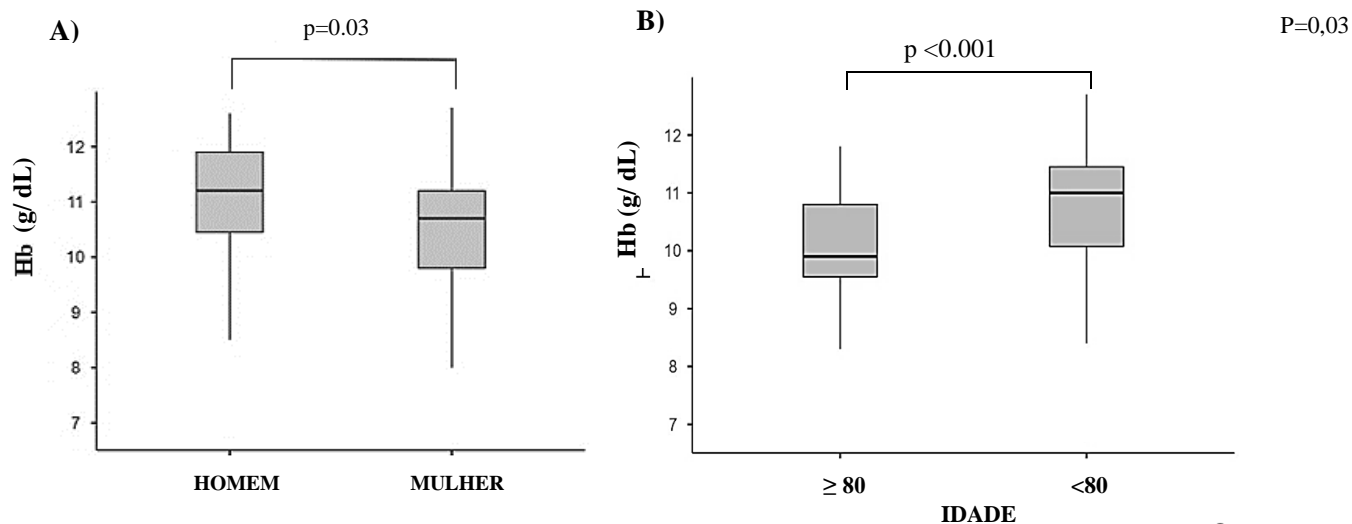
Ao analisar o perfil do ferro, observamos níveis significativamente mais baixos de ferro sérico (64,13 $\mu\text{g/dL}$ versus 99,83 $\mu\text{g/dL}$, $p < 0,001$) e IST (23,90% versus 33,47%, $p < 0,001$) em pacientes do que nos controles. Entretanto, a ferritina (219,21 ng/mL versus 75,47 ng/mL, $p < 0,001$) foi significativamente mais elevada em pacientes do que nos controles.

Tabela 5: Dados laboratoriais de pacientes idosos com anemia da doença crônica e controles.

Variáveis (unidades)	Grupo	Média	Mediana	DP	P Mann-Whitney
Hemoglobina (g/dL)	Paciente	10,31	10,70	1,79	< 0,001
	Controle	15,04	15,00	1,56	
VCM (fL)	Paciente	87,45	88,15	9,31	0,387
	Controle	89,41	90,00	6,28	
CHCM (g/dL)	Paciente	32,11	32,00	2,32	0,300
	Controle	32,00	32,00	2,16	
VHS (mm/h)	Paciente	69	60	36	< 0,001
	Controle	19	20	5	
IST (%)	Paciente	23,90	22,00	15,45	< 0,001
	Controle	33,47	33,60	6,21	
Ferro sérico (ug/dL)	Paciente	64,13	65,00	24,90	< 0,001
	Controle	99,83	99,75	3,01	
Ferritina (ng/mL)	Paciente	219,21	150,00	179,83	< 0,001
	Controle	75,47	79,00	18,05	
Eritropoetina (mIU/mL.)	Paciente	11,00	10,77	5,57	-

DP: desvio padrão, VCM: volume corpuscular médio, CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média, VHS: velocidade de hemossedimentação, IST; índice de saturação da transferrina.

Figura 11: Níveis de hemoglobina de pacientes com ADC de acordo com o gênero e com a idade.



Legenda: A) mulheres apresentaram níveis significativamente mais baixo de Hb do que os homens (10,2 g/dL versus 11,1 g/dL, $p=0,03$) B) pacientes com ≥ 80 anos apresentaram Hb significativamente mais baixa do que pacientes < 80 anos (9,36 g/dL versus 10,6 g/dL, $p < 0,001$).

De acordo com os níveis de anemia, os pacientes foram classificados: 61 (67%) dos pacientes apresentaram anemia leve, 24 (26,3%) dos pacientes tiveram anemia moderada e apenas 4 (6,7%) anemia grave **Tabela 6**.

Tabela 6: Classificação dos pacientes quanto ao grau da anemia.

Variáveis (unidades)	Grupo Hemoglobina (g/dL)	Número (%)	Média	Mediana	DP
Gravidade de anemia	Leve (≥ 10 g/dL)	61 (67%)	11,2	11,1	1,32
	Moderada (>8 - <10 g/dL)	24 (26,3%)	9,2	9,6	0,61
	Grave (≤ 8 g/dL)	4(6,7%)	6,7	7,6	0,81

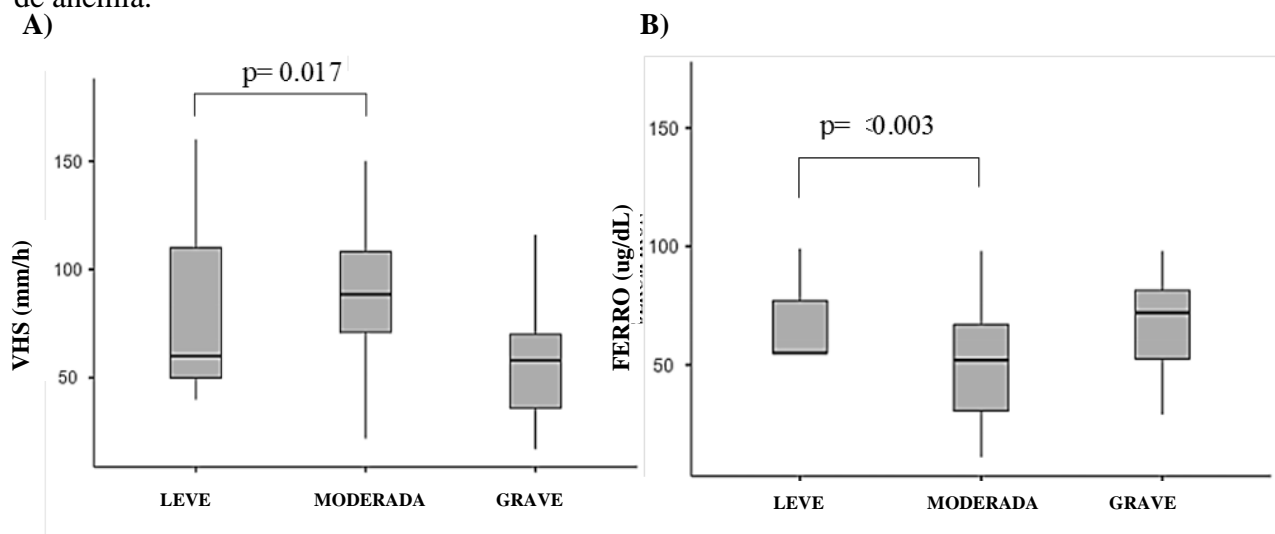
DP: desvio padrão.

Diferenças significativas foram encontradas entre os grupos de pacientes com anemia leve e moderada. Níveis mais elevados de VHS foram observados em pacientes com anemia moderada quando comparados com aqueles com anemia leve (92,3 mm/h versus 57,4 mm/h, $p=0,003$) **Figure 12A**. Os pacientes com anemia leve apresentaram níveis significativamente mais elevados de ferro sérico do que pacientes com anemia moderada (68,97 $\mu\text{g/dL}$ versus 51,83 $\mu\text{g/dL}$, $p=0,017$) **Figure 12B**.

Nenhuma associação significativa foi encontrada entre o grupo de pacientes com anemia grave e anemia leve e o grupo de pacientes com anemia grave e moderada.

Em relação aos pacientes classificados com anemia grave, a média de idade foi de 75, $12 \pm 1,3$ anos, todos apresentaram mais de 3 comorbidade. Ao analisar o perfil do ferro, observamos níveis significativamente baixos de ferro sérico (55 $\mu\text{g/dL}$) e IST (22,5%), e níveis normais de ferritina (165,5 ng/ml).

Figura 12: Comparação entre os grupos de pacientes com ADC em relação a gravidade de anemia.



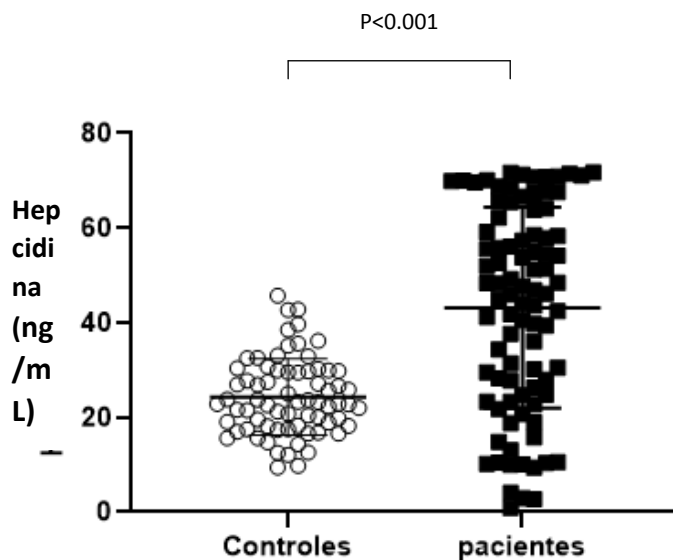
Legenda: **A)** VHS é significativamente maior na anemia moderada do que leve (57,4 mm/h versus 92,3 mm/h, $p = <0,003$) VHS: velocidade de hemossedimentação. **B):** O ferro sérico foi significativamente maior na anemia leve do que moderada (68,97 $\mu\text{g/dL}$ versus 51,83, $p = 0,017$).

Os pacientes foram avaliados de acordo com os hábitos de vida. Foi possível observar que fumar e beber não influenciaram no desenvolvimento ou na gravidade da anemia dos pacientes. Não foi observado diferença significativa entre níveis de Hb (10,75 g/dL versus 10,30 g/dL , $p = 0,31$), hepcidina (48,5 ng/dL versus 42,4 ng/dL , $p = 0,38$), ferritina (258,5 ng/mL versus 194,6 ng/mL , $p = 0,116$), ferro (71 $\mu\text{g/dL}$ versus 62 $\mu\text{g/dL}$, $p = 0,709$), IST (35,9% versus 21,8%, $p = 0,105$), EPO (9,75 mIU/mL versus 11 mIU/mL , $p = 0,53$), entre aqueles pacientes que bebiam e fumavam quando comparado com os que não referiam esses hábitos.

4.2 Análise da Hepcidina.

Nesse estudo os pacientes com ADC mostraram níveis séricos de Hepcidina significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle (43,83 ng/mL versus 23,77 ng/mL, $p < 0,001$) **Figura 13**.

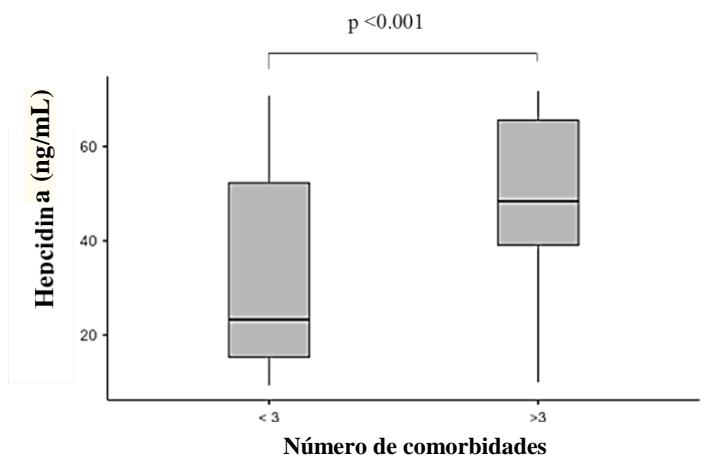
Figura 13: Análise de Hepcidina em pacientes com ADC versus grupo controle.



Legenda: pacientes com ADC mostraram níveis séricos de Hepcidina significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle (43,83 ng/mL versus 23,77 ng/mL, $p < 0,001$).

Foi observado que a presença de comorbidades influenciou nos níveis de Hepcidina, uma vez que, pacientes com ≥ 3 comorbidades apresentaram níveis significativamente mais elevados de Hepcidina do que aqueles com < 3 comorbidades (48,62 ng/dL versus 32,65 ng/dL, $p < 0,001$) **Figura 14**.

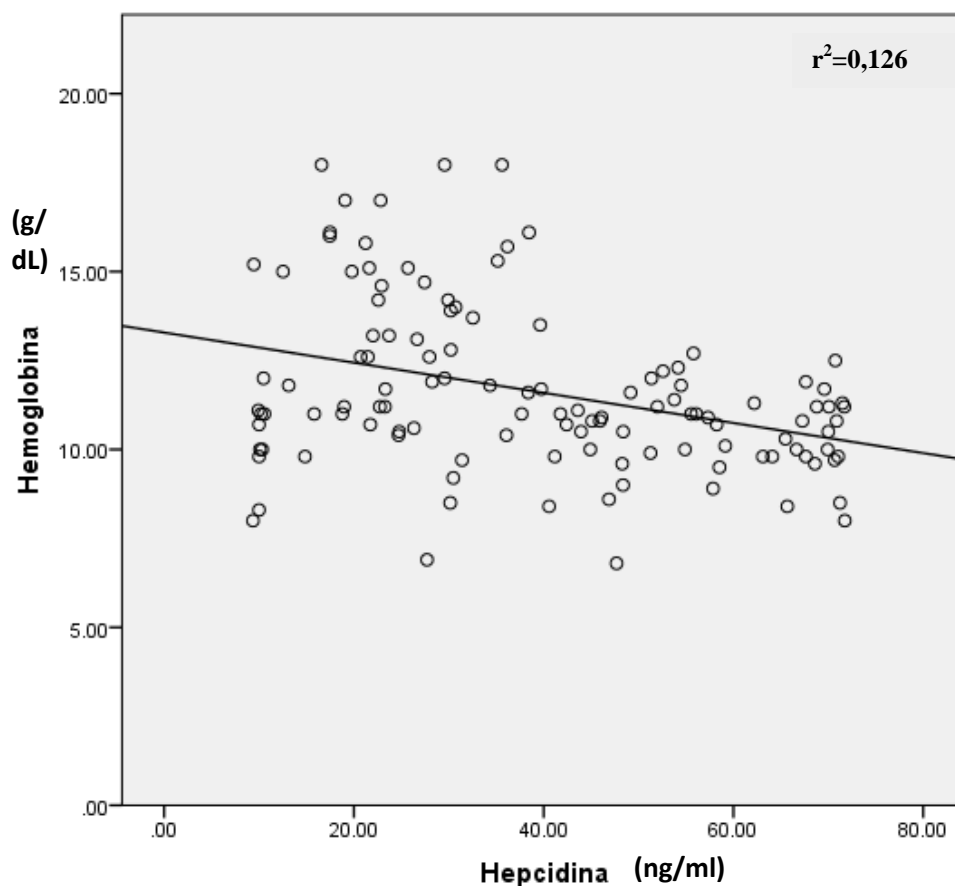
Figura 14: Níveis de Hepcidina em pacientes com ADC de acordo com o número de comorbidades.



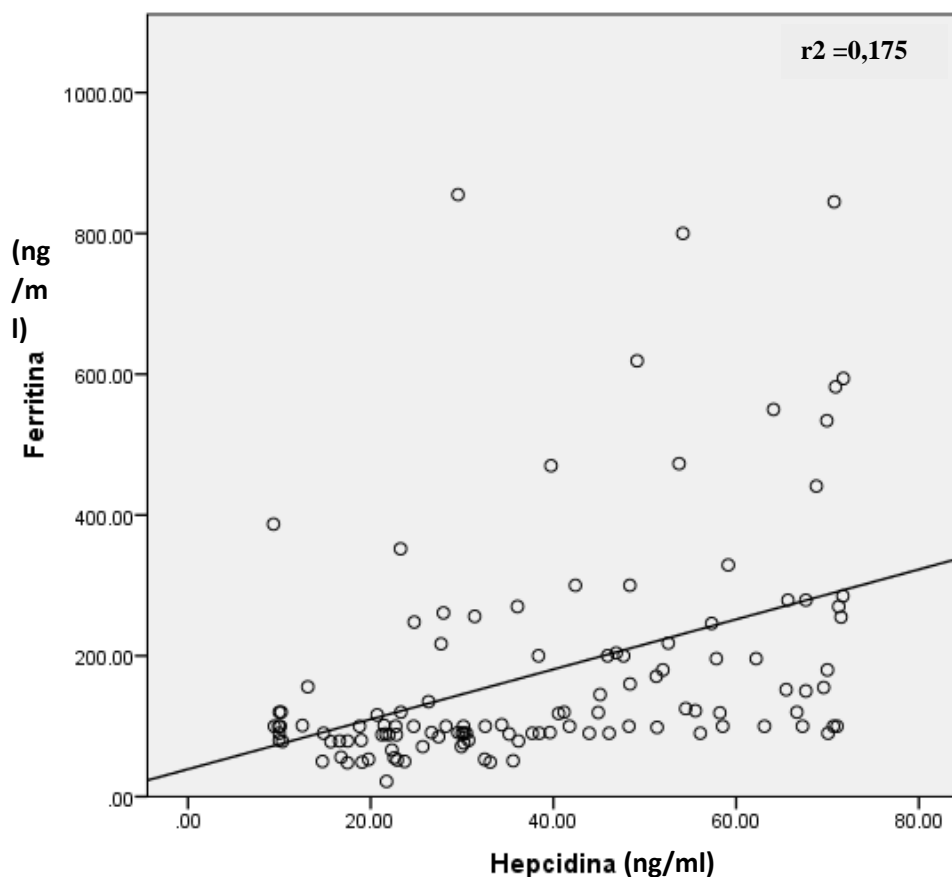
Legenda: pacientes com ≥ 3 comorbidade apresentaram níveis mais elevados de hepcidina do que pacientes com < 3 comorbidades (48,62 ng/mL versus 32,65 ng/mL, $p < 0,001$).

Utilizando a Correlação de Spearman, observou-se que há uma correlação moderada, negativa e significativa entre a Hepcidina e o nível de hemoglobina ($r = -0,355$; $p < 0,001$). A elevação da Hepcidina é responsável em parte pela diminuição da hemoglobina no grupo analisado **Figura 15**.

Figura 15: Correlação de Spearman entre os níveis de Hepsidina e de hemoglobina.



Também se observou que há uma correlação moderada, positiva e significativa entre a Hepsidina e o nível de ferritina ($r=0,537$; $p<0,001$). A ferritina aumenta com a elevação da hepcidina no grupo analisado **Figura 16**.

Figura 16: Correlação de Spearman entre os níveis de Hepsidina e de ferritina.

Não foram observadas diferenças significativas ao comparar os níveis de Hepsidina e os seguintes grupos: entre o grupo masculino e feminino ($p=0,827$), pacientes com idade categorizada em ≤ 80 anos e >80 anos ($p=0,889$), dependência transfusional ($p=0,705$), polifarmácia ($p=0,223$), presença de sintomas ($p=0,311$), hábitos como fumar e beber daqueles que não praticavam esses hábitos ($p=0,759$) e ($p=0,389$) **Tabela 7.**

Tabela 7: Níveis de Hepsidina e sua relação com parâmetros clínicos.

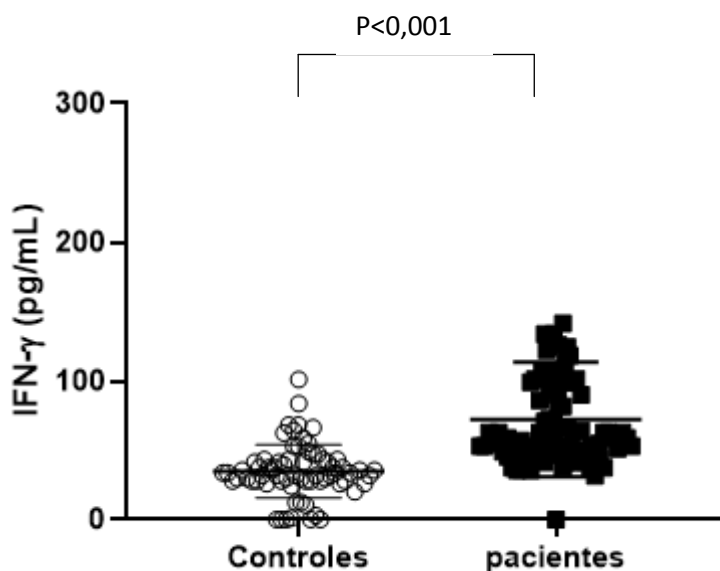
<i>Variáveis</i>	Hepsidina (ng/mL)		<i>P</i>
	<i>Média</i>	<i>Mediana</i>	
Grupo			
Pacientes	43,83	46,49	0,001*
Controle	23,77	23,09	
Gênero			
Feminino	43,12	43,01	0,827
Masculino	44,03	47,28	
Idade			
≥80	43,17	44,91	0,889
<80	44,09	46,88	
Número de Comorbidades			
<3	32,65	23,27	0,001*
≥3	48,62	48,38	
Tabagismo			
Sim	45,99	48,36	0,759
Não	42,89	45,93	
Alcoolismo			
Sim	48,50	52,57	0,389
Não	42,43	44,91	
Sintomas			
Sim	41,97	45,51	0,311
Não	45,60	48,77	
Transfusão			
Sim	46,02	50,7	0,705
Não	43,5	45,50	
Polifarmácia			
Sim	42,37	45,25	0,223
Não	47,42	54,61	

Os números em asterisco indicam diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos analisados por Mann-Whitney e Kruskal Wallis.

4.3 Análise do Interferon-gama (IFN- γ).

Nesse estudo os pacientes com ADC mostraram níveis séricos de Interferon-gama (IFN- γ) significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle (72,3 pg/mL versus 34,9 pg/mL, $p < 0,001$) **Figura 17**.

Figura 17: Dosagem de IFN- γ entre pacientes idosos com ADC e controles.



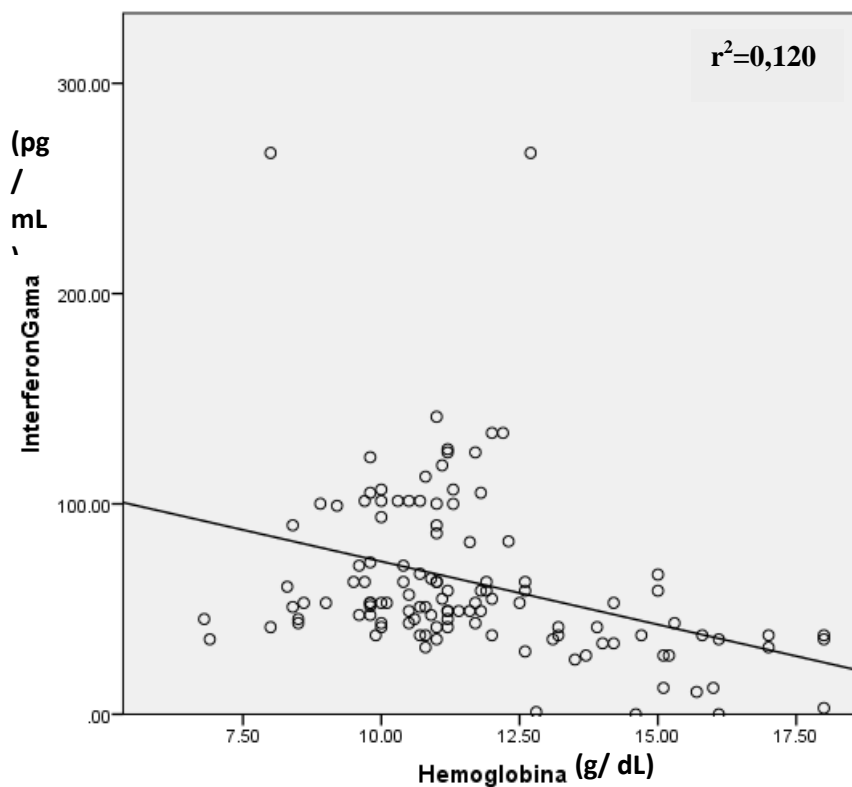
Legenda: pacientes com ADC mostraram níveis séricos de IFN- γ significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle (72,3 pg/mL versus 34,9 pg/mL, $p < 0,001$).

Uma maior expressão de IFN- γ foi observada em pacientes do sexo feminino quando comparados ao masculino ($p = 0,04$). A avaliação do IFN- γ segundo a idade categorizada em ≤ 80 anos e > 80 anos, não demonstrou diferença significativa ($p = 0,864$) **Tabela 8**. Também não foi observada diferença significativa entre os grupos classificados como ≥ 3 ou < 3 comorbidades ($p = 0,211$) ou em relação a dependência transfusional ($p = 0,192$) e ou relato de polifarmácia ($p = 0,743$).

Em relação aos hábitos como fumar e beber, não houve diferença significativa dos níveis de IFN- γ quanto aos pacientes que fumavam e bebiam, daqueles que não praticavam esses hábitos ($p = 0,373$) e ($p = 0,876$).

Utilizando a correlação de Spearman, observou-se que há uma correlação moderada, negativa e significativa entre o Interferon- gama e o nível de hemoglobina ($r=-0,405$; $p<0,001$) **Figura 18**. O aumento dos níveis de IFN- γ atua na diminuição da hemoglobina no grupo analisado.

Figura 18: Correlação de Spearman entre os níveis de interferon e hemoglobina.



O IFN- γ também está associado a níveis mais elevados de Hepcidina. Segundo a correlação de Spearman, observou-se que há uma correlação positiva e significativa entre o IFN- γ e o nível de Hepcidina ($r= 0,228$ $p=0,004$) **Figura 19**.

Figura 19: Correlação de Spearman entre os níveis de IFN- γ e Hepcidina.

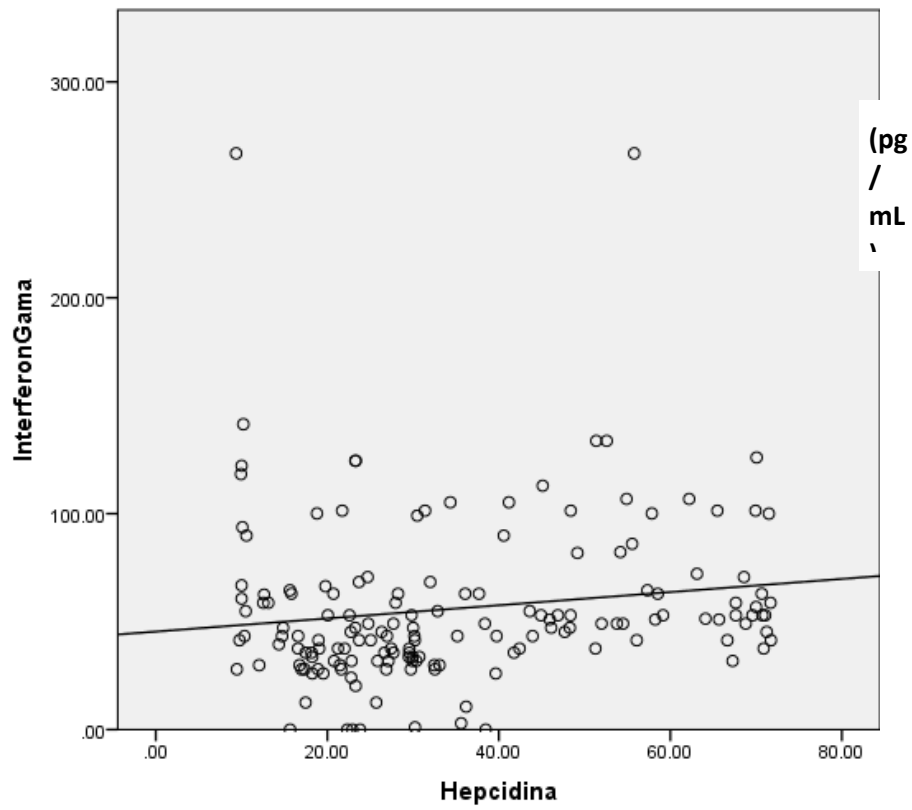


Tabela 8: Níveis de IFN- γ e sua relação com parâmetros clínicos.

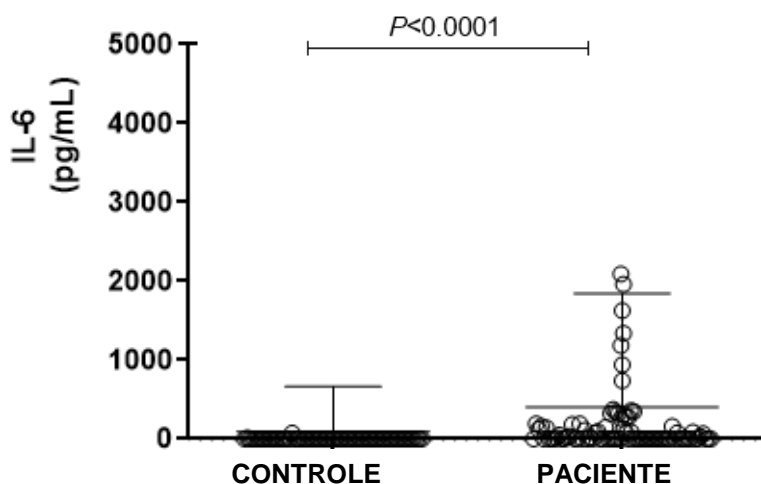
<i>Variáveis</i>	Interferon-gama (pg/mL)		<i>P</i>
	<i>Média</i>	<i>Mediana</i>	
Grupo			
Pacientes	72,32	60,01	0,001*
Controle	34,90	33,69	
Gênero			
Feminino	77,89	62,94	0,046*
Masculino	57,84	52,93	
Idade			
≥80	68,68	60,63	0,864
<80	75,27	58,71	
Número de Comorbidades			
<3	76,20	48,13	0,211
≥3	73,71	61,78	
Tabagismo			
Sim	67,52	55,82	0,373
Não	89,33	72,17	
Alcoolismo			
Sim	69,35	52,93	0,876
Não	75,09	58,71	
Sintomas			
Sim	41,97	45,51	0,311
Não	45,60	48,77	
Transfusão			
Sim	65,53	49,09	0,192
Não	75,76	62,94	
Polifarmácia			
Sim	73,67	58,71	0,743
Não	52,93	52,93	

Os números em asterisco indicam diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos analisados por Mann-Whitney e Kruskal Wallis.

4.4 Análise da Interleucina- 6 (IL-6).

Os pacientes com ADC mostraram níveis séricos de IL-6 significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle (402,5 pg/mL versus 97,39 pg/mL, $p < 0,001$) **Figura 20**.

Figura 20: Dosagem de IL-6 entre pacientes idosos com ADC e pacientes controles saudáveis



Legenda: pacientes com ADC mostraram níveis séricos de IL-6 significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle (402,5 pg/mL versus 97,39 pg/mL, $p < 0,001$).

Não foram observadas associações significativas entre os níveis de IL-6 e parâmetros hematológicos, bioquímicos, gênero, idade, número de comorbidades, dependência transfusional, polifarmácia, fumo e bebida ($p > 0,05$).

Utilizando a correlação de Spearman, observou-se que não há uma correlação significativa entre a IL-6 e o IFN- γ ($r = 0,07$; $p = 0,544$) e a Hepsidina ($r = 0,03$, $p = 0,778$).

Tabela 9: Níveis de IL-6 e sua relação com parâmetros clínicos.

<i>Variáveis</i>	IL-6 (pg/mL)		<i>P</i>
	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	
Grupo			
Pacientes	402,5	401,0	0,001*
Controle	97,39	95,4	
Gênero			
Feminino	440	440	0,938
Masculino	286	290	
Idade			
≥80	988,50	139	0,135
<80	177,15	177,15	
Número de Comorbidades			
<3	440,03	440,03	0,073
≥3	408,04	21,61	
Tabagismo			
Sim	543,21	25,30	0,246
Não	63,54	63,54	
Alcoolismo			
Sim	164,62	164,62	0,246
Não	479,60	21,61	
Sintomas			
Sim	41,97	45,51	0,311
Não	45,60	48,77	
Transfusão			
Sim	979,77	110,08	0,440
Não	293,27	293,27	
Polifarmácia			
Sim	407,05	407,05	0,374
Não	345,02	330	

Os números em asterisco indicam diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos analisados por Mann-Whitney e Kruskal Wallis.

5 DISCUSSÃO

A anemia em idosos é um achado comum e tem um impacto negativo e substancial na função e na qualidade de vida. Embora o envelhecimento do sistema hematopoiético sofra inúmeras alterações e declínio funcional, na maioria dos casos uma causa corrigível pode ser identificada. O diagnóstico e o tratamento adequado da anemia em idosos são um desafio clínico e requerem uma abordagem abrangente, especialmente porque mesmo a anemia leve está associada ao declínio funcional e aumento do risco de mortalidade por todas as causas.

A anemia da doença crônica (ADC) ou anemia da inflamação (AI) é uma das causas mais comuns de anemia em indivíduos idosos e geralmente se apresenta como uma anemia leve a moderada, hipoproliferativa, associada a um quadro inflamatório crônico que resulta em níveis elevados de hepcidina e consequente deficiência funcional de ferro (FRAENKEL, 2017).

A média de idade dos pacientes foi de $74,1 \pm 7,8$ anos. As alterações hematológicas relacionadas à idade incluem redução da atividade das células-tronco hematopoiéticas, diminuição da celularidade da MO, redução da produção de hemácias e linfócitos, com aumento relativo da produção de células mieloides e aumento da produção de citocinas inflamatórias. Esses altos níveis de citocinas induzem inflamação crônica de baixo grau, chamada de *Inflammaging*, que está associada a múltiplos riscos de doenças, desenvolvimento de anemia e malignidades na população idosa (ZHAO et al, 2021).

A prevalência de anemia aumenta consideravelmente com a idade, sendo mais prevalente em homens do que em mulheres (LEVORATO et al, 2014; CALLERA et al, 2015; KATSUMI et al, 2021). No presente estudo, a maioria dos pacientes eram do sexo feminino, constituindo 78% da população, o que não condiz com relatos anteriores (BACH et al, 2014; MUJICA et al, 2015; CHAPARRO, SUCHDEV, 2019). É possível que nessa coorte, as mulheres procurem os serviços de saúde mais cedo ou com mais frequência do que os homens, sendo assim, mais notificadas.

Hábitos como fumo e consumo de álcool têm sido associados a uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de anemia (BERAD, CHAND, 2019; WASEEM,

ALVI, 2020; PARAMASTRI et al, 2021). Estudos anteriores mostraram que o tabagismo diminui os níveis de vitamina C, o que, por sua vez, predispõe os indivíduos à anemia devido à redução da absorção de ferro. Além disso, fumar e beber podem causar macrocitose, alterando principalmente os níveis de vitamina B12 e ácido fólico, além de gerar estresse oxidativo, inflamação, depressão da MO e gastrite (WASEEM, ALVI, 2020; PARAMASTRI et al, 2021). Embora, baixos níveis de hemoglobina ocorram como resultado do tabagismo e alcoolismo, neste estudo não foi encontrada associação entre hábitos com a anemia.

Na ADC, os idosos são portadores de um estado inflamatório crônico, caracterizado por altos níveis de marcadores pró-inflamatórios, resultado de múltiplas doenças crônicas que causam elevação da hepcidina, e conseqüentemente, promove o desenvolvimento da anemia (RITAMA et al, 2015; KAWABATA, 2020). Nesse estudo, foi possível observar que a maioria dos pacientes apresentaram 3 ou mais comorbidades, sendo as doenças mais prevalentes; a DM, a HAS e a dislipidemia.

Outras comorbidades, como a DRC, doenças cardíacas e obesidade também foram relatadas na nossa população. Dados acumulados sugerem que a ADC, com deficiência de ferro coexistente, é muito comum em pacientes com DRC especialmente aqueles em diálise, e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva nos quais a deficiência de ferro prejudica o desempenho cardiovascular. Outros exemplos menos estudados incluem DPO, doença hepática crônica e aterosclerose (HARDANG et al, 2017; UEDA; TAKASAWA, 2018; STAUDER et al, 2018).

Quanto ao uso de medicamentos, a maioria dos nossos pacientes com ADC, faziam uso de três ou mais fármacos. Nenhuma relação significativa foi encontrada entre o uso de medicamentos e a gravidade de anemia nesses pacientes. Embora, estudos anteriores relataram, que pacientes idosos em uso crônico de anti-hipertensivos e anti-inflamatório se tornam mais suscetíveis ao desenvolvimento de anemia uma vez que estes medicamentos podem inibir a secreção de EPO, dificultar a absorção do ferro e gerar irritação gástrica com perda sanguínea gastrointestinal (KOHLAMNN et al, 2010; MARQUITO et al, 2014).

Nesse estudo, pacientes com 80 anos ou mais mostraram Hb significativamente menor do que os pacientes mais jovens. É provável que o processo inflamatório relacionado à idade e as comorbidades associadas, juntamente com a diminuição progressiva da celularidade medular e relativa hipofunção da MO que se

tornam clinicamente evidentes em situações de aumento da demanda, justifiquem esse achado.

Diversos estudos afirmam que o comprometimento da eritropoiese na ADC é causado, em parte, pela redução da produção e/ou diminuição da atividade biológica do hormônio EPO no quadro inflamatório (IGOR et al, 2006; THEURL et al, 2006; SURESH et al, 2020; KAWABATA, 2020). Neste estudo, foram observados níveis normais de EPO em pacientes com ADC, com níveis significativamente mais baixos em homens. Isso sugere que a diminuição da produção de EPO não desempenha um papel fundamental na patogênese da ADC nesses pacientes.

Os pacientes foram classificados de acordo com o grau de anemia. Como esperado, nesta coorte, apenas um pequeno número de casos foi classificado como anemia grave. Tal fato, se justifica devido a ADC ser geralmente leve a moderada e, também, devido ao diagnóstico precoce nesses pacientes. Além disso, devido ao grupo de anemia grave ser constituído por um pequeno número de pacientes, não foi possível encontrar diferença significativa entre seus parâmetros ao se compara com os grupos de anemia leve e moderada.

Os pacientes classificados com anemia moderada tinham ferro sérico significativamente menor e maior VHS do que pacientes com anemia leve, esses dados são consistentes com a eritropoiese privada de ferro relacionada ao status hiperinflamatório conhecido na ADC (ALI et al, 2019; YACOUB et al, 2020).

Diversos estudos afirmam que o comprometimento da eritropoiese na ADC é causado, em parte, pela redução da produção e/ou diminuição da atividade biológica do hormônio EPO no quadro inflamatório (IGOR et al, 2006; THEURL et al, 2006; SURESH et al, 2020; KAWABATA, 2020). Neste estudo, foram observados níveis normais de EPO em pacientes com ADC, com níveis significativamente mais baixos em homens. Isso sugere que a diminuição da produção de EPO não desempenha um papel fundamental na patogênese da ADC nesses pacientes.

Sabe-se que a etiologia da ADC é multifatorial e complexa, caracterizada pela atuação das citocinas pró-inflamatórias e pela hepcidina, resultando em eritropoiese com restrição de ferro (HARDANG et al, 2017). Nossos achados corroboram com esse conceito, uma vez que foram observados mais baixos níveis de ferro sérico e saturação de transferrina, além de mais altos níveis de ferritina.

A hepcidina é um peptídeo antimicrobiano produzido predominantemente pelo fígado e tem papel fundamental na restrição de ferro observada na ADC.

(ASCHEMEYER et al, 2018). Sua expressão é estimulada por sinais inflamatórios, que induzem a internalização do ferro com subsequente redução da saída de ferro celular, sendo responsável pelo quadro de anemia da inflamação, num processo mediado por citocinas inflamatórias e envolvendo a via de sinalização JAK/STAT3 (SCHIMIDT, 2015). Nesse estudo, os indivíduos com ADC apresentaram concentrações de hepcidina significativamente mais elevadas do que indivíduos saudáveis e níveis mais elevados de hepcidina diretamente associados ao número de comorbidades. Pacientes com ADC que apresentavam ≥ 3 comorbidades possuíam níveis significativamente mais elevados de hepcidina do que aqueles com menos comorbidades. Além disso, o aumento dos níveis de hepcidina foi associado à diminuição significativa dos níveis de hemoglobina e aumento significativo dos níveis de ferritina, confirmando assim a atuação da hepcidina no desenvolvimento da anemia por meio da restrição do ferro.

Vários autores estudaram a expressão de citocinas em pacientes com ADC, incluindo a IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- α (ALI et al, 2019; MCCRANOR et al, 2013; RASHEED et al, 2013). Entretanto, são escassos estudos referentes a atuação do IFN- γ na expressão da hepcidina na ADC.

Poucos trabalhos relataram a atuação do IFN- γ na fisiopatologia da ADC e nenhuma relata sua associação com a expressão da hepcidina (FRAZIER et al, 2011; AGORO, MURA, 2016). Nessa série de 90 pacientes com ADC, foram observados níveis significativamente mais elevados de IFN- γ quando comparados com indivíduos saudáveis. Interessantemente, a ativação do IFN- γ foi significativamente maior em pacientes do sexo feminino do que no sexo masculino. Não foram encontrados dados na literatura sobre a influência do gênero nesse achado.

De acordo com o conhecimento do importante papel das citocinas inflamatórias na patogênese da ADC, também nesse estudo foi observada uma associação significativa entre ativação do IFN- γ e níveis séricos de hemoglobina. Através da correlação de Spearman, observou-se que o aumento da expressão do IFN- γ nos pacientes com ADC foi responsável pela diminuição significativa de 12% dos níveis de hemoglobina.

Além disso, foi demonstrada uma correlação significativa entre os níveis de IFN- γ e hepcidina. Até o presente momento, não se identificam na literatura trabalhos que avaliem o papel da IFN- γ como potencial biomarcador na ADC e sua influência nos níveis da hepcidina. Esses dados favorecem a hipótese da importante cooperação do IFN- γ não apenas nos processos inflamatórios da ADC, mas também um papel do IFN- γ

no aumento da síntese e liberação de hepcidina, colaborando para a promoção e progressão da anemia nesses pacientes.

A IL-6 é uma das citocinas pró-inflamatórias e pró-tumorigênicas mais bem caracterizadas na literatura (STARK et al, 2018; KANG et al, 2020) e está ligada à patogênese da ADC, induzindo a expressão da hepcidina, promovendo a degradação da ferroportina e gerando a restrição do ferro (SUEGA; WIDIANA, 2019; MAHA et al, 2020; SAYANTANI et al, 2021). No presente estudo observou-se níveis de IL-6 estavam aumentados em pacientes com ADC quando comparados ao grupo controle. Esse achado está de acordo com o trabalho realizado por Ali et al. (2019) em que níveis de IL-6 se encontraram significativamente elevados em pacientes com ADC quando comparados ao grupo controle. Contrariamente aos estudos anteriores, não encontramos correlação significativa entre a síntese da IL-6 e a expressão da Hpcidina e do IFN- γ . Também não foram observadas associações significativas entre os níveis de IL-6 e parâmetros hematológicos, bioquímicos, gênero, idade, número de comorbidades, dependência transfusional, polifarmácia, fumo ou bebida.

A compreensão do papel das citocinas inflamatórias na fisiopatologia da ADC pode, potencialmente, indicar novos marcadores de diagnóstico e de prognóstico, e potencialmente revelar novos alvos terapêuticos.

6. CONCLUSÕES

- Em conclusão, o gênero feminino, a idade avançada e a presença de mais de 3 comorbidades estiveram associados a níveis mais baixos de hemoglobina nos pacientes idosos com ADC.
- Os pacientes com ADC apresentaram uma diminuição significativa no ferro sérico e índice de saturação de transferrina, juntamente com aumento significativo nos níveis séricos de ferritina, confirmando a eritropoese privada de ferro nessa condição.
- O aumento significativo das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IFN- γ e dos níveis de hepcidina nos pacientes portadores de ADC corroboram com o seu papel na patogênese da anemia nesses pacientes.
- Maiores níveis de hepcidina foram associados a um maior número de comorbidades, negativamente correlacionados com a intensidade da anemia e positivamente correlacionados com a ferritina sérica.
- A expressão de IFN- γ mostrou correlação negativa com o nível de hemoglobina e positiva com os níveis de hepcidina, mostrando seu papel na patogênese da ADC
- Esses achados destacam o papel da hepcidina e das citocinas inflamatórias na ADC e evidenciam a hepcidina como um alvo potencial para abordagens diagnósticas e acompanhamento terapêutico da anemia associada à inflamação.

REFERÊNCIAS

ABBATE, V.; HILDER, R. Iron in biology. **Metallomics**, v. 9, n. 11, p. 1467-1469, 2017.

AGORO, R.; MURA, C. Inflammation-induced up-regulation of hepcidin and down-regulation of ferroportin transcription are dependent on macrophage polarization. **Blood Cells, Molecules and Diseases**, v. 61, p. 16–25, 2016.

ALI, E. T.; JABBAR, A. S.; MOHAMMED, A. L. A comparative study of interleukin 6, inflammatory markers, ferritin, and hematological profile in rheumatoid arthritis patients with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. **Anemia**, v. 345, n. 7, p. 1-7 2019.

ALLEN, J. C.; TOAPANTA, F. R.; CHEN, W. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. **Vaccine**, v. 38, n. 52, p.8264-8272, 2020.

ALLENDE, R.; ENTRESOTOS, D. L.; DIEZ, S. C. Anemia de las enfermedades crónicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. **Medicina Clínica**, v. 156, n. 5, p. 235-242, 2021,

ANDERSEN, C. J.; MURPHY, K. E.; FERNANDEZ, M. L. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. **Adv Nutr**, v. 15, n. 1, p. 20-25, 2016.

APPAY, V. D. Evaluation of immunological aging in HIV-infected patients. **Virulence sauce**, v. 8, n. 5, p. 529-538, 2017.

ARABSKA, J.; LUCKA, A.; MAGIERSKI, R.; SOBOW, T.; WYSOKINSKI, A. Neutrophil-lymphocyte ratio is increased in elderly patients with first episode depression, but not in recurrent depression. **Psychiatry Res**, v. 263, n.1, p. 35-40, 2018.

ASCHEMEYER, S.; QIAO, B.; STEFANOVA, D.; VALORE, E.; SEK, A.; RUWE, T.; VIETH, K.; JUNG, G.; CASU, C.; RIVELLA, S. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. **Blood**, v. 131, p. 899–910, 2018.

BACH, V.; SCHRUCKMAYER, G.; SAM, I.; KEMMLER, G.; STAUDER, R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. **Clin Interv Aging**, v. 9, p. 187–1196, 2014.

BARBE-TUANA, F.; FUNCHAL, G.; SCHIMTZ, C. R. R.; MAURMANN, R. M.; BAUER, M. E. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. **Semin Immunopathol**, v. 42, n. 5, p. 545-557, 2020.

BARBOSA, M. C.; GROSSO, R. A; FADER, C. M. Hallmarks of aging: an autophagic perspective. **Front Endocrinol**, v.9, n.1, p.1-13, 2019.

BARNES, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J Allergy Clin Immunol**, v.138, p. 16-27, 2016.

BATISTA, M. A.; CALVO, S.; SILVEIRA, N. G. Inflammaging in endemic areas for infectious diseases. **Front Immunol**, v. 11, p.579-972, 2021.

BAUER, M.E. Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: impact on clinical progression. **Immun Ageing**, v. 9, n.17, p.6, 2020.

BERAD, A.; CHAND, V. Study to compare hematological parameters in alcoholic and non-alcoholic individuals. **Natl J Physiol Pharm Pharmacol**, v. 9, n. 12, p.1176-1179, 2019.

BISCHOF, J.; ZEISER, K.; KUNZ, R.; HOFFER, E. Immune cells and immunosenescence. **Biol (Praha)**, v. 65, n.2, p.53-63, 2019.

BLANCHETTE, N.L.; MANZ, D. H.; TORTI, F.M.; TORTI, S.V. Modulation of hepcidin to treat iron deregulation: potential clinical applications. **Expert Rev Hematol**, v.9, n.2, p.169–86, 2016

BOCCOLINI, CS. Morbimortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação atual e futura. **Fundação Oswaldo Cruz**, v.25, n.10, 2016.

BOSER, P.; SEEMANN, D.; LIGUORI, M. J; FAN, L.; HUANG, L.; HAFNER, M. Anti-repulsive guidance molecule C (RGMc) antibodies increases serum iron in rats and cynomolgus monkeys by hepcidin downregulation. **AAPS J**, v.17, n.4, p.930–8, 2015.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 466, de 12 Dez. 2012. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF. 13 jun. 2013. Seção I, p. 59-62.

BRAYNE, C.; MILLER, B. Dementia and aging populations—a global priority for contextualized research and health policy. **PLoS Med**, v.14, n.3, 2017.

CALLERA, F.; CALLERA, A.F.; SILVA, A.M.; Rosa, E. S. Prevalence of anemia in a sample of elderly southeastern Brazilians. **Rev.Bras Hematol Hemoter**, v.37, n.1, p. 43-7, 2015.

CHALAN, P.; BERG, V.D.; KROESEN, B.J.; BROUWER, L.; BOOTS, A. Rheumatoid arthritis, Immunosenescence and the hallmarks of aging. **Curr Aging Sci**, v.8, n.2, p.131-46, 2015.

CHAN, T.C.; YAP, D.Y.; SHEA, Y.F.; LUK, J.K.; CHAN, F.H.; CHU, L.W. Prevalence of anemia in Chinese nursing home older adults: implication of age and renal impairment. **Geriatr Gerontol Int**, v.13, n.3, p.591-6, 2013.

CHANG, A. Y. Measuring population ageing: an analysis of the global burden of disease study. **Lancet Public Health**, v. 4, n.1, p.159-167, 2019.

CHAKHTOURA, N. G.; BONOMO, R. A.; JUMP, R. L. P. Influence of aging and environment on presentation of infection in older adults. **Infect Dis Clin North Am**, v.31, n.4, p.593-608, 2017.

CHAPARRO, C.; SUCHDEV, P. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1450, n.1, p.15–31, 2019.

CHEN, G.; YUNG, R. Meta-inflammaging at the crossroad of geroscience. **Aging Med (Milton)**, v.2, n.3, p.157-161, 2019.

CHIFMAN, J.; LAUBENBACHER, R.; TORTI, S. V. A systems biology approach to iron metabolism. **Adv Exp Med Biol**, v. 844, p.201-25, 2014.

CHOI, I. Y.; LEE, C.; LONGO, V.D. Nutrition and diets simulating fasting in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. **Mol Cell Endocrinol**, v.20, n.1, p.13-17, 2017.

CHOVANCOVA, Z. Immunosenescence - the sunset over the immune system. **Vnitr Lek**, v.66, n.6, p.353-358, 2020.

CHRISTOFOLETTI, M.; DUCA, G. F.; GERAGE, M.A.; MALTA, D.C. Simultaneidade de doenças crônicas não transmissíveis em 2013 nas capitais brasileiras: prevalência e perfil sociodemográfico. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.29, n.1, 2020.

COBAITO, C.F. Sistema Único de Saúde: a gênese, contemporaneidade e os do amanhã. **Perspectiva: Ciência e Saúde**, v.5, n. 2, p.16-35, 2020.

COSTA FL; ANDRADE; FB; SOUZA PR; NERI L. The brazilian longitudinal study of aging (ELSI-Brazil): objectives and design. **Am J Epidemiol**, v.187, n. 7, p.1345-1353, 2018.

CROOKE, S. N; OVSYANNIKOVA, I.G.; POLAND, G. A. Immunosenescence: A systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses. **Exp Gerontol**, v.124, n.3, 2019.

DELLA-TORRE, E.; CAMPOCHIARO, C.; CAVALLI, G. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: An open-label cohort study. **Ann Rheum Dis**, v.10, n.1136, 2020.

DEV, S.; BABITT, J.L. Overview of iron metabolism in health and disease. **Hemodial Int**, v.21, n.1, p.6-20, 2017.

DISU, T. R.; ANNE, N. J; GRIFFITHS, M. D.; MAMUN, M. A. Risk factors of geriatric depression among elderly Bangladeshi people: A pilot interview study. **Asian J Psychiatr**, v. 44, n.1, p. 163-169, 2019.

DUGGAL, N. A; UPTON, J.; PHILLIPS, A. C.; LORDS, J. M. Development of depressive symptoms post hip fracture is associated with altered immunosuppressive phenotype in regulatory T and B lymphocytes. **Biogerontology**, v.17, n.1, p.229-39, 2016.

EISELE, L.; DURIG, J.; BROECKER, P. M. Prevalence and incidence of anemia in the German Heinz Nixdorf Recall Study. **Ann Hematol**, v.92, n.2, p. 731–737, 2013.

ERSHLER, W. B. Unexplained anemia in the elderly. **Clin Geriatr Med**, v.35, n.3, p.295-305, 2019.

FARD, M. T.; STOUGH, C. A Review and hypothesized model of the mechanisms that underpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly. **Front Aging Neurosci**, v.11, n. 56, 2019.

FENG, H.; ZHANG, Y. B.; GUI, J. F.; LEMON, S. M.; YAMANE, D. Interferon regulatory factor 1 (IRF1) and anti-pathogen innate immune responses. **PLoS Pathog**, v. 17, 2021.

FERRARI, R.; TANNI, S. E.; CARAM, L. M.; CORREA, C.; GODOY, I. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Res**, v. 14, n.1, p.24, 2013.

FERRUCCI, L.; FABBRI, E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. **Nat Rev Cardiol**, v.15, n.9, p.505-522, 2018.

FRASCA, D.; BLOMBERG, B. B.; PAGANELLI, R. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases. **Front Immunol**, v.7, n.8., p.17-45, 2017.

FRASCA, D.; DIAZ, A.; ROMERO, M.; BLOMBERG, B. B. Leptin induces immunosenescence in human B cells. **Cell Immunol**, v.5, n.10, 2020.

FRANCESCHI, C.; GARAGNANI, P.; PARINI, P.; GIULIANI, C.; SANTORO, A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nat Rev Endocrinol**, v.14, n.10, p.576-590, 2018.

FRANCESCHI, C.; GARAGNANI, P.; VITALE, G.; CAPRI, M. Inflammaging and 'garb-aging', **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 8, n.3, p. 28, 2017.

FRAENKEL, P. G. Anemia of inflammation. **Medical Clinics of North America**, v.101, n.2, p. 285–296, 2017.

FRAENKEL, P. G. "Understanding anemia of chronic disease". **Hematology**, v. 2015, n.1, pp. 14–18, 2015.

FRASER, J.; DEY, A.; NETTLEFORD, S.; HAO, S.; ZHAO, L.; GIBLIN, P. K.; PRABHU, S. A shared signaling network that maintains erythroid homeostasis by activating stress erythropoiesis regulates inflammation: implications for the anemia of chronic inflammation. **Blood**, v.132, n. 629, 2018.

FRAZIER, M. D; MAMO, L. B; GHIO, A. J. Hecpudin expression in human airway epithelial cells is regulated by interferon- γ . **Respir Res**, v.12, n.100, 2011.

FUENTES, E.; FUENTES, M.; ALARCON, M.; PALOMO, I. Immune system dysfunction in the elderly. **An Acad Bras Cienc**, v.89, n.1, p.285-299, 2017.

FULOP, T.; WITKOWSKI, J. M.; OLIVIERI, F.; LARBI, A. The integration of inflammaging in age-related diseases. **Semin Immunol**, v. 40, p. 17-35, 2018.

FULOP, T.; LARBI, A.; HIROKAWA, K.; COHEN, A. A.; WITKOWSKI, J. M. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. **Semin Immunopathol**, v. 42, n. 5, p.521-536, 2020.

FULOP, T.; HERBEIN, G.; COSSARIZZA, A.; WITKOWSKI, J. M.; FROST, E.; DUPUIS, G.; PAELEC, G.; LARBI, A. Cell senescence, immunosenescence and HIV. **Interdiscip Top Gerontol Geriatr**, v.42, n.1, p. 28-46, 2017.

FULOP, T.; LARBI, A.; WITKOWSKI, J.M. Human Inflammaging. **Gerontology**, v. 10, p. 1-10, 2019.

FULOP, T. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes?. **Front Immunol**, v. 9, n. 8, p.10-15, 2018.

GALARIS, D.; BARBOUTTI, A.; PANTOUPoulos, K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Res**, v.1866, n. 12, 2019.

GIEWLLI, D.; NRMETH, E.; SWINKELS, D. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. **Blood**, v.127, n. 23, p. 2809–2813, 2016.

GILLIS, S.; KOZAK, R.; DURANTE, M.; WEKSLER, M. E. Immunological studies of aging. Decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans. **J Clin Invest**, v. 67, n.4, p.937-42, 1981.

GIRELLI, D.; MARCHI, G.; CAMASCHELLA, C. Anemia in the Elderly. **HemaSphere**, v. 2, n.3, p 40, 2018.

GOBBENS, R.; REMMEN, R. The effects of sociodemographic factors on quality of life among people aged 50 years or older are not unequivocal: comparing SF-12, WHOQOL-BREF, and WHOQOL-OLD. **Clin Interv Aging**, v.14, n.1, p. 231–239, 2019.

GOMEZ, R. S.; REMACHA, Á. F.; MUNOZ, G. M. Anaemia in the elderly. **Med Clin (Barc)**, v.149, n.11, p. 496-503, 2017.

GOMES, A. C. Hematopoietic niches, erythropoiesis and anemia of chronic infection. **Exp Hematol**, v.44, n.2, p. 85-91, 2016.

GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. Mechanisms underlying T cell ageing. **Nat Rev Immunol**, v. 19, n .9, p.573-583, 2019.

GRAHAM, P. Age and immunity: What is "immunosenescence"?. **Exp Gerontol**, v.105, p. 4-9, 2018.

GROTTO, Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 30, n. 5, 2008.

HALAWI, R.; MOUKHADDER, H.; TAHER, A. Anemia in the elderly: a consequence of aging ?. **Expert Rev Hematol**, v.10, n.4, p.327-335, 2017.

HAAN, G.; LAZARE, S. S. Aging of hematopoietic stem cells. **Blood**, v. 131, n.5, p.479-487, 2018.

HARDANG, I. M.; LILLEHOLT, K.; HAGVE, T. A. Anemi ved kronisk sykdom [Anemia of chronic disease]. **Tidsskr Nor Laegeforen**, v. 137, n.17, 2017.

HASEGAWA, H.; MIZOGUCHI, I.; CHIBA, Y.; OHASHI, M. Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family. **Front. Immunol**, v. 7, n. 479, 2016.

HOFFMANN, H. H.; SCHNEIDER, W. M.; RICE, C. M. Interferons and viruses: an evolutionary arms race of molecular interactions. **Trends Immunol**, v.36, n.3, p.124–138, 2015.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais, uma análise das condições de vida da população brasileira. V, 27, 2010.

IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade: 2000–2060. 2017.

IBGE. Projeção populacional. **Retratos a revista do IBGE**, v.16, n.1, p.21-26, 2019.

ISAACS, A.; LINDERMANN, J. Virus interference. I. O interferon . **Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci**, v.147, n.4, p.258 – 267, 1957.

JASIM, W. M. Effect of tobacco smoking on hemoglobin level among Kirkuk technical institute students. **Med J Babylon**, v. 13, n1, p.603-9, 2016.

JERGOVIC, M.; CONTRERAS, N. A.; NIKOLICH, Z. J. Impact of CMV on immune aging: facts and fiction. **Med Microbiol Immunol**, v. 208, n.3-4, p. 263-269, 2019.

JONES, A. S; JENKINS, B. J. Recent insights into how to target the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. **Nat. Rev. Immunol**, v.18, p.773–789, 2018.

JOSEPH, M.; STEPHANIE, E.; CAITLIN, H.; LOUIS, R; JOSLYN, T.; WESSLE, J. Dynamic balance of pro- and anti- inflammatory signals controls disease and limits pathology. **Immunological Reviews**, v. 8, n.1, p.147-167, 2018.

JUPE, S.; RAY, K.; ROCA, C. D. Interleukins and their signaling pathways in the Reactome biological pathway database. **J Allergy Clin Immunol**, v.141, n.4, p.1411-1416, 2018.

KAWABATA, H. The pathogenesis of anemia in inflammation. **Rinsho Ketsueki**, v. 61, n.9, p.1105-1111, 2020.

KANAMORI, Y.; MURAKAMI, M.; SUGIYAMA, M.; HASHIMOTO, O.; MATSUI, T.; FUNABA, M. Interleukin-1 β (IL-1 β) transcriptionally activates hepcidin by inducing CCAAT enhancer-binding protein δ (C/EBP δ) expression in hepatocytes. **J Biol Chem**, v. 292, n.24, p.10275-10287, 2017.

KANG, S.; NARAZAKI, M.; METWALLY, H.; KISHIMOTO, T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine [published correction appears in **J Exp Med**, v. 217, n.5, 2020].

KATSUMI, A.; ABE, A.; TMURA, S.; MATSUSHITA, T. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. **Geriatr Gerontol Int**, v.21, n.7, p. 549-554, 2021.

KASSEBAUM, N. J.; JASRASARIA, R.; NAGHAVI, M.; WULF, S. K.; JOHN, N.; LOZANO, R. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. **Blood**, v.123, n.5, p. 615–624, 2014.

KEATON, A. S.; MADAJ, Z. B.; HEILMAN, P.; SMART, L.; GRIT, J.; GIBBONS, R.; POSTOLACHE, T. T. An inflammatory profile linked to increased suicide risk. **J Affect Disord**, v. 247, p. 57-65, 2019.

KIRKWOOD, K. L. Inflammatory. **Immunol Invest**, v. 47, n.8, p.770-773, 2018.

KRAAKMAN, M. J.; KAMMOUN, H. L.; ALLEN, T. L.; DESWAERTE, V.; HENSTRIDGE, D. C.; ESTEVES, E. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. **Cell Metab**, v. 21, p.403–416, 2015.

KRAUSE, A.; NEITZ, S.; MAGERT, H. J.; SCHULZ, A.; FORSSMANN, W. G.; SCHULZ, P. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. **FEBS Lett**, v. 480, n.2–3, p.147–50, 2000.

LAERCIO, A. M.; KENIO, C. L. Prevalência e fatores associados a multimorbidades em idosos brasileiros. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 25, n.10, 2020.

LANEIR, J. B.; PARK, J. J.; CALLAHAN, R. C. Anemia in older adults. **Am Fam Physician**, v.98, n.7, p.437-442, 2018.

LEE, Y. G.; CHANG, Y.; KANG, J.; KOO, D. H.; LEE, S. S. Risk factors for incident anemia of chronic diseases: A cohort study. **PLOS ONE**, v.14, n.5, 2019.

LENG, S. X.; MARGOLICK, J. B. Aging, sex, inflammation, fragility and CMV and HIV infections. **Cell Immunol. February**, v.348, p. 104-24, 2020.

LEVIN, O. S.; VASENINA, E. E. Depression and cognitive decline in elderly: causes and consequences. **Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova**, v.119, n.7, p.87-94, 2019.

LEVORATO, D. C.; MELLO, M. L.; SILVA, A. S.; NUNES, A. A. Factors associated with the demand for health services from a gender-relational perspective. **Cien Saude Col**, v.19, n.4, p.1263-1274, 2014.

LI, X.; ZENG, X.; XU, Y. Mechanisms and rejuvenation strategies for aged hematopoietic stem cells. **J Hematol Oncol**, v.13, n.1, p.31, 2020.

LI, T.; HUANG, Y.; CAI, W.; CHEN, X.; MEN, X.; LU, T.; WU, A.; LU, Z. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging. **Cell Death Dis**, v.11, n.10, p.932, 2020.

LINDA, P.; JORIS, D.; ELINE, S. Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**, v. 56, n.7721, p.45-56, 2018.

LIU, Y. Z.; WANG, Y. X.; JIANG, C. L. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. **Front Hum Neurosci**, v.5, n.9, p.32-35, 2017.

LIVSHITS, G.; KALINKOVICH, A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. **Ageing Res Re**, v.2, n.3, 2019.

MAASNOON, N.; KALISCH, E.; SHAKIB, S. Predictors of mortality in the older population: The role of polypharmacy and other medication and chronic disease-related factors. **Drugs Aging**, v.37, n.2, p.767–776, 2020).

MCCRANOR, B. J.; LANGDON, J. M.; PRINCE, O. D. “Investigation of the role of interleukin-6 and hepcidin antimicrobial peptide in the development of anemia with age,” **Haematologica**, v.98, n.10, p.1633–1640, 2013.

MCGUIRE, P. J. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system. **Biology (Basel)**. 2019 May 11;8(2):26.

MICHALAK, S. S.; RUPA, M. J.; HUS, I.; GIL, L. Unexplained anemia in the elderly - a real life analysis of 981 patients. **Arch Med Sci**, v. 16, n.4, p.834-841, 2019.

JOURDAN, M.; BATAILLE, R.; SEGUIN, J.; ZHANG X. G.; CHAPTA, P. A.; KLEIN, B. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas. **Arthritis Rheum**, v.33, n.3, p.398-402, 1990.

MAHA, F.; YACOUB, H. F.; SAID, F. "Effect of Interleukin and Hepcidin in Anemia of Chronic Diseases", **Anemia**, v. 2020, p.1- 5, 2020.

Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Perfil da morbimortalidade masculina no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: **Ministério da Saúde**. 2018.

MIDIC, D.; RINKE, J.; PERNEF, F.; MULLER, V.; HINZE, A.; PESTER, F.; LANDSCHULZE, J. Prevalence and dynamics of clonal hematopoiesis caused by leukemia-associated mutations in elderly individuals without hematologic disorders. **Leukemia**, v.34, n.8, p.2198-2205, 2020.

METCHNIKOFF, E.; MITCHELL, P. C. The prolongation of life: optimistic studies. Editor: Peter Chalmers Mitchell. **Optimistic studies**, v.5, p. 1845-1916, 1907.

MLECZKO, S. K.; ROCHE, F.; SILVA, A. R.; CALL, D.; ALESSIO, F. Unbiased RNAi screen for hepcidin regulators links hepcidin suppression to proliferative Ras/RAF and nutrient-dependent mTOR signaling. **Blood**, v.123, n.10, p.1574–85, 2014.

MOSKALEV, A.; STAMBLER, I.; CARUSO, C. Innate and adaptive immunity in aging and longevity: The foundation of resilience. **Aging Dis**, v.11, n.6, p.1363-1373, 2020.

MYRRHA, L. J.; TURRA, C. M. The contribution of births and deaths to population aging in Brazil, 1950 a 2100 **Revista Latinoamericana de Población**, v.2, n.1, p.37-54, 2017.

MUJICA, C. M.; BRITO, A.; ROMANA, D.; RIOS, C. I.; CORIS, H. Prevalence of anemia in Latin America and The Caribbean. **Food and Nutrition Bulletin**, v.36, n.2, p. 119-28, 2015.

MULLER, L.; BENEDETTO, S.; PAWELEX, G. The immune system and its dysregulation with Aging. **Subcell Biochem**, v. 91, p.21-43, 2019.

MUCKENTHALER, M. U.; RIVELLA, S.; HENTZE, M. W.; GALI, B. A red carpet for iron metabolism. **Cell**, v.168, n.3, p.344-361, 2017.

Nações Unidas (NU). World population prospects 2019: **Highlights**, v.10, n.2, p.2-19, 2019.

NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. The two-faced cytokine IL-6 in host defense and diseases. **Int J Mol Sci**, v.19, n.11, p.3528, 2018.

NAKAMURA, T.; NAGURO, I.; ICHIJO, H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. **Biochim Biophys Acta Gen Subj**, v.1863, n.9, p.1398-1409, 2019.

NEUMANN, L. T.; ALBERT, S. M. Aging in Brazil. **Gerontologist**, v. 58, n.4, p.611-617, 2018.

NIKOLICHA, J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. **Nat Immunol**, v.19, n.1, p.10-19, 2018.

NING, S.; ZELLER, M. P. Management of iron deficiency. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2019, n.1, p.315-322, 2019.

OH, S. J.; LEE, J. K.; SHIN, O. S. Aging and the immune system: the impact of immunosenescence on viral infection, immunity and immunogenicity. **Immune Netw**, v.19, n. 6, p.37, 2019.

PAWELEC, G.; GUPTA, S. Editorial: Immunology of Aging. **Front Immunol**, v.10, n.1614, 2019.

PARK, C. H.; VALORE, E. V.; WARING, A. J.; GANZ, T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. **J Biol Chem**, v. 276, n.11, p.7806–10, 2001.

PASRICHA, S. R. Anemia: a comprehensive global estimate. **Blood**, v. 123, p.611-612, 2014.

PEREIRA, B. I.; AKBAR, A. N. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging. **Front Immunol**, v.7, n.445, 2016.

PERVOLARAKI, K.; STANIFER, M. L.; MUNCHAU, S.; RENN, L. A.; KURZHALS, S. Type I and type III interferons have a different dependence on mitogen-activated protein kinases to mount an antiviral state in the human intestine. **Front Immunol**, v.8, n.2, p.1-16, 2016.

PERVOLARAKI, K.; RASTGOU, T. S.; ALBRECHT, D.; BORMAN, F.; MENDONZA J. L.; GARCIA, K. C. The differential induction of genes stimulated by interferon between type I and type III interferons is independent of the abundance of the interferon receptor. **PLoS Pathog**, v.14, n.11, 2018.

PETERSON, P. W. Abstract 3647: Targeting cancer-induced anemia with hepcidin lowering ALK2 inhibitors. **Cancer Res**, v.75, n.15, p.3647–3647, 2015.

PESSATO, T. Characterization of inflammatory markers associated with systemic lupus erythematosus patients undergoing treatment. **Rev. Reumatol**, v.56, n.6, 2016.

Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. **Rev. Nac**, v.1, n.3, p. 1-181, 2013.

PORITT, R. A.; HERTZOG, P. J. Dynamic control of type I IFN signaling by an integrated network of negative regulators. **Trends Immunol**, v.12, n.3, 2015.

PRCINA, M.; NOVAK, M.; CIGANKOVA, V.; KONTSEKOVA, E. Immunosenescence - the role in the immunotherapy of older population. **Bratisl Lek Listy**, v.119, n. 4, p.217-220, 2018.

PRINS, K. W.; ARCHER, S. L.; PRITZKER, E. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. **J Heart Lung Transplant**, v.37, n.3, p.376-384, 2018.

PETZER, V.; THEUR, I.; WEIS, G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. **Pharmaceuticals**, v.11, n.4, p. 135, 2018.

RAËD, D.; THIBAUD, L.; HERVE. P.; ZOUBIDA, K. Extrahepatic hepcidin production: The intriguing outcomes of recent years. **World J Clin Cases**, v.7, n.15, p.1926–1936, 2019.

RASHEED, S. H.; ALI, A. M.; SHAMI, A. I. “Serum hepcidin levels in anemia of chronic kidney diseases compared to iron deficiency anemia and it’s correlation with serum levels of hs-c reactive protein, interleukin-6 and ferritin,” **Global Journal of Biochemistry and Biotechnology**, v. 2, n. 1, pp. 43–50, 2013.

RAY, D.; YUNG, R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. **Clin Immunol**, v.196, n.1, p.59-63, 2018.

STANAWAY, J. D. Risk Factors Collaborators GBD. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v.392, n.10159, p.1923–1994, 2018.

RISHI, G.; SUBRAMANIAM, V. N. The liver in regulation of iron homeostasis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 313, n.3, p.157-165, 2017.

RISHI, G.; SUBRAMANIAM, V. N. The relationship between systemic iron homeostasis and erythropoiesis. **Biosci Rep**, v.7, n. 6, 2017.

RIVA, E.; TETTAMANTO, M.; MOSCON, P.; APOLONE, G.; GANDINI, F.; NOBILI, A.; TALLONE, M. V. Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study. **Haematologica**, v. 94, n.1, p.22-8, 2009.

RODGERS, J. L.; JONES, J.; BOLLEDDU, S. I; VANTHENAPALLI, S.; RODGERS L. E.; SHAH, K.; KARIA, K. Cardiovascular risks associated with gender and aging. **J. Cardiovasc. Dev. Dis**, v.6, n.19, 2019.

ROSE-JOHN, S. Interleukin-6 family cytokines. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v.10, n.2, 2018.

ROSE-JOHN, S. Interleukin-6 signalling in health and disease. **Faculty Rev**, v. 9, n.1, 2020.

ROTHAUG, M.; BECKER, P. C.; ROSE-JOHN, S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. **Biochim Biophys Acta**, v.1863, n.6, 2016.

SADIGHI, A. A. Aging and the immune system: An overview. **J Immunol Methods**, v.463, n.1, p.21-26, 2018.

SALTIEL, A. R.; OLEFSKY, J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **J Clin Invest**, v.127, n.1, p.1-4, 2017.

SARA, C. Health and well-being in late life: gender differences worldwide. **Front Med (Lausanne)**, v.218, 2019.

SCHREIBER, G.; PIEHLER, J. The molecular basis for functional plasticity in type I interferon signaling. **Trends Immunol**, v.36, n.3, p.139-49, 2015.

SCHMIDT, P. J. Regulation of iron metabolism by hepcidin under conditions of inflammation. **J Biol Chem**, v.290, n.31, p.18975–83, 2015.

SCHIWECK, C.; VELLES, C.M.; AROLT, V.; MULLER, N.; RAES, J.; CLAES, S.A link to premature T helper cell aging and increased Th17 cells. **Brain Behav Immun**, v.87, n.1, p. 603-609, 2020.

SCHMIDT, S.; SCHUMACHER, N.; CHAWARZ, J. ADAM17 is required for EGF-R-induced intestinal tumors via IL-6 trans-signaling. *J Exp Med*, v.215, n.4, p.1205–25, 2018.

SCHUBERTC, S. E.; ECHTENACHER, B.; HOFSTADTER, D. N. Männel, “Failure of interferon-gamma and tumor necrosis factor in mediating anemia of chronic disease in a mouse model of protracted septic peritonitis”. *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 16, no. 4, p. 753–758, 2005.

SHAVELLE, R. M; KENZIE, R.; PACULDO, D. R. Anemia and mortality in older persons: does the type of anemia affect survival?. *Int J Hematol*, v. 95, n.3, p.248-56, 2012.

SHARMA, D.; SURI, V. Geriatric anemia patterns: an observational study at a hospital in northern India. *J Family Med Prim Care*, v.8, n.3, p.976-980, 2019.

SILVA, M.N.; FLAUZINO, R.F.; GONDIM, G.M.M. Fundamentos para a compreensão do trabalho [online]. Rio de Janeiro: Editora **FIOCRUZ**, v.256, 2017.

SINHA, S.; GUPTA, R.; GUERRA, A.; VEIGH, P.M.; GARDENGHI, S.; CASU, C. Lack of IL6 Improves Recovery from Anemia of Inflammation Which Gets Hampered in Presence of Excess Iron. *Blood*, v.138, n.1, p.30-72, 2021.

SINGH, N.; BABY, D.; RAJGURU, J. P.; PATIL, P. B.; PURAJI, V. B. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*, v.18, n.3, p.121-126, 2019.

SPANGLER, J. B.; MORAGA, I.; MENDOZA, J. L.; GARCIA, K. C. Insights into cytokine-receptor interactions from cytokine engineering. *Annu Rev Immunol*, v.33, p. 139–167, 2015.

STAUDER, R.; VALENT, P.; THEURL, I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*, v.;131, n. 5, p.505-514, 2018.

SONNWEBWE, T.; NACHBAUR, D.; SCHROLL, A.; NAIRZ, M.; SEIFERT, M; DEMETZ, E. Hypoxia induced downregulation of hepcidin is mediated by platelet derived growth factor BB. *Gut*, v. 63, n.12, p.1951–9, 2014.

SONNWEBWE, T.; PIZZINI, A.; TANCEVSKI, I.; LOFFLER, J.; WEISS, G. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. *Intern Emerg Med*, v.15, n.4, p.573-585, 2020.

SOUSA, N. F.; LIMA, M. G.; CESAR, C. L.; BARROS, M. B. Active aging: prevalence and gender and age differences in a population-based study. **Cad Saude Publica**, v.34, n.11, 2018.

SOYSAL, P.; ARIK, F.; SMITH, .L; JACKSON, S. E.; ISIK, A. T. Inflammation, frailty and cardiovascular disease. **Adv Exp Med Biol**, v.12, n.16, p.55-64, 2020.

STARK, G. R.; CHEON, H.; WANG, Y. Responses to cytokines and interferons that depend upon JAKs and STATs. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v.10, n.1, 2018.

STANIFER, M. L; PERVOLARAKI, K.; BOULANT, S. Differential regulation of type I e type III interferon signaling. **Int. J. Mol. Sci**, v.20, n.1445, 2019.

STAUDER, R.; VALENT, P.; THEUR, I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. **Blood**, v.131, n.5, p.505-514, 2018.

SUEGA, K.; WIDIANA, G. R. Predicting hepcidin level using inflammation markers and iron indicators in patients with anemia of chronic disease. **Hematol Transfus Cell Ther**, v.41, n.4, p.342-348, 2019.

SURESH, S.; RAIVANSHI, P. K; NOGUCHI, C. T. The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. **Front Physiol**, v. 10, n.1534, 2020.

TANAKA, T; NARAZAKI, M; KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v.6, n.10, 2014.

TARAZONA, R.; SANCHEZ, C.B; CASAS, A.I; CAMPOS, C; PERA, A. Immunosenescence: limitations of natural killer cell-based cancer immunotherapy. **Cancer Immunol Immunother**, v.66, n.2, p.233-245, 2017.

TEMANTI, M.; LUCCA, H.; GANDINI, F.; RECCHIA, A. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the “Health and Anemia” population-based study. **Hematological**, v. 95, n.11, p.1849–1856, 2010.

TIM, L. G.; COMIN, J. C.; LEAL, S. N.; OZAWA, S.; TAKERE, J.; HENRY, D. Management of anemia in patients with congestive heart failure. **Am J Hematol**, v.92, n.1, p.88-93, 2017.

THEME-FILHA, M. M. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Rev. bras. Epidemiol**, v.18, n.2, p.83-96, 2015.

UEDA, N.; TAKASAWA, K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hcpidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. **Nutrients**, v.10, n.9, p.1173, 2018.

United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division 2 World Population Prospects. **Demographic Profiles 2019, Volume II**.

VEIGA, A. M. V. Imunidade e envelhecimento. Tratado de geriatria e gerontologia. 4. ed. reimpr. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, v.1 , p.1-210, 2017.

VENTURA, M. T.; CASCIARO, M.; GANGEMI, S.; BUQUICHIO, R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. **Clin Mol Allergy**, v.15, n.21, 2017.

VIVAS, E. N.; ROCHA, S. F. The Brazilian population aging and its contemporary challenges. **MOJ Gerontol Ger**, v.5, n.5, p.165–168, 2020.

WALTER, M. R. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. **Front Immunol**, v. 12, n.11, p.606-609, 2020.

WANG, Y.; NAN, J.; WILLARD, B; WANG, X; YANG, J.; STARK, G. R. Negative regulation of type I IFN signaling by phosphorylation of STAT2 in T387. **EMBO J**, v.36, n1, p.202–212, 2017.

WASEEM, S. M. A.; ALVI, .AB. Correlation between anemia and smoking: Study of patients visiting different outpatient departments of Integral Institute of Medical Science and Research, Lucknow. **Natl J Physiol Pharm Pharmacol**, v.10, n.02, p.149-154., 2020.

WANG, C. Y.; BABITT, J. L. Liver iron sensing and body iron homeostasis. **Blood**, v.133, n.1, p.18-29, 2019.

WEISS, G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies. **Seminars in Hematology**, v. 52, n.4, p. 313–320, 2015.

WEISS, G.; GANZ, T.; LAWRENCE, T. Anemia of inflammation. **Blood**, v.133, n.1, p. 41-50, 2019.

WEN, Y.; ZENG, Z.; GUI, C.; LI, L.; LI, W. Changes in the expression of Th17 cell-associated cytokines in the development of rheumatic heart disease. **Cardiovasc Pathol**, v.24, n.6, p.382-7, 2015.

WEYAND, C. M.; GORONZY, J. J. Aging of the immune system. Therapeutic mechanisms and goals. **Ann Am Thorac Soc**, v.13, n.5, p.422-428, 2016.

WILLIS, E. F.; MACDONALD, K.P.A.; NGUYEN, Q. H. Repopulating microglia promote brain repair in an IL-6-Dependent Manner. **Cell**, v.180, n.5, p.833-846, 2020.

World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases progress. **World Health Organization**, v.5, n.1, 231 p, 2017.

World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed [02/09/19]).

WOODMAN, R.; FERRUCCI, L.; GURAKMIK, J. Anemia in older adults, **Haematologica**, v. 1, n.2, p.123– 128, 2007.

XIA, S.; ZHANG, X.; ZHENG, S.; KHANABDALI, R.; KALIONIS, B.; WU, J.; WAN, W.; TAI, X. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. **J Immunol Res**, v.1, p.1-12, 2016.

XU, W.; WONG, G.; HWANG, Y. The untwining of immunosenescence and aging. **Semin Immunopathol**, v.42, p.559–572, 2020.

XU, X et al. Recent progress in vascular aging: mechanisms and its role in age-related diseases. **Aging Dis**, v.22, n.1, p.52–57, 2017.

XU, L; ZHOU, X.; WANG, W.; WANG, Y.; YIN, Y.; VAN, D. L.; SPRENGERS D. IFN regulatory factor 1 restricts replication of the hepatitis E virus by activating STAT1 to induce antiviral IFN-stimulated genes. **FASEB J**, v.30, n.4, p. 3352–3367, 2017.

YACOUB, M. F.; HALA, F. F.; SAID, F. Effect of Interleukin and Hecpidin in Anemia of Chronic Diseases. **Hindawi. Anemia**, n.1, v.2020, p. 1-5, 2020.

YEROGOV, Y. E.; POZNYAK, A. V.; NIKIFOROV, N. G.; SOBENIN, I. A.; OREKHOV, L. The link between chronic stress and accelerated aging **AN.Biomedicines**, v.8, n.7, p.198, 2020.

YING, W.; FU, W.; LEE, Y. S.; OLEFSKY, J. M. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. **Nat Rev Endocrinol**, v.16, n.2, p.81-90, 2020.

ZINGER, A.; CHO, W. C.; BEM, Y. A Cancer and aging - the inflammatory connection. **Aging Dis**, v.13, n.2, p.21–29, 2017.

ZHANG, X.; MENG, X.; CHEN, Y.; LENG, S.; ZHANG, H. The biology of aging and cancer. **The Cancer Journal**, v.23, n.4, p.201–205, 2017.

ZHANG, L.; MACK, R.; BRESLIN, P.; ZHANG, J. Molecular and cellular mechanisms of aging in hematopoietic stem cells and their niches. **J Hematol Oncol**, v.13, n.1, p.157, 2020.

ZHAO, J.; GHIMIRE, A.; LIESVELD, J. Marrow failure and aging: The role of "Inflammaging". **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 34, n.2, p.101-283, 2021.

ZHONG, X. Estimating biological age in the Singapore longitudinal aging study. **J Gerontol Ser A**, v. 21, n.2, p.13–19, 2019.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado pelas pesquisadoras Sílvia Maria Meira Magalhães e Raysa Oliveira Maciel a participar da pesquisa intitulada “Imunosenescência e o Inflammaging em pacientes portadores de Anemia da Doença Crônica”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa intitulada **“Imunosenescência e o Inflammaging em pacientes portadores de Anemia da Doença Crônica”**, que tem como objetivo avaliar o nível de sérico de Hecpidina e citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, INF- gama, IL-6 e correlacionar com variáveis clínico-laboratoriais dos pacientes Idosos portadores de Anemia da Doenças Crônica acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantidio da Universidade Federal do Ceara (HUW-UFC). Para tanto, é necessário que a Senhor (a) autorize, voluntariamente, a obtenção de uma coleta de sangue periférico para que seja realizada a pesquisa. Serão coletados apenas 10 mL de sangue periférico para análise de Hecpidina e citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, INF- gama, IL-6 e esta coleta será realizada no Hospital Universitario Walter Cantidio – HUWC – Fortaleza/Ce. Também é necessário que o Senhor (a) autorize, voluntariamente, a coleta de dados no seu prontuário médico.

A sua participação na pesquisa é voluntária e consciente, não havendo qualquer forma de pagamento ou compensação material. Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são mínimos, apenas um possível e leve incômodo no momento da coleta de sangue periférico, que é realizado no antebraço. Se você aceitar participar, estará contribuindo para a evolução do conhecimento sobre inflamação e Anemia da Doença Crônica. Se depois de consentir em sua participação você desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, independente do motivo e sem nenhum prejuízo para você. Sua identidade será mantida em sigilo absoluto, sendo a divulgação dos resultados totalmente proibida a terceiros, ficando restrita à discussão acadêmica de âmbito científico e, ainda assim,

sem qualquer possibilidade de identificação dos pacientes. Temos o compromisso de que seus dados e material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa. Temos o comprometimento de mantê-lo atualizado (a) sobre os resultados parciais da pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Em caso de dúvida, poderá comunicar-se com a pesquisadora Raysa Oliveira Maciel (85) 99856-5918 ou se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; telefone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ - Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, Rodolfo Teófilo; telefone: 3366-8346, E-mail: comepe@ufc.br.

Esse documento será impresso em duas vias, ficando uma com o entrevistado e a outra com a pesquisadora.

O abaixo assinado _____, ___anos , RG:_____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
----------------------------------	------	------------

Nome do pesquisador principal	Data	Assinatura
-------------------------------	------	------------

Nome do Responsável legal/testemunha	Data	Assinatura
--------------------------------------	------	------------

Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura
---	------	------------

ANEXO II

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMUNOSENESCÊNCIA E ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA: UMA ANÁLISE DOS PARÂMETROS IMUNOMODULATÓRIOS.

Pesquisador: RAYSA OLIVEIRA MACIEL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25981919.2.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.817.121

Apresentação do Projeto:

Estudo sobre anemia da doença crônica e marcadores inflamatórios. Faz parte do programa de pós graduação em ciências médicas, da mestranda Raysa, com orientadora a professora Glívia Magalhães. Será realizado um estudo de delineamento quantitativo e qualitativo, com caráter transversal analítico em pacientes com anemia da doença crônica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), incluindo 200 pacientes idosos. Sendo 150 pacientes idosos diagnosticados com Anemia da Doença Crônica acompanhados no Serviço de Hematologia do HUWC e 50 indivíduos voluntários saudáveis como grupo controle. Todos os participantes da pesquisa assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Serão incluídos pacientes idosos (idade 60 anos), de ambos os sexos, que tenham diagnóstico de Anemia da Doença Crônica confirmado por exames laboratoriais, segundo os critérios da OMS (2011) que estabelece quadro anêmico por hemoglobina menor que 12 g/dL em mulheres e menor que 13 g/dL em homens. O grupo controle será constituído por indivíduos idosos saudáveis, que apresentam exames hematológicos dentro dos valores normais, pareados de acordo com o sexo e a idade, e provenientes da cidade Fortaleza- Ce. Os dados clínicos e demográficos complementares serão obtidos pela análise dos prontuários médicos disponíveis no acervo do HUWC.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3368-8344 E-mail: comep@ufc.br

ANEXO II

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.817.121

Avaliar o nível de sérico de Hepcidina e citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, INF- gama, IL-6 e correlacionar com variáveis clínico-laboratoriais dos pacientes Idosos portadores de Anemia da Doença Crônica acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceara (HUW-UFC).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos que os pacientes serão expostos ao participar da pesquisa serão mínimos. A coleta de sangue venoso realizada no antebraço será minimamente invasiva, podendo acontecer um leve desconforto ou incomodo ao ser realizada a punção venosa, porém, a pesquisadora cuidará para que todos participantes nada sintam ou se sentirem, sejam bem assistidos e livre de deixar a sua participação na pesquisa em qualquer momento.

Benefícios:

Ao participar do estudo, os pacientes estarão colaborando com o avanço da pesquisa científica a respeito da fisiopatologia da Anemia da Doença Crônica, gerando um maior embasamento sobre o desenvolvimento de novas terapias e metodologias alternativas para um diagnóstico mais precoce e eficaz.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa sobre anemia da doença crônica e inflamação / Inflammaging / Imunosenescência. Tema relevante. Com metodologia clara.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deve enviar a sete CEP o relatório final ao concluir a pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1464624.pdf	06/01/2020 10:05:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoRaysaMacielComiteVersao2.pdf	06/01/2020 10:05:37	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-6344 E-mail: compe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.817.121

Investigador	ProjetoRaysaMacielComiteVersao2.pdf	06/01/2020 10:05:37	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2Versao.pdf	06/01/2020 10:05:17	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Orçamento	Orcamento.pdf	15/11/2019 14:37:44	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	TermoCompromisso.pdf	15/11/2019 14:36:19	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	ResponsavelSetor.pdf	15/11/2019 14:36:02	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	FielDepositario.pdf	15/11/2019 14:35:27	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	DeclaracaoConcordancia.pdf	15/11/2019 14:35:01	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	CurriculosLattesRaysaOliveiraMaciel.pdf	15/11/2019 14:34:03	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	CartaApreciacao.pdf	15/11/2019 14:33:14	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	AutorLabFarmacologia.pdf	15/11/2019 14:32:18	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	AutorLabCitogenomica.pdf	15/11/2019 14:32:01	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Outros	Anuencia.pdf	15/11/2019 14:31:43	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Cronograma	Cronograma.pdf	15/11/2019 14:26:31	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	15/11/2019 14:26:00	RAYSA OLIVEIRA MACIEL	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 31 de Janeiro de 2020

Assinado por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (08)3366-8344 E-mail: conep@ufc.br

ANEXO III

FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES COM ADC (HUWC)	
DADOS PESSOAIS	
Nome Completo	

Prontuário		Data de Nascimento	
Sexo		Idade	
Telefone		Profissão	
DIAGNÓSTICO			
Diagnóstico			
Data da Análise		Observações	
Comorbidades			
DADOS DO HEMOGRAMA			
Hemoglobina (Hb)			
Neutrófilos (mm ³)			
Plaquetas (mm ³)			
VCM			
HCM			
CHCM			
BIOQUIMICA			
	Resultado		
Ferro Sérico			
Ferritina			
Índice de saturação da Transferrina			
Capacidade Ferropéxica (CLLF;CTLF)			
Ácido Fólico			
Vitamina B12			
TSH e T4L			
Bilirrubina Total e frações			
TGO e TGP			
Eritropoetina			
SOROLOGIA			
	SIM		NÃO
HIV			
Hepatite C			
Hepatite B			
MIELOGRAMA			
Displasia	Diseritropoese:	Disgranulopoese:	Dismegapoese:
Sideroblastos em Anel			
% Blastos			
Conclusão			
BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA			
Celularidade	Hipocelular:	Normocelular:	Hiper celular:
Displasias	Diseritropoese:	Disgranulopoese:	Dismegapoese:
Fibrose	Presença:	Ausência:	Grau:
OUTROS EXAMES			
Reticulócitos			
VHS			
Coombs direto			