

**Universidade do Grande Rio
UNIGRANRIO – AFYA**

Carolina Carelli de Oliveira

**O Papel da IL-6 na Patogenia da Anemia da Inflamação e sua Relação com a
Obesidade**

**RIO DE JANEIRO
2025**

Universidade do Grande Rio
UNIGRANRIO – AFYA

Carolina Carelli de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO)
como requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Giselle Aparecida Fagundes
Silva

RIO DE JANEIRO
2025

Carolina Carelli de Oliveira

**O Papel da IL-6 na Patogenia da Anemia da Inflamação e sua Relação com a
Obesidade**

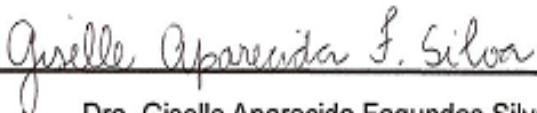
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO)
como requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Giselle Aparecida Fagundes
Silva

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 03 de Junho 2025.

BANCA EXAMINADORA


Dra. Giselle Aparecida Fagundes Silva


Dr. Wallace Pacienza Lima


Esp. Daniel Nunes Lopes
CREBio 115983/020

Esp. Daniel Nunes Lopes

In Memoriam do meu amado pai José Bastos de Oliveira, minha estrela-guia que com sua sabedoria, fé e conhecimento, sempre me incentivou a buscar meus sonhos e a não desistir.

“Está no inferno, continua caminhando. Um guerreiro morre de pé”
(José Bastos de Oliveira)

AGRADECIMENTOS

“Tudo posso naquele que me fortalece” essas palavras de Filipenses 4:13 ressoaram dentro de mim constantemente durante essa longa jornada que foi minha graduação, foram momentos alegres e difíceis, que me levaram do riso as lágrimas, mas com a força divina de Deus, do Pai Supremo na figura de Krishna que me sustentou através do seu Karma Yoga e muita oração a continuar firme no meu caminho. Logo a ti Krishna acima de tudo, minha gratidão é eterna.

Gratidão a minha vó Vilma Carelli, meu padrasto Benedito José e meu tio Filipe Carelli por todo apoio que recebi de vocês durante a minha formação. Agradeço meus irmãos peludos Titi e Eddie pelo conforto e companhia que recebi durante os momentos estressantes enquanto escrevia o TCC.

Agradeço a Medicina Tradicional Chinesa aplicada pela minha mãe que tratou das minhas dores físicas e mentais, que me deu energia para continuar, pois cada vez que caía doente, eu me levantava novamente.

Agradeço a Unigranrio Afya e a todos funcionários que sempre me trataram bem e trabalham diariamente de forma acolhedora com todos os alunos.

Agradeço ao professor Daniel Reynaldo que enquanto coordenador, me apresentou o curso com toda a atenção e me ajudou fazer a transição de Psicologia para Biomedicina. Agradeço também ao professor Wallace Pacienza que com toda atenção como coordenador, me ajudou durante os períodos a resolver meus problemas de grades e formação. O senhor sempre foi muito paciente comigo, muito obrigada!

Obrigada a todos os professores da instituição que estiveram comigo durante a graduação. Tenho o máximo respeito por todos, os senhores e senhoras, são verdadeiros heróis, pois escolheram através da educação e conhecimento, transformar e inspirar milhares de alunos a serem o futuro da Biomedicina. Gratidão.

Um agradecimento especial a minha professora e orientadora, Giselle Aparecida Fagundes Silva, desde a primeira aula que tive, a senhora me inspirou, pois é uma excelente profissional e ser sua aluna foi um grande privilégio. Obrigada por

todo conhecimento compartilhado, principalmente nesse último ano, do qual a senhora foi essencial na conclusão desse ciclo que é o TCC na minha graduação.

Agradeço a banca, Wallace Pacienza e Daniel Nunes por terem aceitado o convite.

Gratidão a todos companheiros de graduação dos quais compartilhamos experiência nesses longos anos.

A meu amado falecido pai, José Bastos, minha gratidão, pois foi de você que aprendi meus valores e minha curiosidade pelo conhecimento. Agradeço por todo apoio que me deste. Pai, sua “Carolol” cumpriu a promessa que fez antes de você virar uma estrela: “Eu consegui, estou me formando e não desisti”. Era seu sonho escrever um livro, não escrevi um, ainda, mas dedico meu TCC a você. O senhor sempre prezou que o conhecimento fosse compartilhado. Este trabalho é fruto de muita dedicação.

E agradeço a mim, Carolina, não foi fácil, mas você conseguiu, como um pequeno rio, atravessaste várias pedras e obstáculos, mas com fé, coragem, disciplina e gratidão, você chegou no final do caminho.

“ A gratidão é a chave que abre portas; sou grata por todas as oportunidades”.

EPIÍGRAFE

“A mente é tudo. O que você pensa, você se torna”

(Sidarta Gautama, Buddha)

“A disciplina te levará a lugares que a motivação não alcança”

(Alessandro Teodoro)

“ Conhecimento é poder. A informação é libertadora. A educação é a premissa do progresso”

(Kofi Annan, Ex-Secretário das Nações Unidas)

“A caneta é mais poderosa que a espada”

(Edward Bulwer-Lytton, Escritor, Poeta, Dramaturgo e Político Inglês)

“Na natureza nada se perde, nada se cria, tudo se transforma”

(Antoine-Laurent Lavoisier, Químico Francês)

“Exercícios físicos, em relação a doenças é a prevenção, o tratamento e a cura”

(Professor Carlos Barbosa)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Alterações no tecido adiposo branco	13
Figura 2 – Perfil inflamatório do tecido adiposo branco e adipocinas secretadas ...	14
Figura 3 - Perfis moleculares da IL-6 clássica verso trans sinalização	15
Figura 4 – Ação da hepcidina no metabolismo de ferro	16
Figura 5 – Patogênese da anemia associada à obesidade	17
Figura 6 – Fluxograma metodológico	20
Figura 7 – Fluxo de hepcidina na homeostase do ferro em diferentes intensidades de exercício físico. BIE – hepcidina baixa. AIE – hepcidina alta	26
Figura 8 – O papel da inflamação de baixo grau na homeostase do ferro	29
Figura 9 – Efeito da perda de peso corporal no estado do ferro	30

GRÁFICOS

Gráfico 1 - (A) alteração da massa de gordura visceral; (B) massa total de gordura; (C) massa de gordura androide; (D) massa de gordura ginoide; (E) massa corporal magra; (F) peso corporal em resposta a intervenção de 12 semanas	23
Gráfico 2 – Variação da concentração sérica da IL-6 e IL-10 em resposta a diferentes intensidades de exercício físico	25

TABELAS

Tabela 1 - Artigos utilizados na construção do resultado	20
Tabela 2 - SNPs na IL-6 e IL-6R relacionados a obesidade	21
Tabela 3 - Grupos de ratos e tratamento aplicado	27
Tabela 4 – Média de peso corporal do início até o fim do experimento	27
Tabela 5 – Média do nível sérico de ferro e hepcidina no final do experimento	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. JUSTIFICATIVA	18
3. METODOLOGIA	19
4. RESULTADO E DISCUSSÃO	20
5. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

O Papel da IL-6 na Patogenia da Anemia da Inflamação e sua Relação com a Obesidade

Carolina Carelli de Oliveira ¹

Giselle Aparecida Fagundes Silva ²

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica de caráter multifatorial que afeta bilhões de pessoas mundialmente. Devido ao aumento do tecido adiposo, principalmente nas vísceras, a IL-6, citocina pró-inflamatória pleiotrópica, aumenta sua concentração sérica, que por sua vez aumenta a expressão da hepcidina que degrada a ferroportina e inibe a transcrição do DMT-1, afetando a absorção do ferro, reduzindo a sobrevivência dos eritrócitos e reduzindo a resposta medular devido mediadores da inflamação, causando assim a anemia da inflamação. O efeito imunomodulador da IL-6 pode ser observado através de exercícios físicos de intensidade moderada para regular a sua concentração sérica e seus efeitos inflamatórios. O objetivo deste estudo de revisão bibliográfica integrativa é caracterizar a importância da IL-6 em indivíduos obesos, associando-a a anemia da inflamação. Os resultados demonstraram a ação conjunta da IL-6 ao exercício físico através da lipólise, em reduzir a massa de tecido adiposo branco visceral, reduzir peso corporal e subsequentemente melhorar o nível sérico de ferro com a redução da hepcidina sérica em indivíduos com IMC maior ou igual a 30Kg/m². Logo conclui-se que os exercícios físicos regulares de intensidade moderada, são uma ferramenta ideal como tratamento não medicamentoso e eficaz para a obesidade e consequentemente a anemia da inflamação, pois modula diretamente as doenças inflamatórias.

Palavras-chave: Obesidade; Tecido Adiposo; IL-6; Hepcidina; Anemia da Infamação.

ABSTRACT

Obesity is a chronic multifactorial disease that affects billions of people worldwide. Due to the increase in adipose tissue, mainly in the viscera, IL-6, a pleiotropic pro-inflammatory cytokine, increases its serum concentration, which in turn increases the expression of hepcidin, which degrades ferroportin and inhibits the transcription of DMT-1, affecting iron absorption, reducing erythrocyte survival and

causing an inefficient bone marrow response due to inflammatory mediators, thus causing anemia of inflammation. The immunomodulatory effect of IL-6 can be applied through moderate-intensity physical exercise to regulate its serum concentration and its inflammatory effects. The objective of this integrative literature review study is to characterize the importance of IL-6 in obese individuals, associating it with anemia of inflammation. The results demonstrated the joint action of IL-6 and physical exercise through lipolysis, in reducing the mass of visceral white adipose tissue, reducing body weight and subsequently improving serum iron levels with the reduction of serum hepcidin in individuals with a BMI greater than or equal to 30 kg/m². Therefore, it is concluded that regular moderate-intensity physical exercise is an ideal tool as a non-drug and effective treatment for obesity and consequently anemia of inflammation, as it directly modulates inflammatory diseases.

Keywords: Obesity; Adipose tissue; IL-6; Heparin; Anemia of inflammation.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio - UNIGRANRIO

² Doutora em Ciências – FIOCRUZ/RJ

1 INTRODUÇÃO

- **Epidemiologia da Obesidade**

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), obesidade é uma doença crônica, progressiva, recidivante e uma epidemia global (OMS, 2021). A obesidade possui carácter multifatorial, isto é, complexa interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais (comportamental, social, cultural, econômico, má alimentação e sedentarismo) (Nunes, 2021), sendo considerado obeso aquele cujo Índice de Massa Corporal (IMC) for igual ou superior a 30Kg/m², e sua aplicação leva em conta idade, sexo, atletismo, gravidez e quantidade de gordura abdominal (Ferreirinha, 2022).

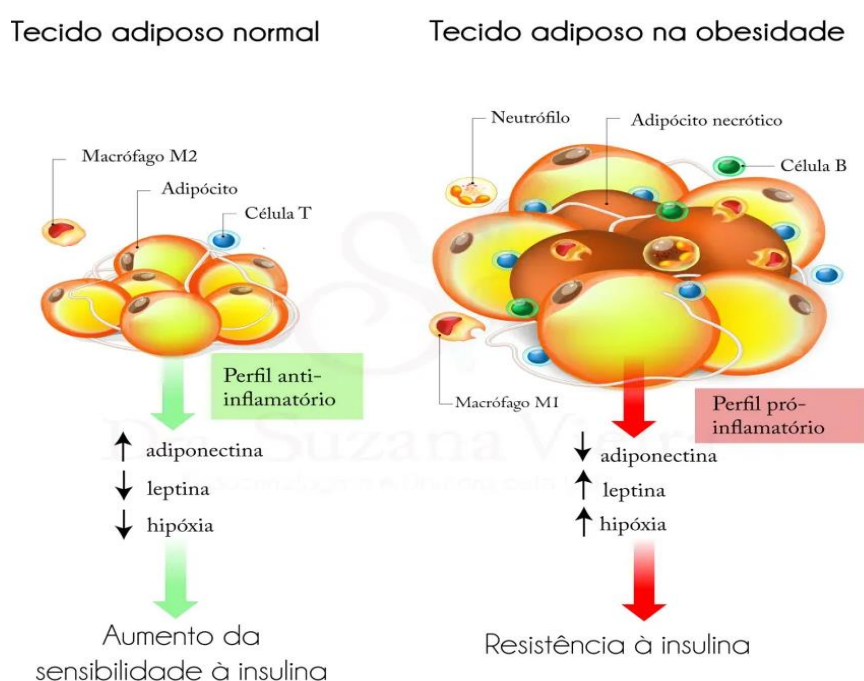
A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal de tecido adiposo, isto é, hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, ocasionado pelo desbalanço de calorias ingeridas e gastas pelo organismo (Souza, *et al.*, 2021). Logo, quando os adipócitos ficam muito grandes, eles esgotam a capacidade de armazenar triacilgliceróis, tornando-se mais lipolíticos e aumentando a quantidade de ácidos graxos livres no plasma causando a lipotoxicidade. Este processo provoca o desequilíbrio da homeostase metabólica do tecido adiposo que aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, desencadeando assim processo inflamatório crônico (Speretta, *et al.*, 2014). Nos humanos, o tecido adiposo é dividido em branco e marrom (Fonseca-Alaniz, *et al.*, 2006a), porém o enfoque deste estudo, será no tecido adiposo branco.

- **Tecido Adiposo Branco**

O Tecido adiposo branco é composto por fibroblastos, células endoteliais, células do estroma vascular, leucócitos, macrófagos, pré-adipócitos e adipócitos, este último divide-se em multilocular e unilocular, e está espalhado pelo corpo humano inteiro (Fonseca-Alaniz, *et al.*, 2006b). A principal função do tecido adiposo branco é o armazenamento energético estocado na forma de triacilgliceróis (TAG) e possui duas atividades básicas: lipogênese e lipólise. (Lima, 2008). Lipólise é o processo metabólico pelo qual ocorre a quebra de lipídeos a fim de liberar gordura das células adiposas, já a lipogênese é o processo em que há a síntese de ácidos graxos e triglicérides que serão armazenados no tecido adiposo e fígado.

As adipocinas secretadas pelos adipócitos são: adiponectina, leptina, grelina, adipsina, resistina, visfatina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), inibidor do ativador de plasmogênio (PAI-1), interleucinas, 1B, 6 e 8, insulina-like growth factor 1 (IGF-1), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) e outros. (Queiroz, *et al.*, 2009a). Todavia tecido adiposo branco excessivo em decorrência de maus hábitos, como superalimentação e sedentarismo, pode aumentar a quantidade e tamanho dos adipócitos, fazendo que estes infiltrem outras áreas do corpo, acarretando grandes consequências para a saúde do indivíduo, como por exemplo a obesidade (Nilson, *et al.*, 2022). (Figura 1).

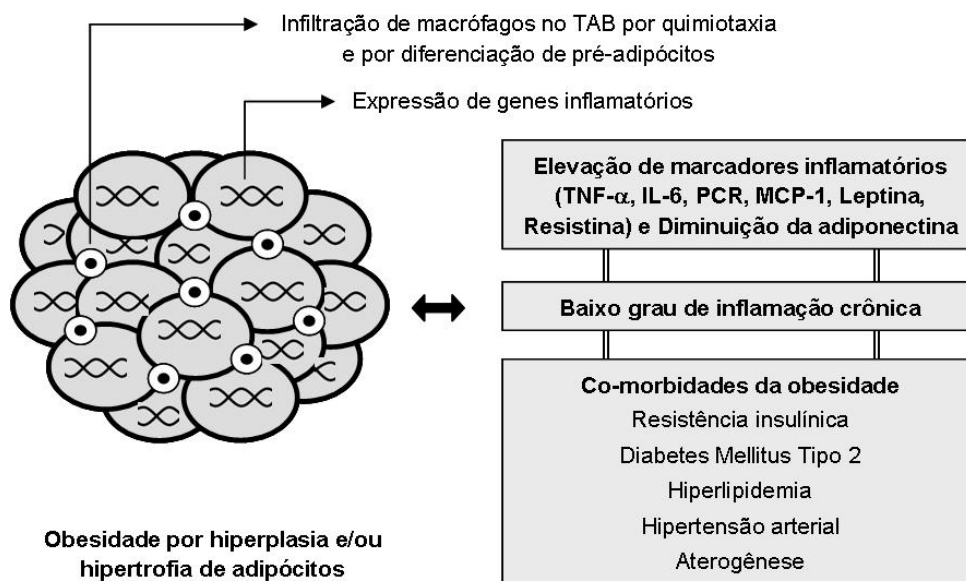
Figura 1: Alterações no tecido adiposo branco.



Fonte: Vieira, A. (2024).

Esta desregulação metabólica está diretamente relacionada as vias de inflamação e a secreção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , MCP-1 e a IL-6. O primeiro aciona a cascata de resposta inflamatória intracelular; o segundo é quimioatrativo aos macrófagos e o terceiro inibe a expressão de adiponectina, aumenta a resistência à insulina, diminuição do HDL, aumento do triacilglicerol (TAG), aumento do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), influencia o peso corporal e a homeostase energética. De acordo com Queiroz e colaboradores (2009), a concentração sérica da IL-6 plasmática é considerada um marcador de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (Queiroz, *et al.*, 2009b). (Figura 2).

Figura 2: Perfil inflamatório do tecido adiposo branco e adipocinas secretadas.

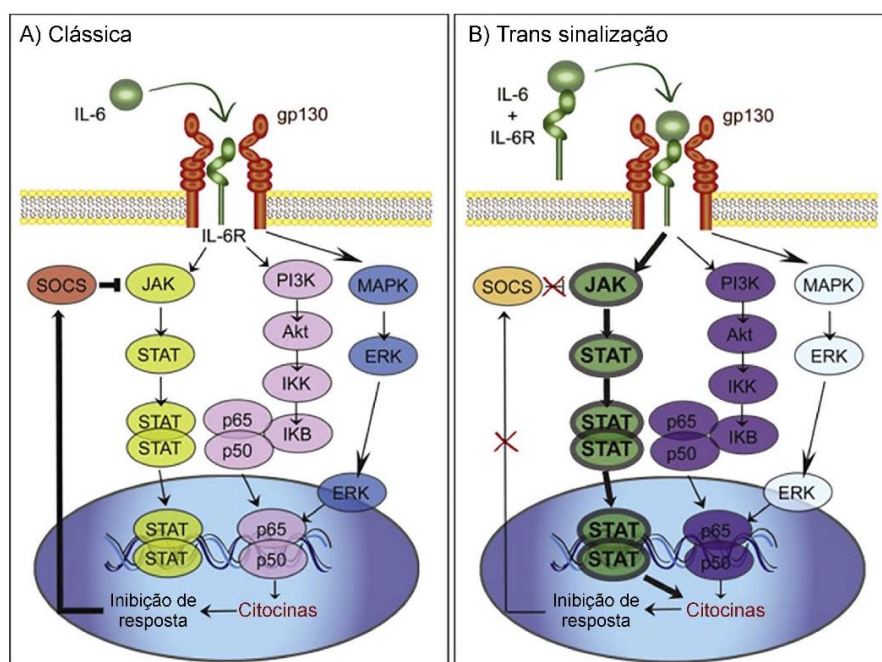


Fonte: Leite, *et al.* (2009).

• Interleucina 6

O gene da interleucina-6 (IL-6) está localizado no cromossomo 7p21-p24 e contém 5 éxons, possui estrutura terciária composta por 4 hélices e 3 sítios de ligação, formando um complexo de sinalização hexamérica. Sua biologia molecular é baseada em duas vias de sinalização: JAK/STAT e MAPK. A forma solúvel da IL-6R liga-se a IL-6, o complexo IL-6/sIL-6R também pode ligar e ativar gp130 do qual é encontrado na superfície de praticamente todas as células do corpo. Embora a IL-6R esteja restrita a algumas células, sua forma solúvel permite que células que não expressam IL-6R respondam à IL-6, denominado o mecanismo de trans sinalização (Toumpanakis; Vassilakopoulos, 2007). O término da sinalização da IL-6 é mediado por fosfatases e proteínas da família SOCS e PIAS. O equilíbrio entre a ativação da sinalização e supressão de sinal é que regula ação final da IL-6 (Naka, *et al.*, 2002). (Figura 3).

Figura 3: Perfis moleculares da IL-6 clássica (A) versus trans sinalização (B).



Fonte: Adaptado de Hodes, Ménard, Russo. (2016).

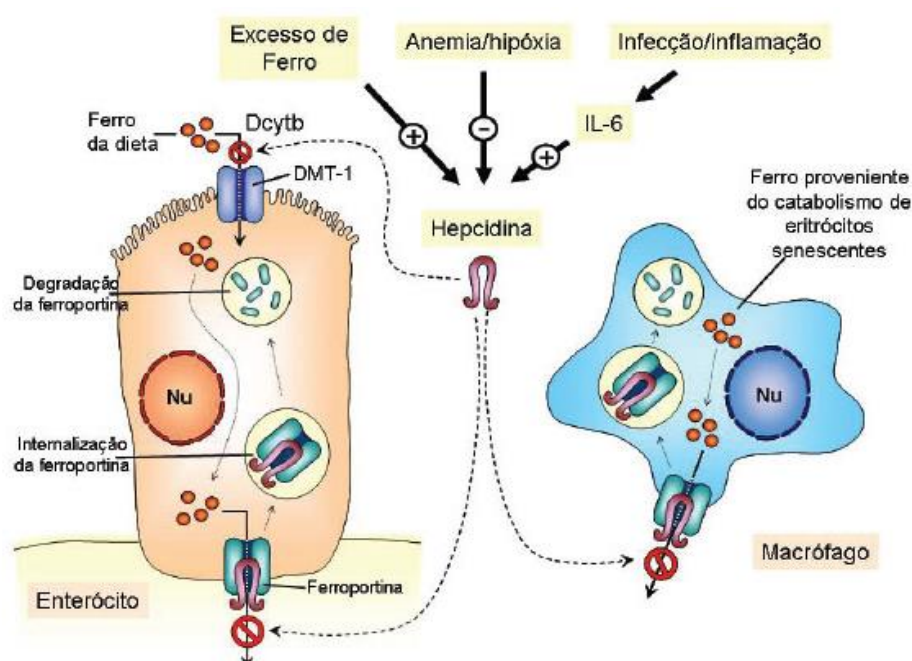
IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica que age como um sinalizador intercelular associado ao controle das respostas imunes; participam das reações da fase aguda; doenças autoimunes; fibrinogênese; regulação dos transportadores que controlam o nível sérico de ferro e zinco; agem na medula óssea onde atuam na maturação dos megacariócitos; diferenciação das células TCD4+ e, além de grande papel na inflamação crônica do qual interage com as células da imunidade adaptativa como: M1, células B e NK, havendo apoptose de neutrófilos, adipócitos necróticos e hipóxia adipocitária (Santos, *et al.*, 2021). Segundo Tavares e colaboradores (2024), a IL-6 é um dos principais protagonistas da inflamação crônica e, como citados em estudos recentes, o gene IL-6 e IL-6R, demonstraram polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) associados à obesidade (Tavares, *et al.*, 2024).

• Patogenia da Anemia da Inflamação

O aumento da concentração sérica da IL-6, devido ao processo inflamatório crônico, afeta diretamente a hepcidina, proteína presente principalmente nos hepatócitos, mas também nos macrófagos e adipócitos, cuja principal função é regular o metabolismo de ferro (Ruck, *et al.*, 2023). A hepcidina exerce sua função através da sua ligação com a ferroportina, proteína presente na membrana celular dos macrófagos, enterócitos e hepatócitos, e é o único local de saída de ferro das células

(Antunes; Canziani, 2016). Além de inibir a transcrição de transporte de metal divalente 1 (DMT-1) nos enterócitos (Agarwal e T.Prchal, 2009). (Figura 4).

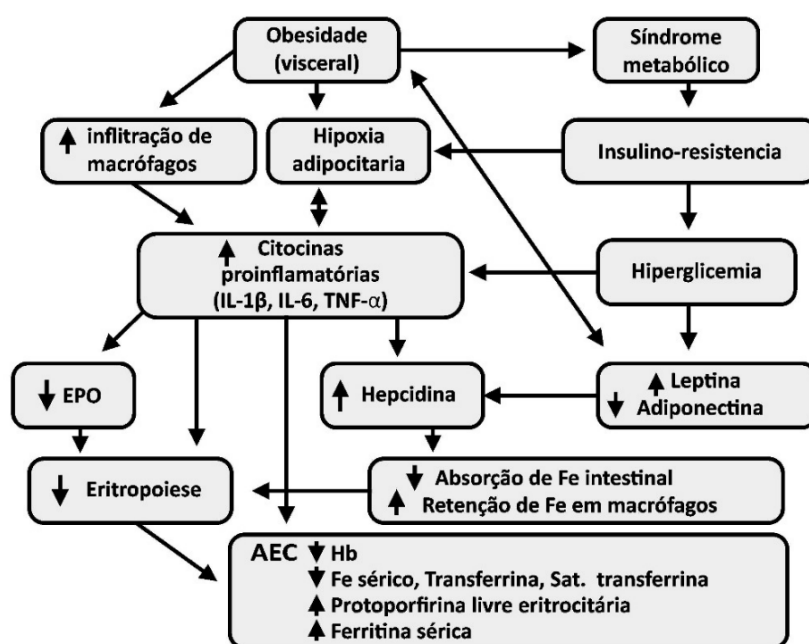
Figura 4: Ação da hepcidina no metabolismo de ferro



Fonte: Perez (2021-2022).

Na patogênese da anemia da inflamação, há o aumento da expressão da hepcidina, fazendo esta degradar a ferroportina, logo não havendo absorção de ferro pelo duodeno e nem a saída do ferro de dentro dos macrófagos, que afeta indiretamente a eritropoetina e a eritropoiese diminuindo-as, prejudicando diretamente a produção da série vermelha eritrocitária (R. de las Cuevas, *et al.*, 2021). Logo, as principais características da anemia da inflamação são: a sobrevida dos eritrócitos pode ser reduzida para 80 a 90 dias ao invés dos 120 dias normais, devido a fagocitose das hemácias; assim como há resposta medular ineficiente à hemólise induzida por mediadores de inflamação; diminuição da hemoglobina; diminuição do ferro sérico, diminuição da transferrina e saturação de transferrina, e o aumento da protoporfirina livre eritrocitária (Villarreal. H, *et al.*, 2013). (Figura 5).

Figura 5 : Patogênese da anemia associada à obesidade



Fonte: Adaptado de Villarroel.H, *et al.* (2013).

• Anemia da Inflamação e sua relação com a Obesidade

Anemia da inflamação é classificada como uma anemia leve à moderada devido ativação aguda ou crônica da resposta imune (Agarwal e T.Prchal, 2009). Possui caráter multifatorial, podendo ser causada por inflamação, infecção ou neoplasias, seu diagnóstico é principalmente por exclusão e é preciso suspeitar da doença base associando-a a avaliação de marcadores bioquímicos (Godoy, 2023a). É normalmente normocítica e normocrômica com hemoglobina entre 9 a 12g/dl, porém se ela se agravar, torna-se microcítica e hipocrômica. (Godoy, 2023b).

Esta anemia progride lentamente e pode apresentar sintomas menos intensos ou é assintomática, porém, se a anemia agravar em consequência da doença base, os sintomas se intensificam podendo levar até a morte. (Perez, 2021-2022). Os sintomas da anemia inflamatória são os mesmos de qualquer tipo de anemia e incluem: fadiga; cansaço; falta de ar; palidez; palpitações; dores de cabeça; perda de apetite; unhas e cabelos fracos; tonturas; desmaios e em casos mais graves, comprometimento do desempenho físico e mental. (NIDDK, 2018).

O diagnóstico pode ser dado através de exame hematológico denominado hemograma (Eritrograma), podendo ser de 3 ou 5 parâmetros o equipamento; contagem de reticulócitos; ferro sérico; ferritina sérica; transferrina sérica; capacidade

total de ligação do ferro a transferrina (TIBC); esfregaço sanguíneo periférico, pesquisa oculta de sangue nas fezes e outros (Sanar, 2023).

O excesso de tecido adiposo, principalmente na região abdominal, local com grande concentração de IL-6, está relacionado ao risco de várias doenças além da obesidade, como doença coronária, hipertensão arterial e sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemias, AVC e etc. (Silva, *et al.*, 2019). Uma das características da obesidade é o desenvolvimento de um quadro anêmico, denominado inflamação crônica de baixa intensidade, e essa associação eleva-se à medida que IMC aumenta (Romero e Zanesco, 2006).

Apesar dos estudos sobre o tema, é necessário o avanço de futuras pesquisas para que possamos compreender a complexa relação da anemia da inflamação com a obesidade, e a ação que a IL-6 tem sobre ambas, a fim de melhorar o diagnóstico e tratamento dos pacientes que são afetados por essas duas doenças multifatoriais.

O objetivo deste estudo é analisar o mecanismo de ação da IL-6, bem como sua interação no metabolismo humano, a fim de compreender sua importância e eficiência, associando a obesidade à anemia da inflamação.

2 JUSTIFICATIVA

Atualmente, existem 1,04 bilhões de indivíduos com obesidade e sobrepeso no mundo, dentre delas, 116. 930 milhões estão no Brasil, ocupando a 55ª posição no ranking mundial de obesidade, porém, de acordo com o Atlas Mundial da Obesidade 2024 até o ano de 2035, a taxa de crescimento anual de Índice de Massa Corporal (IMC) no Brasil, será de 1,9% em adultos e 1,8% em crianças, e se essa tendência continuar, de 2021 à 2030, 5,26 milhões de casos e 808,6 mil mortes por doenças não comunicáveis (NCDs) podem ocorrer devido ao excesso de peso (Nilson, *et al.*, 2022). As Américas e os mais ricos concentram a maior porcentagem de obesos, seguido do norte da África e o Oriente Médio. (Atlas Mundial da Obesidade, 2024).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 30% da população mundial, que equivale 2,460 bilhões pessoas, atualmente vivem com anemia, sendo a anemia da inflamação a segunda mais prevalente no mundo, entretanto pouco conhecida em relação a anemia ferropriva (Mello, *et al.*, 2020). A anemia também é considerada um

grande problema de saúde pública em todo mundo, porém ela varia de acordo com o país, idade, sexo, condição socioeconômica e anos vivido com incapacidade (Safiri, *et al.*, 2021a).

Apesar de sua natureza multifatorial, a deficiência de ferro devido à má alimentação continua a ser a principal causa de anemia em todas as regiões, portanto, as autoridades governamentais, devem dar mais atenção as intervenções nutricionais assim como as hemoglobinopatias, infecções, helmintos e as doenças crônicas (Safiri, *et al.*, 2021b).

Logo a importância do presente estudo, em compreender e analisar a IL-6 em sua interação com o metabolismo, seja sua função em caráter funcional, seja em caráter patológico, pois sua influência nas doenças inflamatórias, como a obesidade e a anemia da inflamação, causa grande impacto na saúde e qualidade de vida dos indivíduos tanto do Brasil quanto do mundo.

3 METODOLOGIA

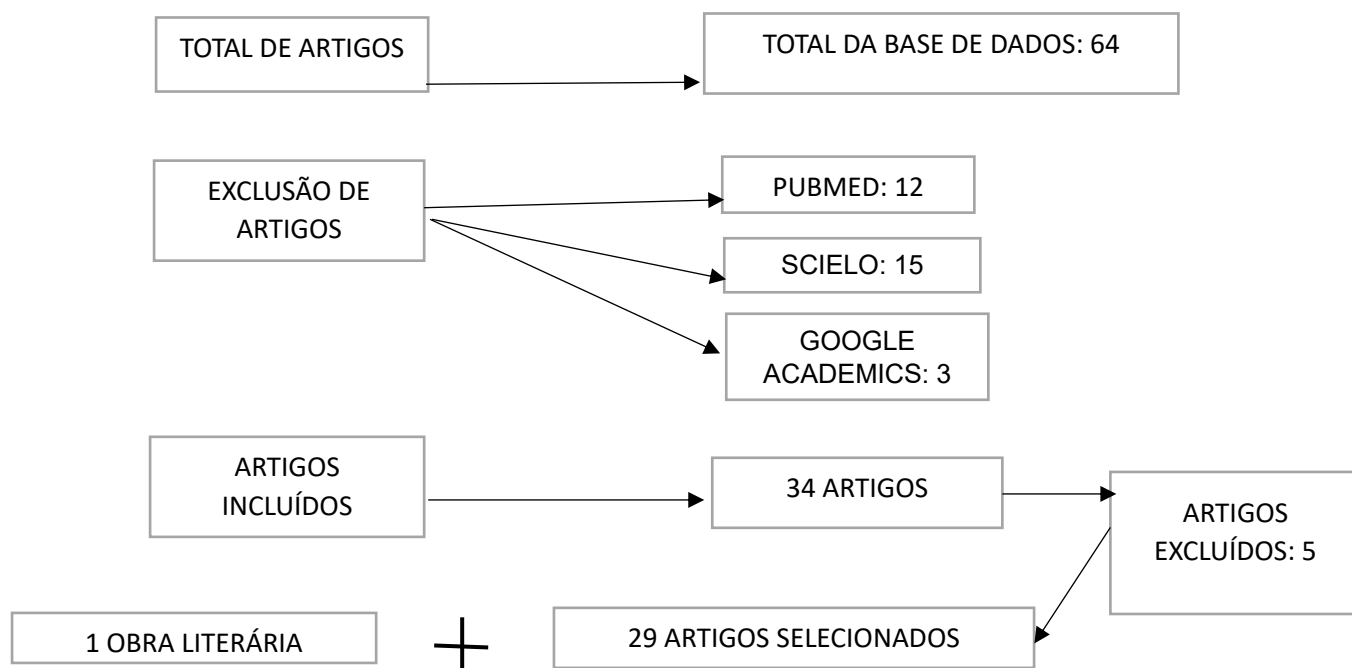
Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, do qual foi possível realizar uma ampla análise da literatura alvo ao tema do trabalho. Possui natureza básica, abordagem qualitativa e quantitativa, e seu objetivo é explicativo.

Para a realização do levantamento bibliográfico, foi idealizado os seguintes passos: a pergunta norteadora a fim de delimitar o tema; os critérios de inclusão e exclusão; as palavras-chave; as bases de dados para a pesquisa; o período dos artigos publicados; avaliação dos artigos encontrados, e enfim, a seleção dos artigos pertinentes ao tema.

Os critérios de inclusão utilizados foram de artigos da língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados após o ano de 2000, que mencionavam indivíduos que possuíam disfunções metabólicas decorrentes da obesidade que desencadearam anemia; que mencionavam citocinas pro-inflamatórias e o tecido adiposo. Já os critérios de exclusão utilizados foram artigos que foram publicados abaixo do ano 2000.

Logo, dos 64 artigos encontrados, através de uma análise ampla, e aplicando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 29 artigos e 1 obra literária conforme demonstrado no fluxograma abaixo.

Figura 6: Fluxograma metodológico



Fonte: Adaptado de Souza, *et al.* (2021).

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

Foram compilados neste estudo, com finalidade de resultado, dos 29 selecionados, informações de 6 artigos científicos, são eles (Tabela 1):

Tabela 1: Artigos utilizados na construção do resultado.

Artigo	Fonte
Presença de SNPs no gene da IL6 e IL6R e sua relação com a obesidade	Tavares, <i>et al.</i> , 2024
Alterações induzidas pelo exercício na massa de tecido adiposo visceral são reguladas pela sinalização de IL-6: um ensaio clínico randomizado	Wedell-Neergaard, <i>et al.</i> , 2019
Revisão do papel da interleucina-6 na obesidade e no exercício físico e Efeitos de diferentes intensidades de exercício sobre a concentração sérica de interleucinas	Arantes, <i>et al.</i> , 2022 Neves, <i>et al.</i> , 2014

Associação entre obesidade e deficiência de ferro (Revisão)	Alshwaiyat, <i>et al</i> , 2021
Efeito do exercício regular e da injeção de ferro no estado de ferro de ratos machos obesos anêmicos	Ahmed, <i>et al.</i> , 2020

Fonte: Carelli, C.O (2025).

• **SNPs na IL-6 e IL-6R relacionados a obesidade**

Os SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) podem ocorrer em qualquer parte do genoma humano, devido a mutação pontual de um único nucleotídeo, seja na guanina, citosina, adenina ou timina, e estas mutações podem ser encontradas em diversas doenças multifatoriais. Através de revisão literária por Tavares e Colaboradores (2024), verificaram-se a presença de SNPs no gene IL-6 e IL-6R que podem resultar em propensão à obesidade. (Tavares, *et al.*, 2024a). (Tabela 2).

Tabela 2: SNPs na IL-6 e IL-6R relacionados a obesidade.

Gene	SNPs	Fonte
IL-6	rs2069827	Pereira, 2019
	rs2069845	Tabassaum, <i>et al.</i> , 2012; Gupta, <i>et al.</i> , 2011
	rs2069849	Tabassaum, <i>et al.</i> , 2012
	rs1800797(A-596/G)	Bastiam, 2013; Orchioni, 2016; Norde, 2020
	rs1800795(G-174/C)	Tabassaum, <i>et al.</i> , 2012; Bastiam, 2013; Orchioni, 2016; Gupta, <i>et al.</i> , 2011; Norde, 2020
	rs1800796(G-572/C)	Barati e Colaboradores, 2019
IL-6R	rs7514452	Tabassaum, <i>et al.</i> , 2012
	rs10752641	Tabassaum, <i>et al.</i> , 2012
	rs2228145	Batiam, 2013; Ferreira e Colaboradores, 2013; Campos Perez-Bravo, 2012
	rs8192284(Asp358Ala)	Batiam, 2013; Ferreira e Colaboradores,2013; Campos Perez-Bravo, 2012

Fonte: Adaptado de Tavares, *et al.* (2024).

Entre os destacados do gene IL-6 como fatores de risco para a obesidade central, tamanho corporal, a mais encontrada e frequente como ponto de gatilho de alteração é a rs1800795 denominado G-174/C que realiza uma troca de guanina por citosina, aumentando os níveis plasmáticos da IL-6 ampliando resposta inflamatória aguda. (Tavares, *et al.* 2024b).

Já entre os genes da IL-6R como fatores de risco para a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica de perfil lipídico, o mais frequente é o

rs2228145/rs8192284 (Asp358Ala) onde ocorre a troca de aspartato por alanina, seguido da troca de citosina por adenina, responsável pelo aumento da IL6R solúvel em 34,6% a cada troca pelo alelo C, prolongando a duração da IL-6 em nível plasmático. Este processo está relacionado com o aumento de resistência à insulina e menor produção do GLUT-4, resultando na inflamação observada na obesidade. (Tavares, *et al.*, 2024c).

- **Relação da IL-6 com a obesidade e com o exercício físico**

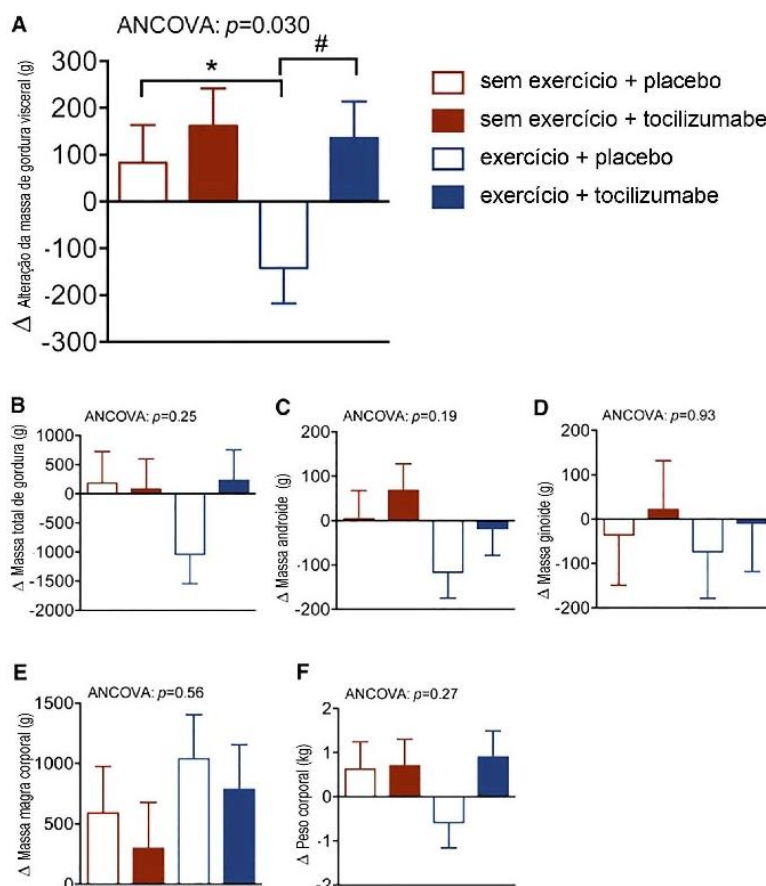
A IL-6 está relacionada com a regulação do metabolismo e em casos de indivíduos obesos com grande quantidade de tecido adiposo abdominal, associado ao baixo condicionamento físico, ela pode aumentar sua concentração sérica, causando inflamação de baixo grau (Wedell-Neergaard, *et al.*, 2019a). Por estar envolvida em diversas funções como lipólise, controle do metabolismo de glicose, angiogênese, regulação de processos inflamatórios e ação sob outras citocinas (Arantes, *et al.*, 2022a; Neves, *et al.*, 2014a), ela tem recebido atenção por diversos grupos de pesquisa. Como o exercício físico estimula a lipólise assim como também aumenta as concentrações plasmáticas de IL-6 (Wedell-Neergaard, *et al.*, 2019b), foram compilados neste estudo, informações de 5 artigos científicos, a fim de correlacionar os efeitos da IL-6 no exercício físico e no tecido adiposo visceral.

1. Exercício induzido por sinalização de IL-6 altera a massa do tecido adiposo visceral

Através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e grupos paralelos, entre o período de agosto de 2016 à abril de 2018, na Universidade de Copenhague, Dinamarca, durante 12 semanas de intervenção, 53 participantes, entre homens e mulheres adultos, com IMC ≥ 30 kg/m², completaram as triagens, a fim de aferir a interação que IL-6 tem com tecido adiposo visceral através de exercícios físicos. Eles foram divididos em 4 grupos: sem exercício + placebo; sem exercício + tocilizumabe (bloqueador do receptor da IL-6); exercício + placebo; exercício + tocilizumabe. A análise estatística foi realizada pelo teste ANCOVA (análise de covariância). (Wedell-Neergaard, *et al.*, 2019c).

Durante o processo as alterações na massa do tecido adiposo visceral foram diferentes entre os 4 grupos (Gráfico 1):

Gráfico 1: (A) alteração da massa de gordura visceral; (B) massa total de gordura; (C) massa de gordura androide; (D) massa de gordura ginoide; (E) massa corporal magra; (F) peso corporal em resposta a intervenção de 12 semanas.



Fonte: Adaptado de Wedell-Neergaard, *et al.* (2019).

Como demonstrado no Gráfico 1A, 12 semanas de exercício + placebo induziu uma diminuição na massa do tecido adiposo visceral em comparação aos outros grupos, havendo uma variação de $*p=0,047$ comparando sem exercício + placebo versus exercício + placebo e de $\#p=0,013$ exercício + placebo versus exercício + Tocilizumabe. Entretanto quando a sinalização da IL-6 foi bloqueada pelo tocilizumabe, a diminuição induzida pelo exercício no tecido adiposo visceral foi abolida. Já nos quesitos massa total de gordura (1B); massa androide (1C); massa ginoide (1D), notou-se que no grupo de exercício + placebo, houve redução significativa dos valores em relação aos outros três, enquanto que no quesito peso corporal em resposta às 12 semanas (1F), não houve redução significativa entre os parâmetros. Porém a massa magra (1E) permaneceu inalterada nos 4 grupos no período da intervenção. (Wedell-Neergaard, *et al.*, 2019d).

Logo é necessário a presença circulante da IL-6 no metabolismo durante o exercício físico, para que ela possa através de sua ação, reduzir a massa do tecido adiposo visceral que está presente em grande quantidade em indivíduos obesos.

2. Ação da IL-6 em exercícios físicos de intensidades diferentes

Em estudo de revisão realizado por Arantes e Colaboradores (2022), ao comparar os exercícios de intensidade moderada (<60% do VO₂ e/ou 60 a 70% da FC máxima) e de alta intensidade (60 a 84% do VO₂ máximo e/ou 70 a 89% da FC máxima), foi constatado que a IL-6 possui efeito imunomodulador em casos de exercício de intensidade moderada, pois este efeito benéfico é explicado em parte pela liberação, em quantidades ótimas, de IL-6, transcrita pelo miócito e liberada pelas fibras musculares como resultado de sua contração, e que tem uma ampla ação metabólica não apenas sob o tecido adiposo (lipólise), mas também sob o fígado (glicogenólise hepática). (Arantes, *et al.*, 2022b).

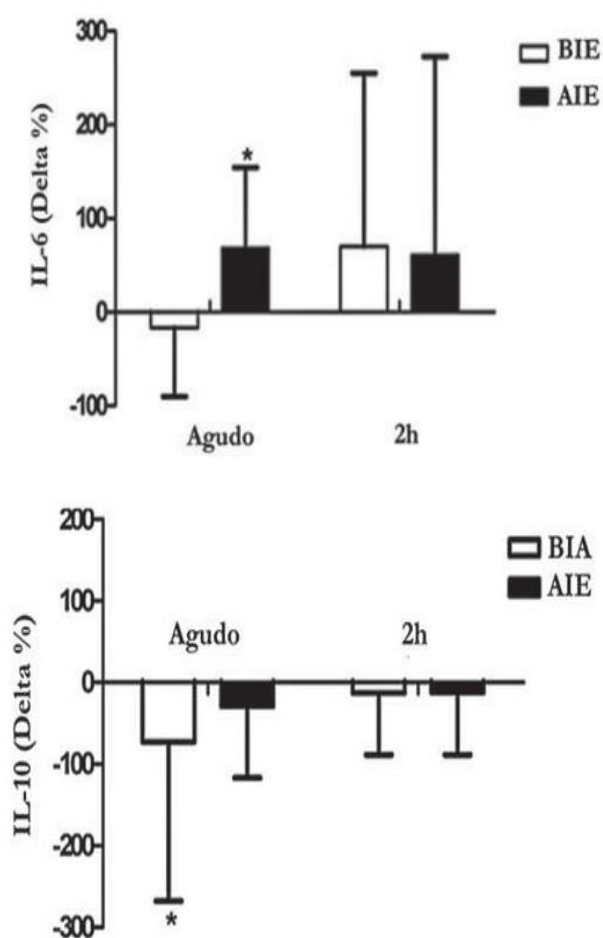
O efeito imunomodulador da IL-6 também promove proteção contra infecções causadas por microrganismos intracelulares, direcionando uma resposta imune a uma predominância de células Th1. Já nos exercícios de alta intensidade e armazenados continuamente por mais 1,5 horas, há uma aumento na suscetibilidade à infecções. Este padrão de resposta ocorre da mesma forma que o aumento de citocinas anti-inflamatórias, estimuladas por altos níveis de IL-6 plasmática, efetivada pela elevação nos níveis circulantes de IL-10, do receptor antagonista IL-1ra, do receptor solúvel do fator de necrose tumoral, com redução de fatores pró-inflamatórios (Neves, *et al.*, 2014b). Esse é o mecanismo indireto pelo qual uma IL-6 tem efeitos antiinflamatórios. (Arantes, *et al.*, 2022c).

Em estudo experimental realizado por Neves e Colaboradores (2014), em Pernambuco, Brasil, na Escola Superior de Educação Física em um grupo de 20 homens jovens fisicamente ativos de 18 a 25 anos, cujo objetivo foi verificar o efeito do exercício nos processos inflamatórios analisando a concentração sérica da IL-6 e IL-10, que foi realizado em intensidades diferentes: Sessão 1 - Baixa intensidade de exercício (BIE), os sujeitos exercitaram-se em esteira rolante em intensidade correspondente 40% VO₂pico. Sessão 2 - Alta intensidade de exercício (AIE), os sujeitos exercitaram-se em esteira rolante em intensidade correspondente a 80% VO₂ pico. A dosagem da IL-6 e IL-10 foram feitas em 3 momentos: antes, depois e 2 hrs

após os exercícios, pelo ELISA e foi repetida após um intervalo de 7 dias (Neves, *et al.*, 2014c).

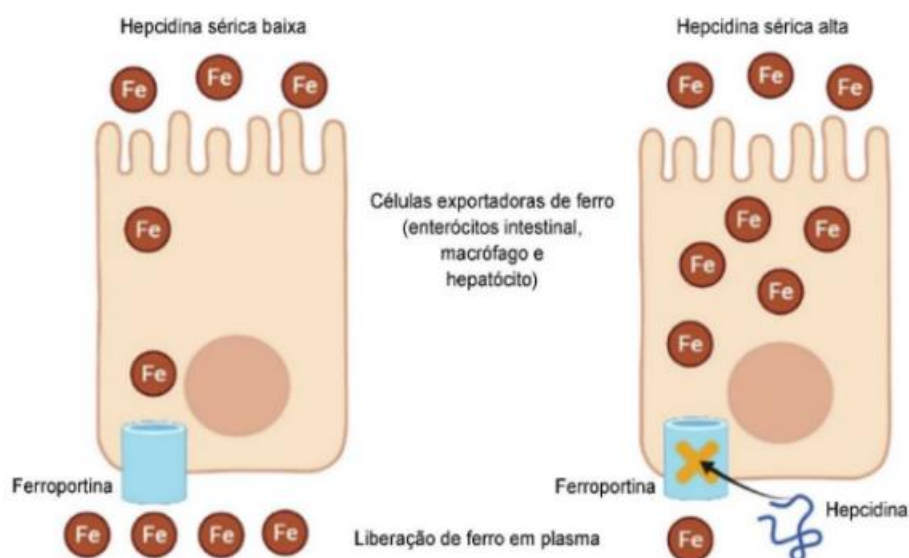
O principal achado é que uma única sessão de alta intensidade (AIE) é capaz de promover elevação aguda na concentração circulante de IL-6 sem alteração na IL-10 (Gráfico 2). O aumento da concentração circulante de IL-6, devido ao esforço intenso, causa dano nas fibras musculares, e libera grandes quantidades de IL-6, que por sua vez aumenta a síntese de hepcidina desregulando o metabolismo de ferro (Figura 7). Enquanto que o exercício de baixa intensidade (BIE) reduz os níveis de IL-10 imediatamente após o esforço e eleva a concentração de IL-6 após 2 horas do término do esforço (Gráfico 2). Neste caso, a IL-6 em seu efeito imunomodulador, reduz a síntese de hepcidina melhorando o metabolismo de ferro (Figura 7). (Arantes, *et al.*, 2022d; Neves, *et al.*, 2014d).

Gráfico 2: Variação da concentração sérica da IL-6 e IL-10 em resposta a diferentes intensidades de exercício físico.



Fonte: Neves, *et al.* (2014).

Figura 7: Fluxo de hepcidina na homeostase do ferro em diferentes intensidades de exercício físico. BIE - hepcidina baixa. AIE - hepcidina alta.



Fonte: Adaptado de Alswaiyat, *et al.* (2021).

Logo, o exercício físico de intensidade baixa a moderada é o ideal para que a IL-6 efetue a sua ação imunomoduladora e reduza os níveis séricos de hepcidina, auxiliando na regulação da absorção do ferro e da perda de gordura afim de controlar a inflamação presente nos indivíduos obesos e anêmicos. (Arantes, *et al.*, 2022e).

3. Efeito do exercício regular e da injeção de ferro no estado de ferro de ratos machos obesos anêmicos

Este estudo experimental visou avaliar o efeito da obesidade nos níveis de ferro e hepcidina, assim como efeito do exercício físico e/ou injeção de ferro no estado de ferro em ratos machos obesos anêmicos. (Ahmed, *et al.*, 2020a).

Foram utilizados 75 ratos machos albinos da raça Wister obtidos pela Faculdade de Ciências Sohag, Egito, idade 3-4 semanas, peso 130-150g, alojados em 5 grupos aleatórios de 15 em gaiolas metálicas em ciclo normal de luz e escuridão e temperatura ambiente. Os materiais usados no estudo foram Fe-III poli maltose (tratamento deficiência de ferro) e Kits Elisa de hepcidina. (Ahmed, *et al.*, 2020b). (Tabela 3).

Tabela 3: Grupo de ratos e tratamento aplicado

GI	Grupo controle. Alimentados com dieta controle de 25g e água. Após 12 sem. injetados intramuscular a cada 2 dias 0,9% NaCl na dose de 50ml/kg por 2 semanas
GII	Alimentados com dieta rica em gorduras e água. Após 12 sem. injetados (im) a cada 2 dias 0,9% NaCl na dose de 50ml/kg por 2 semanas
GIII	Alimentados com dieta rica em gorduras e água. Após 12 sem. injetados (im) a cada 2 dias ferro-III poli maltose na dose de 50ml/kg por 2 semanas
GIV	Alimentados com dieta rica em gorduras e água. Após 12 sem. exercícios regulares em esteira por 8 semanas
GV	Alimentados com dieta rica em gorduras e água. Após 12 sem. injetados (im) a cada 2 dias ferro-III poli maltose 50 ml/kg por 2 semanas e exercícios regulares em esteira por 8 semanas

Fonte: Adaptado de Ahmed, *et al.* (2020).

Os exercícios nas esteiras foram divididos em duas etapas: 1º: 1 a 4 semanas realizados nos cinco dias da semana durante 40 minutos, velocidade 2 m/min, e após 5 minutos de descanso, mais 30 minutos em velocidade 8 m/min. 2º: 5 a 8 semanas também realizados nos cinco dias da semana nas seguintes baterias: 60 min, velocidade 8 m/min; 40 minutos, velocidade 14 m/min e 10 minutos, velocidade 11 m/min. O intervalo entre cada bateria foi de 10 minutos. Após o experimento foi coletado amostra de sangue dos ratos a fim de realizar o teste bioquímico para análise do soro de ferro e hepcidina. A medição do peso corporal foi realizada depois de três meses de dieta rica em gordura e ao final do experimento. (Ahmed, *et al.*, 2020c).

A análise estatística entre os grupos foi realizada utilizando o teste ANOVA(análise de variância) e o teste t de Student (comparação de médias), com os dados expressos como média $\pm$ desvio padrão. O valor de $p < 5\%$ foi considerado significativo. Sigla: # significativo quando comparado com GI pelo teste t; * significativo quando comparado com GII pelo teste ANOVA. (Ahmed, *et al.*, 2020d). (Tabela 4).

Tabela 4: Média de peso corporal do início até o fim do experimento

Grupos	GI	GII	GIII	GIV	GV
Peso inc.	147.85 $\pm$ 9347	147.55 $\pm$ 8.929	147.75 $\pm$ 9.324	148.10 $\pm$ 8.416	148.25 $\pm$ 9.210
Após 3 m.	187.65 $\pm$ 9.178	314.3 $\pm$ 6.82#	315.10 $\pm$ 6.96#	314.85 $\pm$ 7.27#	314.50 $\pm$ 7.186#
Peso final	223.95 $\pm$ 5.633	542.75 $\pm$ 18.761#	528.55 $\pm$ 13.953#	247.45 $\pm$ 10.475*	261.50 $\pm$ 8.859*

Fonte: Adaptado de Ahmad, *et al.* (2020).

Como demonstrado na tabela 4, após 3 meses de exercício, houve uma redução no peso corporal do GIV em comparação ao GII ($p < 0,05$). A medição do peso

corporal do GV ao final do estudo, mostrou que o exercício combinado com a injeção de ferro, tiveram uma redução no peso corporal quando comparados ao GII ($p < 0,05$). A injeção intramuscular de ferro em ratos do GIII, resultou em uma alteração não significativa no peso corporal quando comparado com GII. (Ahmed, *et al.*, 2020e).

Tabela 5: Média do nível sérico de ferro e hepcidina no final do experimento

Parâmetro	GI	GII	GIII	GIV	GV
Ferro ($\mu\text{g/dl}$)	240.45 $\pm$ 21.8 33	147.95 $\pm$ 21.368 #	289.35 $\pm$ 14.195 *	289.45 $\pm$ 22.385 *	308.65 $\pm$ 15.253 *
Hepcidina (mg/dl)	70.40 $\pm$ 5.471	142.25 $\pm$ 6.695#	140.60 $\pm$ 7.287#	75.05 $\pm$ 6.863*	76.95 $\pm$ 6.151*

Fonte: Adaptado de Ahmed, *et al.* (2020).

Já na tabela 5, os resultados deste estudo demonstraram que exercício e a combinação do exercício e a injeção de ferro, causaram um aumento no nível sérico de ferro. A análise da ANOVA e do teste post hoc (análise realizada após o teste principal) para o GII, GIII, GIV e GV, mostraram que houve um nível estatisticamente significativo de ferro sérico elevado em GIII e GIV, e com nível de ferro sérico ainda mais elevado no em GV. Houve uma correlação negativa entre o ferro sérico e o peso corporal ($r = -0,477$). (Ahmed, *et al.*, 2020f).

Em relação a hepcidina, os resultados demonstraram que o exercício e a combinação do exercício e a injeção do ferro, causaram uma redução no nível de hepcidina. A análise da ANOVA e do teste post hoc realizados para GII, GIII, GIV e GV, mostraram que houve um nível baixo e significativo de hepcidina sérica em GIV e GV quando comparados aos ratos do GII. Houve uma correlação positiva entre a hepcidina sérica e o peso corporal ($r = 0,981$), e uma correlação negativa entre o ferro sérico e a hepcidina sérica ($r = -0,465$). (Ahmed, *et al.*, 2020g).

Logo estes resultados confirmam que o exercício físico regular ao longo prazo de intensidade moderada, reduziu o IMC e melhorou o estado inflamatório, particularmente na IL-6, causando a redução da hepcidina. Em contraste, o exercício de alta intensidade foi associado a níveis elevados de IL-6 e hepcidina. O aumento do ferro sérico foi consequência da perda de peso e da redução dos níveis de hepcidina, já que os resultados constataram que a injeção de ferro não afetou a síntese sistêmica de hepcidina, uma vez que o nível elevado de hepcidina em indivíduos obesos, impede

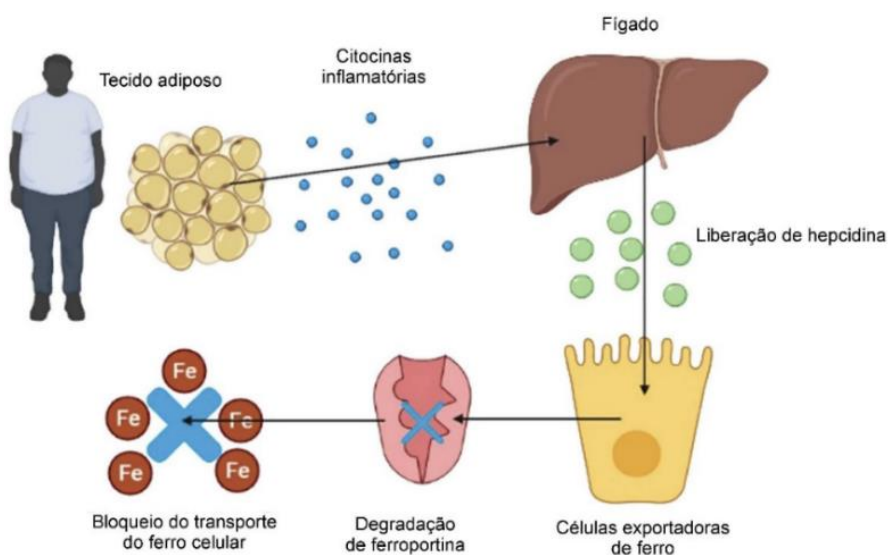
que o ferro injetado seja absorvido adequadamente pelo organismo. (Ahmed, *et al.*, 2020h).

4. Efeito da perda de peso no metabolismo de ferro

Este artigo de revisão demonstra a associação entre a obesidade e a deficiência de ferro devido ao aumento dos níveis de hepcidina mediados pela inflamação crônica. (Alshwaiyat, *et al.*, 2021a).

Através de evidências focadas em mulheres obesas e/ou sobrepeso em idade fértil, de 20 à 49 anos, do Kenya, Nigéria, Egito, Turquia, Peru, México e Colômbia, entre janeiro 2015 à janeiro 2021, foi constatado que os níveis séricos de hepcidina e IL-6 são mais elevados nelas do que em mulheres de peso normal, e quanto maior IMC mais elevado são sua expressão. Isto se deve ao fato de que em um ambiente inflamatório como a obesidade, e devido ao aumento da IL-6 circulante, o fígado é estimulado a sintetizar maior quantidade de hepcidina, que ao degradar a ferroportina, bloqueia absorção e o transporte de ferro, gerando assim um estado anêmico. (Alshwaiyat, *et al.*, 2021b). (Figura 8).

Figura 8: O papel da inflamação de baixo grau na homeostase do ferro.



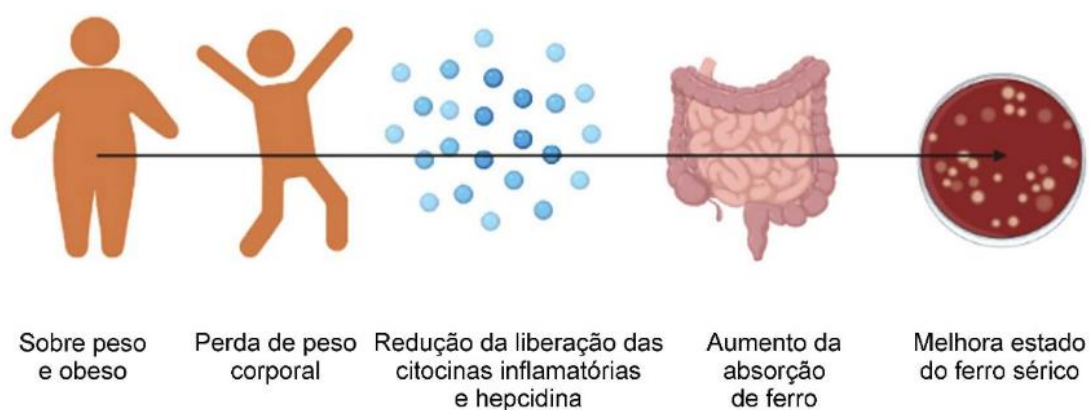
Fonte: Adaptado de Alshwaiyat, *et al.* (2021).

Um dos modos tradicionais de tratar deficiência de ferro é através de suplementação de ferro, porém, diversos estudos notaram que a suplementação é significativamente menor em indivíduos obeso e/ou sobrepeso em comparação

aqueles com peso normal. Logo, deduziram que a perda de peso através de exercício físico e dieta com restrição energética, poderia melhorar a hipoferrimia relacionada à obesidade e ajudar a retificar a homeostase do ferro (Alshwaiyat, *et al.*, 2021c).

Ao analisarem as alterações nas mulheres que participaram da intervenção, foi constatado que a redução do tecido adiposo associado as alterações da IL-6, diminuiu a liberação da hepcidina, melhorando assim a absorção do ferro. Logo este resultado confirma que a perda de peso ajuda a melhorar os parâmetros de ferro no sangue devido ao seu efeito positivo na inflamação crônica de baixo grau. (Alshwaiyat, *et al.*, 2021d). (Figura 9).

Figura 9: Efeito da perda de peso corporal no estado do ferro



Fonte: Adaptado de Alshwaiyat, *et al.* (2021).

5 CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial que devido ao seu estado de inflamação constante, as citocinas pró-inflamatórias presentes no organismo, aumentam sua expressão gênica, podendo acarretar diversos problemas metabólicos. Por isso a ênfase da presente pesquisa na IL-6, pois seu aumento de expressão, seja genético ou por consequência de estilo de vida, perpetua o estado de inflamação crônica presente na obesidade e afeta a hepcidina, que ao desregular a absorção do ferro e a diminuir a eritropoiese, dá origem à anemia da inflamação.

Devido a necessidade de controlar o estado de inflamação crônica, uma das estratégias a serem aplicadas, pode ser através de pesquisas focadas na IL-6, pois como essa revisão demonstrou, dependendo do estímulo, quantidade e local de liberação, a IL-6 pode possuir ação pró-inflamatória ou anti-inflamatória. Portanto, o exercício físico regular de intensidade moderada é uma ferramenta ideal como tratamento não medicamentoso e eficaz para a obesidade e anemia, pois modula diretamente as doenças inflamatórias.

Conclui-se que através dos resultados compilados nesse estudo e do constante aperfeiçoamento da medicina de precisão, a comunidade científica, profissionais de saúde e acadêmicos, possam aprimorar os estudos na IL-6, a fim de descobrir e inovar em novos tratamentos para as doenças inflamatórias crônicas que acometem bilhões de pessoas ao redor do mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A.F.Nilson, *et al.* (2022). **The projected burden of non-communicable diseases attributable to overweight in Brazil from 2021-2030.** *Nature Scientific reports*, 12:22483.
2. A.V. Hoffbrand; P.A.H. Moss. (2018). **Fundamentos da Hematologia de Hoffbrand, 7ª edição.** Editora Artmed.
3. Agarwal, N.; T.Prchal. (2009). **Anemia of Chronic Disease (Anemia of Inflammation).** *Acta Haematol*, 122:103-108.
4. Ahmed, *et al.* (2020). **Effect of regular Exercise and iron injection on iron status of anemic obese male rats.** *Sohag Medical Journal*, Vol.24, N°1, Jan.
5. Alshwaiyat, *et al.* (2021). **Association between obesity and iron deficiency (Review).** *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22: 1268.
6. Arantes, B. O *et al.* (2022). **Revisão do papel da interleucina-6 na obesidade e no exercício físico.** *Brasília Med*, v.59, 1-8.
7. Desallais, *et al.* (2016). **Immunization against na IL-6 peptide induces anti-IL-6 antibodies and modulates the Delayed-Type Hypersensitivity reaction in cynomolgus monkeys.** *Scientific Reports*, 6:19549
8. Figueredo, M.S.(2010). **Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional do ferro.** *Rev.Bras.Hematol.Hemoter.*, 32(Supl.2):18-21.
9. Fonseca-Alaniz, *et al.* (2006). **O Tecido Adiposo como centro regulador do Metabolismo.** *Arq Bras Endocrinal Metab*, vol.50, n.2, Abril. Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
10. Ganz, T.(2006). **Molecular Pathogenesis of Anemia of Chronic Disease.** *Pediatr Blood Cancer*, 46: 554- 557.
11. Godoy, J.C. (2023). **Anemia da Doença Crônica.** Artigo de conclusão de curso de pós-graduação “*lato sensu*” em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP.
12. Hodes, G.E; Ménard, C.; Russo, S.J. (2016). **Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment.** *Neurobiology of Stress*, 4: 15-22.
13. Lima, F.B. (2008). **Tecido Adiposo: Uma Breve Perspectiva Histórica e o Momento Atual.** *Arq Bras Endocrinal Metab*. 52/6. Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédica, Universidade de São Paulo.
14. Neves, *et al.* (2014). **Efeitos de diferentes intensidades de exercício sobre a concentração sérica de interleucinas.** *Rev. Bras. Educ. Fís. Esporte*, São Paulo Out-Dez; 28(4): 545-52.
15. NIDDK. (2018). **Anemia da Inflamação ou Doença Crônica.** *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. Disponível em <https://www.niddk.nih.gov/health-information/blood-diseases/anemia-inflammation-chronic-disease> . Acesso em 15 de maio de 2025.

16. Nunes. R. (2021). **A gênese da obesidade e a nutrição de precisão**. Universidade Juiz de Fora – UFJF, MG.
17. Peres, B.S. (2021-2022). **Anemia da Doença Crônica**. Curso de Pós Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia, de São José do Rio Preto/SP, 21º turma 2021-2022.
18. Queiroz, *et al.* (2009). **Controle da adipogênese por ácidos graxos**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 53/5. Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
19. R. de las Cuevas Allende, *et al.* (2021). **Anemia de las enfermedades crónicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento**. *Med Clin (Barc)*; 156(5):235-242
20. Redação Sanar. (2023). **Resumo sobre anemia: classificação, tratamentos e mais**. *Site Sanarmed*. Disponível em <https://sanarmed.com/anemias-definicao-epidemiologia-quadro-clinico-fisiopatologia-tratamento/> . Acesso em 26 de novembro de 2024.
21. Ruck, L.; Wiegand, S.; Kuhnen, P. (2023). **Relevance and consequence of chronic inflammation for obesity development**. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 10:16
22. Safiri, *et al.* (2021). **Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019**. *J Hematol Oncol*, 14:185.
23. Santos, *et al.* (2021). **Interleukin 6 as the most intriguing cytokine in modulating immunometabolism**. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol.10, issue 9, 135-154.
24. Schmidt, L.; Binotto, R.F. (2015). **Obesidade e sua relação com a Homeostase de Ferro no organismo: importância da Hepcidina**. *Revista da Enfermagem*, FW, v.11, nº11, pg,40-53.
25. Souza, E.F.G; Reis, B.G.S; Brito, A.N.M. (2021). **O papel do adipócito na inflamação e no metabolismo obeso**. *Research, Society and Development*, v.10,n.9, e458110918191.
26. Tavares, *et al.* (2024). **Presença de SNPs no gene IL6 e IL6R e sua relação com a obesidade**. *Research, Society and Development*, v.13,n.5, e1413545721.
27. Toumpanakis, D.; Vassilakopoulos, T. (2007). **Molecular Mechanisms of action of Interleukin-6 (IL-6)**. *PNEUMON*, Number 2, Vol.20, April.
28. Villarroel.H; Arredondo.O; Olivares.G. (2013). **Anemia de las enfermedades crónicas asociada a obesidade: papel de la hepcidina como mediador central**. *Rev Med Chile*, 141:887-894.
29. Wedell-Neergaard, *et al.* (2019). **Exercise-Induced changes in visceral Adipose Tissue Mass are regulated by IL-6 signaling: A Randomized Controlled Trial**. *Cell Metabolism* 29, 844-855, April 2.
30. WOF. (2024). **Obesity Atlas**. *World Obesity Federation*. Disponível em <https://data.world.obesity.org/publications/?cat=22> . [WOF-Obesity-Atlas-v7.pdf](#) | Acesso em 2 de setembro de 2024.

