REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

AVALIAÇÃO DO PAPEL DA IL-6 E HEPCIDINA NA ANEMIA CRÔNICA EM PACIENTES COM COVID-19

EVALUATION OF THE ROLE OF IL-6 AND HEPCIDIN IN CHRONIC ANEMIA IN PATIENTS WITH COVID-19

Ciências Biológicas • 18/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794739428

Natasha Mara Carolynne Leal Gomes
Maria Clara Nazaré de Andrade
Gabriel de Oliveira Rezende

RESUMO

Na COVID-19, a anemia crônica tem sido frequentemente identificada e relacionada à intensa resposta inflamatória provocada pelo coronavírus, onde sintomas inflamatórios persistem por períodos prolongados. Nesse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar o papel do eixo Interleucina-6/hepcidina no desenvolvimento da anemia da inflamação em pacientes com COVID-19, considerando seus impactos sobre marcadores inflamatórios e metabolismo do ferro. Trata-se, de uma revisão de literatura com procedimento descritivo-qualitativo baseada em artigos publicados entre os anos de 2021 e 2026, nos idiomas português e inglês, abordando temas como anemia da inflamação, coronavírus e tempestade de citocinas. Foram excluídos artigos fora do período estipulado, exceto aqueles para contextualização da COVID-19 ou dados desatualizados. As obras analisadas evidenciam que o aumento da Interleucina-6 estimula produção de hepcidina, promovendo a internalização da ferroportina, que reduz absorção intestinal e a liberação de ferro pelos macrófagos, ocorrendo menor disponibilidade desse mineral para síntese de hemoglobina e formação de eritrócitos. Além disso, hepcidina e ferritina elevadas, associadas à redução do ferro sérico, podem auxiliar na avaliação das alterações do metabolismo do ferro durante a infecção, sendo então, biomarcadores da inflamação associada ao COVID-19. Entretanto, a escassez de estudos recentes que relacionam esses mecanismos ao coronavírus, especialmente no Brasil, e a dificuldade de encontrar publicações sobre a via JAK/STAT limitaram o aprofundamento da discussão. Assim, pesquisas futuras poderão investigar a interação entre IL-6 e hepcidina, ampliando a compreensão da anemia da inflamação e avaliando a possível utilidade desses marcadores no acompanhamento clínico e prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Citocinas; SARS-COV-2; Interleucina-6; Inflamação.

ABSTRACT

In COVID-19, chronic anemia has been frequently identified and linked to the intense inflammatory response caused by the coronavirus, where inflammatory symptoms persist for prolonged periods. In this context, the present study aims to analyze the role of the Interleukin-6/hepcidin axis in the development of inflammatory anemia in patients with COVID-19, considering its impacts on inflammatory markers and iron metabolism. This is a descriptive-qualitative literature review based on articles published between 2021 and 2026, in Portuguese and English, addressing topics such as anemia of inflammation, coronavirus, and cytokine storm. Articles outside the stipulated period were excluded, except those contextualizing COVID-19 or those with outdated data. The analyzed works show that increased Interleukin-6 stimulates hepcidin production, promoting ferroportin internalization, which reduces intestinal absorption and iron release by macrophages, resulting in less availability of this mineral for hemoglobin synthesis and erythrocyte formation. Furthermore, elevated hepcidin and ferritin levels, associated with reduced serum iron, may aid in assessing alterations in iron metabolism during infection, thus acting as biomarkers of inflammation associated with COVID-19. However, the scarcity of recent studies linking these mechanisms to the coronavirus, especially in Brazil, and the difficulty in finding publications on the JAK/STAT pathway have limited the depth of the discussion. Therefore, future research could investigate the interaction between IL-6 and hepcidin, expanding the understanding of anemia of inflammation and evaluating the potential usefulness of these markers in the clinical monitoring and prognosis of patients.

Keywords: Cytokines; SARS-COV-2; Interleukin-6; Inflammation.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, foi inicialmente descrita como uma infecção respiratória aguda semelhante a pneumonia viral, contudo rapidamente passou a ser reconhecida como uma enfermidade sistêmica capaz de desencadear alterações imunológicas, inflamatórias e hematológicas como anemias, além da possibilidade do paciente não apresentar sintomas da doença (assintomático), dificultando seu diagnóstico precoce (Zhou et al., 2020; Huang et al., 2020). No contexto da COVID-19, a anemia de doença crônica tem sido frequentemente observada e associada à resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela infecção por coronavírus, principalmente no chamado “Pós Covid”, onde se aprimoram sintomas inflamatórios persistentes (Bergamaschi et al., 2021; Oliveira et al., 2022).

De acordo com Mehta et al. (2020), Bellmann-Weiler et al. (2020) e Del Valle et al. (2020), entre as características dos casos graves da Covid está a “tempestade de citocinas”, um estado hiper inflamatório caracterizado pela produção aumentada de mediadores pró inflamatórios como IL-6, IL-1β e TNF-α (fator de necrose tumoral alfa), que contribuem para dano tecidual, disfunção orgânica, hiperpermeabilidade vascular e agravamento do quadro clínico dos pacientes, causando internações hospitalares mais longas, especialmente entre indivíduos de idade mais avançada ou com doenças pré existentes.

Como consequência dessa resposta inflamatória persistente, o corpo desenvolve um processo chamado anemia da inflamação (também chamado de anemia crônica ou anemia inflamatória), considerada a forma mais comum de anemia entre pacientes hospitalizados e a

segunda forma mais comum de anemia no mundo (Abu-Ismail et al., 2023). Nessa anemia os macrófagos realizam a liberação de citocinas como interleucina-6 (IL-6), bloqueando a liberação de ferro e reduzindo a resposta à eritropoetina. Isso afeta consequentemente a produção de células na medula óssea, porque a IL-6 estimula a produção de hepcidina, um peptídeo produzido pelo fígado que atua como principal regulador da homeostase do ferro, comprometendo todo o metabolismo do eritrócito (Santos; Simonato, 2025; Yamaga et al., 2025).

Além disso, a estimulação aumentada da hepcidina regula negativamente a disponibilidade de ferro, causando a supressão da eritropoiese, diminuição da eritropoietina, redução da sobrevida dos eritrócitos, aumento da ferritina e diminuição da transferrina, fatores que, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento e agravamento do quadro anêmico em pacientes com COVID-19. Em estados mais graves, pode levar à morte pelas altas concentrações de citocinas no organismo e falência múltipla de órgãos (Conde Díez et al., 2024, Taneri et al., 2020).

Dessa forma, a presença da anemia inflamatória em pacientes com coronavírus se mostra complexo, pois pode intensificar a hipóxia e contribuir para a piora do prognóstico clínico, demonstrando a importância da investigação de seus mecanismos e do acompanhamento adequado durante a infecção para aprimoramento das estratégias diagnósticas.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Analisar o papel do eixo IL-6/hepcidina no desenvolvimento da anemia da inflamação em pacientes com COVID-19, considerando seus efeitos sobre o metabolismo do ferro.

2.2. Específicos

- Analisar marcadores inflamatórios associados à infecção por COVID-19.
- Explicar o mecanismo pelo qual a interleucina-6 (IL-6) ativa a produção de hepcidina.
- Investigar o papel da interleucina-6 no desenvolvimento da anemia inflamação.
- Determinar como a ativação da hepcidina altera a disponibilidade de ferro.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Trata-se de estudo de revisão crítica da literatura, com procedimento descritivo e qualitativo, utilizando como fonte de dados a bibliografia sobre avaliação da anemia crônica em pacientes com COVID-19.

3.2. Bases de Dados Consultadas

O estudo foi realizado por meio da pesquisa em bancos de dados como PUBMED, SCIELO (Scientific Eletronic Libray Online), LILACS, PERIÓDICOS CAPES e MEDLINE.

3.3. Fontes Bibliográficas

Foram utilizados artigos científicos, livros e manuais. Para a pesquisa dos artigos, foram usados:

Descritores em português: Covid 19, Interleucina-6, Receptor de Interleucina-6, Anemia Crônica, Síndrome da Liberação de Citocina, Anemia Inflamatória, Tempestade de Citocinas.

Descritores em inglês: Covid-19, Interleukin-6 Receptors, Interleukin 6, Inflammatory Anemia, Cytokine Storm.

Booleanos: AND, NOT e OR.

3.4. Critérios de Inclusão

Para cumprimento desta pesquisa foram selecionados literaturas e artigos em língua inglesa e portuguesa publicados no período de 2021 a 2026, que oferecessem informações sobre pós-covid, tempestade de citocinas e anemia crônica envolvendo hepcidina e interleucina-6, sendo assim excluídos todos os dados com menos de 5 anos de publicação e que não proporcionaram dados relevantes com relação à temática, como anemia macrocítica, anemia hemolítica. Salvo aqueles com informações importantes que não foram atualizadas, como os de contextualização do coronavírus e sobre a via JAK/STAT3.

3.5. Coleta de Dados

Foram realizadas nos meses de fevereiro a outubro de 2026 através de levantamento de obras literárias já publicadas, principalmente

artigos científicos, destacando a ideologia dos mesmos e valores que serão levados em conta para construção do argumento.

3.6. Análise de Dados

Após a etapa de identificação das fontes, foi necessário analisar o material a ser descrito neste artigo, ocasionando uma seleção de ideias autorais, como também, observando e destacando o material necessário, permitindo a comparação entre os autores, identificação de pontos em comum, divergências e lacunas no conhecimento, a fim de compor uma discussão crítica e fundamentada.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Contextualização e Fisiopatologia da Resposta Inflamatória na COVID-19 Aguda e Crítica

O Pós-Covid, também chamado de covid longa, está associada a diversas reações no sistema imunológico, dentre eles, uma inflamação persistente que Santos et al. (2026) descreve como sintomas da fase aguda que se elevam quando associados à hospitalização e piora do quadro clínico. Nos quadros moderados a graves, a falha dos mecanismos de contenção da replicação viral na mucosa pulmonar resulta em um alto recrutamento de monócitos, macrófagos e neutrófilos, originando um estado hiperinflamatório sistêmico amplamente reconhecido na literatura científica como a tempestade de citocinas (cytokine storm syndrome) ou síndrome de liberação de citocinas (Del Valle et al., 2020; Huang et al., 2020; Mehta et al., 2020).

Essa reação inflamatória desregulada é caracterizada pelo disparo sustentado e sinérgico de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais

se destacam a Interleucina-6 (IL-6), o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α), a Interleucina-1 Beta (IL-1β), o Interferon-Gama (IFN-γ) e a Interleucina-2 (IL-2) (Albuquerque et al., 2021; Leal et al., 2024). Estudos conduzidos durante a fase emergencial da pandemia estabeleceram que a magnitude da elevação sérica desses mediadores correlaciona-se com a gravidade clínica, a progressão para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), a necessidade de ventilação mecânica invasiva e o risco de óbito hospitalar (Zhou et al., 2020; Del Valle et al., 2020).

No centro dessa cascata hiperinflamatória, a IL-6 sobressai-se como a citocina cardinal e o principal motor indutor das alterações metabólicas de fase aguda. Produzida ativamente por macrófagos alveolares, células endoteliais e monócitos ativados, a IL-6 atua no parênquima hepático alterando o perfil de síntese proteica dos hepatócitos. Esse fenômeno promove o aumento substancial dos reagentes de fase aguda positivos, tais como a Proteína C-Reativa (PCR), o fibrinogênio, a ferritina e o hormônio hepcidina, em detrimento das proteínas de fase aguda negativas, como a albumina e a transferrina (Suriawinata; Mehta, 2023; Vogt et al., 2021).

No contexto da COVID-19, alterações no metabolismo do ferro têm sido associadas à gravidade da doença. Uma metanálise realizada por Peng et al. (2022), envolvendo 477 pacientes com coronavírus, demonstrou que indivíduos com formas graves apresentavam níveis mais elevados de hepcidina e ferritina, além de menores concentrações de ferro sérico, quando comparados aos pacientes com formas não graves. Esses resultados sugerem que a desregulação do metabolismo do ferro pode estar relacionada à resposta inflamatória e à evolução clínica da doença (Meneghetti et al., 2026).

Adicionalmente, Oliveira et al. (2025) destaca que as respostas inflamatórias podem ser seguidas por um estado de imunossupressão, comprometendo a capacidade do organismo de combater adequadamente o SARS-CoV-2. Entretanto, a associação entre essas alterações e a evolução clínica não deve ser interpretada isoladamente, uma vez que diferentes mecanismos inflamatórios, metabólicos e hematológicos podem atuar simultaneamente durante a COVID-19 (Peng et al., 2022).

4.2. Fisiologia do Metabolismo do Ferro

O ferro é um oligoelemento essencial para a vida humana, atuando como cofator central no grupo heme da hemoglobina para o transporte de oxigênio, na mioglobina muscular e nas enzimas da cadeia respiratória mitocondrial (Vogt et al., 2021). Contudo, devido à capacidade do ferro sérico de catalisar a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) altamente nocivas via reação de Fenton, o organismo humano desenvolveu um sistema de regulação homeostática extremamente rigoroso (Suriawinata; Mehta, 2023).

No organismo de um adulto saudável, a maior parte do ferro corporal encontra-se associada à hemoglobina dos eritrócitos, enquanto o restante permanece armazenado em macrófagos e hepatócitos ou integrando mioglobina e enzimas metabólicas (Vogt et al., 2021; Peres, 2021-2022). Como o organismo não dispõe de uma via de excreção fisiológica ativa para o ferro, sendo as perdas limitadas à descamação celular epitelial e a sangramentos (cerca de 1 a 2 mg/dia), a manutenção da homeostase depende do equilíbrio entre a absorção entérica e a reciclagem dos estoques internos (Vogt et al., 2021; Canny et al., 2023).

Diariamente, a eritropoese medular demanda entre 20 e 25 mg de ferro para a síntese de hemoglobina em novas hemácias (Vogt et al., 2021). Como a absorção duodenal diária de ferro da dieta fornece apenas 1 a 2 mg, a maior parte do ferro necessário para a produção eritroide provém da reciclagem contínua de eritrócitos senescentes realizada pelos macrófagos do sistema fagocítico mononuclear, situados no baço, no fígado e na medula óssea (Vogt et al., 2021; Conde Díez et al., 2024).

Os macrófagos fagocitam as hemácias ao final de sua vida útil (cerca de 120 dias), degradam a hemoglobina no fagolissomo e liberam o ferro do grupo heme no citosol por meio de degradação da enzima heme oxigenase-1 (HO-1). Em seguida, esse ferro intracelular pode ser armazenado temporariamente na cavidade proteica da ferritina ou exportado de volta para a circulação sistêmica (Vogt et al., 2021; Kowdley et al., 2021). A principal porta de saída de ferro conhecida nas células humanas, presente na membrana basolateral dos enterócitos duodenais, na membrana dos macrófagos reticuloendoteliais e nos hepatócitos, é a proteína transmembrana ferroportina (Kowdley et al., 2021; Marques et al., 2022).

4.3. Anemia da Doença Crônica e Seu Diagnóstico Diferencial com Anemia Ferropriva

A anemia da inflamação (AI), também denominada anemia da doença crônica (ADC) ou anemia inflamatória, ocorre como consequência de alterações sistêmicas provocadas por processos inflamatórios persistentes (Abu-Ismail et al., 2023). Segundo Peres (2021-2022), ela é considerada o segundo tipo de anemia mais recorrente na população e a de maior incidência em pacientes hospitalizados.

Um dos maiores desafios clínicos e hematológicos na condução de pacientes hospitalizados e convalescentes de COVID-19 reside no diagnóstico diferencial preciso entre a Anemia Ferropriva (AF) e Anemia da Inflamação, também denominada Anemia de Doença Crônica (Meneghetti et al., 2026; Santos; Simonato, 2025).

Embora tradicionalmente seja caracterizada por redução da concentração de ferro circulante, essa condição não corresponde necessariamente à ausência de ferro no organismo. Ao contrário, a inflamação pode provocar uma redistribuição do mineral, levando à sua retenção em células responsáveis pelo armazenamento e reciclagem e, consequentemente, à redução de sua disponibilidade para a produção de hemoglobina e para a eritropoiese. A hipoferremia e a eritropoiese restrita por ferro constituem, portanto, componentes importantes da fisiopatologia da AI (Marques et al., 2022, Canny et al., 2023).

A confusão diagnóstica decorre do fato de ambas as condições compartilharem achados no hemograma periférico, como a diminuição da concentração de hemoglobina, do hematócrito e do ferro sérico, podendo apresentar microcitose (VCM baixo) e hipocromia (HCM baixo) nas fases mais prolongadas (Peres, 2021-2022; Meneghetti et al., 2026). No entanto, suas etiologias fisiopatológicas são diametralmente opostas: enquanto a AF é provocada pela depleção real/física dos estoques corporais de ferro, a AI/ADC é uma deficiência funcional induzida pelo sequestro inflamatório mediado por hepcidina (Meneghetti et al., 2026).

Além disso, Taneri et al. (2020) destaca que essa inflamação reduz o fornecimento de oxigênio aos tecidos, podendo causar a falência de órgãos e tecidos, agravando os sintomas clínicos do coronavírus. Seu

diagnóstico é realizado por meio de exames bioquímicos como saturação de transferrina reduzida, proteína C reativa elevada, hepcidina aumentada, e receptor de transferrina reduzida, visto que a inflamação atua em todo o metabolismo do ferro (Santos; Simonato, 2025).

4.4. Interleucina-6 e Hepcidina na Regulação do Ferro

Nessa anemia os macrófagos realizam a liberação de citocinas como interleucina-6 (IL-6), bloqueando a liberação de ferro ao reter ferroportina dentro dos macrófagos e enterócitos, reduzindo a resposta à eritropoetina (Santos; Simonato, 2025). A interleucina-6 é uma citocina pleiotrópica que participa da coordenação da resposta imunológica e inflamatória, atuando sobre diferentes tipos celulares e processos fisiológicos, sendo produzida por diferentes células do sistema imune, como monócitos e macrófagos, podendo também ser ocasionado por células somáticas, como fibroblastos (Pinzon et al., 2021; Nader et al., 2023).

Entre os mecanismos envolvidos na resposta inflamatória, destaca-se a hepcidina, peptídeo de 25 aminoácidos sintetizado e secretado predominantemente pelos hepatócitos principalmente pelo fígado e estimulado pela Interleucina-6 (Ciotti et al., 2022). Durante processos infecciosos, o aumento da hepcidina favorece o bloqueio do ferro nas células, especialmente nos macrófagos, reduzindo sua disponibilidade para outros tecidos (Marques et al., 2022).

A principal função da hepcidina está relacionada à regulação da ferroportina, proteína responsável pela exportação de ferro para o plasma. A ferroportina está presente em enterócitos duodenais, que absorvem o ferro proveniente da alimentação, em macrófagos

responsáveis pela reciclagem do ferro proveniente de eritrócitos senescentes e em hepatócitos que armazenam o mineral (Santos; Simonato, 2025, Marques et al., 2022).

A atividade de exportação da ferroportina é controlada de forma negativa pelo hormônio peptídico hepcidina (Kowdley et al., 2021). A hepcidina atua como o grande "termostato" sistêmico do ferro: ao circular no plasma, liga-se diretamente ao domínio extracelular da ferroportina nas células exportadoras, induzindo a sua internalização por endocitose, ubiquitinação e degradação nos lisossomos (Marques et al., 2022; Vogt et al., 2021). Sem a ferroportina na superfície celular, o efluxo de ferro para o plasma é interrompido, resultando na redução dos níveis de ferro sérico (hipoferremia) e no aprisionamento do mineral no interior dos macrófagos e enterócitos (Kowdley et al., 2021; Santos; Simonato, 2025).

4.5. Ativação da Via IL-6/JAK/STAT3 e Indução do Gene HAMP

Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, os mecanismos de regulação da hepcidina são severamente sobrepostos e desregulados pela sinalização inflamatória. A tempestade de citocinas que caracteriza a forma grave da COVID-19 aciona uma via alternativa e extremamente potente de indução transcricional do gene HAMP, sobrepujando inclusive os sinais inibitórios derivados da anemia e da hipóxia tecidual (Peng et al., 2022; Suriawinata; Mehta, 2023).

O sistema molecular pelo qual a resposta imunológica induz o bloqueio do ferro fundamenta-se na interação direta da IL-6 com o parênquima hepático. A IL-6 circulante liga-se ao seu receptor específico de membrana (IL-6R) ou ao receptor solúvel (sIL-6R), promovendo a homodimerização da glicoproteína transmembrana

de sinalização gp130 na superfície dos hepatócitos (Vogt et al., 2021; Kowdley et al., 2021).

Essa ligação recruta e ativa enzimaticamente as quinases de tirosina associadas JAK1 e JAK2 (Janus Kinases). As quinases ativadas fosforilam resíduos específicos de tirosina no domínio citoplasmático da gp130, criando sítios de ancoragem para o fator de transcrição STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). Uma vez fosforilado pelas JAKs, o STAT3 dimeriza-se e transloca-se rapidamente para o núcleo celular, onde se liga diretamente ao elemento de resposta ao STAT3 (STAT3-responsive element) presente na região promotora do gene HAMP, responsável pela codificação da hepcidina, estimulando sua transcrição e, consequentemente, aumentando a produção desse hormônio (Kowdley et al., 2021; Vogt et al., 2021).

4.6. Implicações da Ativação do Eixo IL-6/Hepcidina na Anemia da Inflamação Associada à COVID-19

A resposta inflamatória exacerbada observada em parte dos pacientes com COVID-19 envolve a ativação de células do sistema imunológico e a liberação de diferentes citocinas e quimiocinas. Entre esses mediadores, a IL-6 apresenta particular relevância por amplificar e regular a resposta inflamatória, destaca-se também por estar relacionada à ativação de mecanismos sistêmicos durante a doença (Pinzon et al., 2021; Leal et al., 2024). Esse processo pode contribuir para manifestações associadas à gravidade da COVID-19, incluindo alterações pulmonares e lesões em outros órgãos (Pinzon et al., 2021).

O resultado no plasma é o desenvolvimento de uma hipoferremia inflamatória (queda acentuada do ferro sérico e da saturação da transferrina), enquanto os estoques corporais totais de ferro encontram-se normais ou elevados (Peng et al., 2022; Santos; Simonato, 2025). Essa condição estabelece o conceito central de deficiência funcional de ferro, condição na qual o mineral permanece presente nos estoques corporais, que podem estar preservados ou aumentados, mas apresenta disponibilidade reduzida para ser transportado pela transferrina até os eritroblastos na medula óssea (Meneghetti et al., 2026; Conde Díez et al., 2024).

Nader et al. (2023), em uma revisão integrativa da literatura, identificou associação entre níveis elevados de IL-6 e a progressão da gravidade do covid, visto que é uma citocina que afeta diversos sistemas do corpo humano, dentre eles a regulação da diferenciação de linfócitos T auxiliares (CD4+), estimulação da produção de linfócitos T citotóxicos (CD8+) e de outras citocinas. A Interleucina-6 aumenta, portanto, quando há inflamação intensa em curso, indicando necessidade de intervenções para conter essa resposta, estimulando a produção de hepcidina (Oliveira et al., 2025).

Ciotti et al. (2022), em estudo retrospectivo realizado com 38 pacientes com COVID-19 grave internados em uma unidade de terapia intensiva, investigaram os níveis de hepcidina e sua relação com marcadores inflamatórios e desfechos clínicos. Os autores observaram diferenças nas concentrações medianas de hepcidina entre sobreviventes e não sobreviventes, correspondentes a 88 ng/mL e 146 ng/mL, respectivamente. Além disso, foram identificadas diferenças nos níveis de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e outros marcadores laboratoriais entre os grupos analisados. Na avaliação por curva ROC (Receiver

Operating Characteristic), a hepcidina apresentou sensibilidade de 74% e especificidade de 76% para o ponto de corte de 127 ng/mL, além de AUC (área sob a curva) de 0,813, sugerindo potencial para auxiliar na avaliação prognóstica de pacientes críticos com COVID-19 (Ciotti et al., 2022, Santos; Simonato, 2025).

Esses achados são relevantes para compreender a participação da resposta inflamatória e da regulação do metabolismo do ferro na evolução clínica da doença. Entretanto, devido ao pequeno tamanho amostral e à população específica estudada, os resultados devem ser interpretados com cautela, não sendo suficientes para estabelecer a hepcidina como marcador prognóstico definitivo ou comprovar diretamente sua participação causal na anemia da inflamação associada à COVID-19 (Ciotti et al., 2022, Santos; Simonato, 2025, Conde Díez et al., 2024).

No contexto da COVID-19, especialmente em pacientes com resposta inflamatória exacerbada, esses mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento da anemia da inflamação e agravar as repercussões clínicas da doença (Oliveira et al., 2025). Isso acontece porque durante a infecção, restringir o ferro disponível na circulação é uma das estratégias do organismo para limitar o acesso de determinados patógenos que utilizam o ferro para crescer e se multiplicar, porém com a hiperinflamação esse método passa a prejudicar o próprio organismo (Suriawinata; Mehta, 2023).

4.7. Biomarcadores Inflamatórios e Hematológicos

A avaliação dos biomarcadores inflamatórios e hematológicos pode contribuir para a compreensão das alterações sistêmicas observadas na COVID-19 grave. Entre os principais parâmetros investigados

estão IL-6, TNF-α, ferritina, ferro sérico, transferrina, saturação da transferrina, hepcidina e hemoglobina (Bergamaschi et al., 2021, Santos; Simonato, 2025).

A ferritina apresenta importância particular por desempenhar duas funções relevantes para essa investigação: participa do armazenamento do ferro e pode aumentar durante processos inflamatórios (Taneri et al., 2020). Assim, concentrações elevadas de ferritina em pacientes com COVID-19 grave não indicam necessariamente excesso de ferro disponível para a eritropoiese. Esse achado deve ser interpretado em conjunto com o ferro sérico, a transferrina e a saturação da transferrina (Suriawinata; Mehta, 2023, Peng et al., 2022).

Na anemia ferropriva, a ferritina geralmente se encontra reduzida, refletindo a diminuição dos estoques corporais de ferro (Marques et al., 2022). Em contrapartida, na anemia da inflamação, esse marcador pode apresentar valores normais ou elevados, mesmo diante da redução do ferro circulante. Entretanto, a coexistência de inflamação e deficiência absoluta de ferro pode dificultar o diagnóstico diferencial, exigindo avaliação laboratorial integrada (Peres, 2021-2022, Meneghetti et al., 2026).

O Receptor Solúvel da Transferrina (sTfR) é um fragmento clivado do receptor de membrana expressado pelos eritroblastos. Como a sua síntese é induzida pela avidez celular diante da escassez intracelular de ferro e não sofre influência direta da cascata de citocinas inflamatórias, o sTfR encontra-se marcadamente elevado na anemia ferropriva e normal na anemia da inflamação (Meneghetti et al., 2026; Santos; Simonato, 2025).

A hepcidina também apresenta relevância por atuar diretamente na regulação da disponibilidade do ferro. Sua produção é influenciada pela inflamação, pelos estoques corporais do mineral, pela hipóxia e pela atividade eritropoiética (Marques et al., 2022) Na presença de inflamação, o aumento da hepcidina pode contribuir para a retenção do ferro nos macrófagos e para a redução de sua disponibilidade na circulação (Kowdley et al., 2021).

Somado a esses marcadores, a hemoglobina, o hematócrito e os índices eritrocitários auxiliam na identificação e na caracterização da anemia. A integração desses parâmetros com os indicadores inflamatórios pode contribuir para a compreensão das alterações hematológicas, especialmente em pacientes com doenças inflamatórias graves (Abu-Ismail et al., 2023). Apesar dessas evidências, os biomarcadores devem ser interpretados em conjunto com os dados clínicos, pois a associação estatística com gravidade ou mortalidade não demonstra, por si só, uma relação causal (Ciotti et al., 2022).

Além disso, a exacerbação inflamatória pode promover a redução na contagem de hemácias e o aumento na heterogeneidade do seu tamanho, manifestado pela elevação significativa da Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (RDW) em casos graves (Taneri et al., 2020). A anisocitose induzida pela COVID-19 reflete assincronia da maturação dos reticulócitos e o estresse eritropoiético sob ação de citocinas inibitórias, sugerindo que o RDW elevado possa ser um biomarcador de morbimortalidade (Bergamaschi et al., 2021; Taneri et al., 2020), ao lado de preditores clássicos de gravidade como a idade avançada, o D-dímero elevado e o escore SOFA (Zhou et al., 2020).

4.8. Riscos e Prevalência da Anemia da Inflamação em Pacientes com COVID-19

A relação entre a COVID-19 e o desenvolvimento de anemia tem sido investigada em diferentes estudos, embora sua prevalência e seus fatores associados ainda apresentem resultados variáveis. Conforme destacado por Abu-Ismail et al. (2023), muitos estudos não consideraram adequadamente as diferenças de idade e sexo nas avaliações hematológicas, o que dificulta estabelecer a influência independente dessas características sobre a ocorrência de anemia em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Essa dificuldade também é evidenciada por Zuin et al. (2021), que identificaram elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos em sua meta-análise, indicando a influência de diferentes características populacionais sobre as estimativas de prevalência.

Em relação à frequência da anemia, Zhou et al. (2020), ao investigarem 191 pacientes hospitalizados com COVID-19, identificaram a presença dessa alteração em aproximadamente 15% dos participantes. Os autores também observaram maior frequência de comorbidades, como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e doença renal crônica, indicando que condições clínicas preexistentes podem contribuir para alterações nos níveis de hemoglobina e influenciar a evolução da doença. De maneira semelhante, Bellmann-Weiler et al. (2020), em um estudo com 259 pacientes hospitalizados, identificaram anemia em 24,7% dos participantes, sendo que a maioria dos casos foi classificada como anemia da inflamação.

As diferenças relacionadas à idade e ao sexo também foram investigadas por Taneri et al. (2020), em uma revisão sistemática e

meta-análise que reuniu 189 estudos e 57.563 pacientes com COVID-19. Os resultados demonstraram uma redução dos níveis médios de hemoglobina com o avanço da idade, além de concentrações mais elevadas de ferritina entre idosos e indivíduos do sexo masculino. De forma complementar, Bellmann-Weiler et al. (2020) observaram que os pacientes anêmicos apresentavam idade mediana superior à dos não anêmicos, embora não tenham identificado diferença significativa na distribuição por sexo. Portanto, embora os estudos indiquem uma relação entre anemia, idade avançada, comorbidades e alterações do metabolismo do ferro, ainda são necessárias investigações que avaliem especificamente a contribuição do eixo IL-6/hepcidina para a ocorrência da anemia da inflamação, considerando as diferenças demográficas e clínicas entre os pacientes.

5. CONCLUSÃO

A análise da literatura evidencia que a resposta inflamatória associada à COVID-19 pode contribuir para o desenvolvimento da anemia da inflamação por meio da interação entre a IL-6 e a hepcidina. O aumento da Interleucina-6 estimula a produção de hepcidina, reduzindo a absorção e a liberação de ferro para a circulação, o que limita sua disponibilidade para a síntese de hemoglobina e a formação de eritrócitos.

A comparação dessas publicações permite compreender que a resposta inflamatória não representa apenas uma reação à infecção, mas também pode contribuir para alterações sistêmicas capazes de interferir na produção de hemácias e na disponibilidade de ferro para a eritropoiese. Os autores também observaram que a anemia

frequentemente coexiste com outras condições, incluindo deficiências nutricionais.

Dessa forma, o eixo IL-6/hepcidina representa um mecanismo biologicamente plausível para explicar parte das alterações hematológicas observadas na COVID-19, embora a intensidade e a duração desses efeitos possam variar conforme a gravidade da doença e as condições clínicas individuais.

Além disso, a elevação da hepcidina e da ferritina, associada à redução do ferro sérico, pode auxiliar na avaliação das alterações do metabolismo do ferro. Entretanto, esses parâmetros devem ser avaliados em conjunto com outros indicadores inflamatórios e hematológicos, como proteína C reativa e receptor de transferrina.

Durante o desenvolvimento do artigo, foram encontradas limitações relacionadas à disponibilidade de literatura científica atualizada sobre a COVID-19, especialmente de estudos que abordassem diretamente a relação entre a interleucina-6 (IL-6), a hepcidina e o desenvolvimento da anemia da inflamação em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Observou-se maior facilidade em encontrar publicações que discutem esses compostos no contexto geral dos processos inflamatórios, o que dificultou estabelecer uma correlação específica entre seus mecanismos de ação e as alterações do metabolismo do ferro na covid.

Ademais, a escassez de estudos brasileiros sobre o tema e a dificuldade de localizar publicações recentes que explicassem a via de sinalização JAK/STAT, importante para compreender a indução da hepcidina pela Interleucina-6, limitaram o aprofundamento de determinados aspectos da discussão. Também é importante

observar que os estudos não entraram em consenso sobre prevalência de idade, sexo ou riscos associados, sendo necessário mais estudos para assistir no diagnóstico e tratamento.

Portanto, compreender o eixo IL-6/hepcidina é importante para esclarecer os mecanismos da anemia da inflamação associada ao coronavírus, diante disso, pesquisas futuras poderiam investigar de forma mais específica a interação entre IL-6, hepcidina e a via JAK/STAT em pacientes com COVID-19, incluindo estudos com populações brasileiras e a avaliação conjunta de marcadores inflamatórios e hematológicos. Essas investigações poderão ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos na anemia da inflamação associada à doença e contribuir para avaliar a possível utilidade desses marcadores no acompanhamento clínico e prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-ISMAIL, L. et al. COVID-19 and anemia: what do we know so far? **Hemoglobin,** v. 47, n. 3, p. 122–129, maio 2023. DOI: 10.1080/03630269.2023.2236546.

ALBUQUERQUE, A. C. B. et al. A tempestade de citocinas na Covid-19: Uma revisão narrativa. **Revista Multidisciplinar em Saúde,** [S. l.], v. 2, n. 2, p. 23, 2021. DOI: 10.51161/rems/964.

BELLMANN-WEILER, R. et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. **Journal of Clinical Medicine,** v. 9, n. 8, art. 2429, 2020. DOI: 10.3390/jcm9082429.

BERGAMASCHI, G. et al. Anemia in patients with COVID-19: pathogenesis and clinical significance. **Clinical and Experimental Medicine,** v. 21, n. 2, p. 239–246, maio 2021. DOI: 10.1007/s10238-020-00679-4.

CANNY, S. P. et al. Immune mechanisms in inflammatory anemia. **Annual Review of Immunology,** v. 41, p. 405–429, 2023. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125839.

CIOTTI, Marco et al. Evaluation of hepcidin level in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit. **Diagnostics,** Basel, v. 12, n. 11, p. 2665, 2022. DOI: 10.3390/diagnostics12112665.

CONDE DÍEZ, S. et al. Anemia of inflammation and iron metabolism in chronic diseases. **Revista Clínica Española,** v. 224, n. 9, p. 598–608, 2024. DOI: 10.1016/j.rceng.2024.09.002.

DEL VALLE, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature Medicine,** v. 26, p. 1636-1643, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet,** v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

KOWDLEY, Kris V. et al. Hepcidin signaling in health and disease: ironing out the details. **Hepatology Communications,** v. 5, n. 5, p. 723–735, 2021. DOI: https://doi.org/10.1002/hep4.1717.

LEAL, Guilherme Guimarães et al. Imunopatologia inflamatória da COVID-19 e sua correlação com a gravidade da doença. **SciELO Preprints,** 2024. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.7798.

MARQUES, Oriana; WEISS, Günter; MUCKENTHALER, Martina U. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. **Blood,** v. 140, n. 19, p. 2011–2023, 2022. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2021013472.

MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet,** v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020.

MENEGHETTI, Ana Júlia Perin et al. Anemia por Doença Crônica Versus Deficiência de Ferro: Biomarcadores Diferenciais. **Nursing Edição Brasileira,**[S. l.], v. 32, n. 340, p. 16465–16468, 2026. DOI: 10.36489/nursing.2026v32i340p16465-16468.

NADER, Tufik Oliveira et al. Covid-19: o papel das citocinas IL-1, IL-6 e TNF-α na resposta inflamatória. **Brazilian Journal of Health Review,** Curitiba, v. 6, n. 1, p. 225–256, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n1-021.

OLIVEIRA, Dalleska Juliana Moreira et al. Resposta imunológica desregulada na COVID-19 grave: entre a inflamação e a imunossupressão. **Percurso Acadêmico,** Belo Horizonte, v. 12, n. 24, p. 37–49, 2025. DOI: 10.5752/P.2236-0603.2025v12n24p37-49.

OLIVEIRA, Rita de Cássia Silva et al. Síndrome pós-Covid-19: breve revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review,** Curitiba, v. 5, n. 2, p. 5714–5729, abr. 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n2-150.

PENG, Denggao; GAO, Yanzhang; ZHANG, Li; LIU, Zhichao; WANG, Huan; LIU, Yingxia. The relationship between hepcidin-mediated iron dysmetabolism and COVID-19 severity: a meta-analysis. **Frontiers in Public Health,** v. 10, art. 881412, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.881412.

PERES, Bruna Salutti. Anemia de doença crônica. São José do Rio Preto, **SP: Academia de Ciência e Tecnologia,** Curso de Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial, 2021-2022. Disponível em: https://www.cienciianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/outras_anemias/Anemia_de_Doença_Crônica%20-%20Bruna%20Salutti%20Peres.pdf. Acesso em: 17 set. 2026.

PIZON, Rizaldy Taslim et al. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection and Public Health,** v. 14, n. 8, p. 1001–1009, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.06.004.

SANTOS, Maria do Socorro de Oliveira; SIMONATO, Simone de Goes. Hepcidina, inflamação e Biodisponibilidade do ferro: Desafios na diferenciação entre anemia ferropriva e anemia da inflamação: Uma Revisão Integrativa. **Duna: Revista Multidisciplinar de Inovação e Práticas de Ensino,** [S. l.], v. 1, n. Especial, p. 308–326, 2025. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.18099589.

SANTOS, Yohanna Caroline Marques dos et al. Fisiopatologia da síndrome pós-Covid-19: Inflamação crônica, disfunção endotelial e implicações sistêmicas. **Revista Saúde e Desenvolvimento,** Curitiba, v. 20, n. 34, p. 51-73, agosto 2026. DOI: https://doi.org/10.22169/revsed.v20n34.1623.

SURIAWINATA, E.; MEHTA, K. J. Iron and iron-related proteins in COVID-19. **Clinical and Experimental Medicine,** v. 23, p. 969–991, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s10238-022-00851-y.

TANERI, P. E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Epidemiology,** v. 35, n. 8, p. 763–773, 2020. DOI: 10.1007/s10654-020-00678-5.

VOGT, Anne-Cathrine S. et al. On iron metabolism and its regulation. **International Journal of Molecular Sciences,** v. 22, n. 9, art. 4591, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22094591.

YAMAGA, LI et al. Biomarcadores inflamatórios na avaliação da gravidade da anemia de doença crônica: Uma revisão integrativa. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy.** V. 47, Supplement 3, p. 133, 2025. DOI: 10.1016/j.htct.2025.104216.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. **The Lancet,** v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZUIN, M. et al. Prognostic role of anemia in COVID-19 patients: a meta-analysis. **Infectious Disease Reports,** v. 13, n. 4, p. 930–937, 2021. DOI: 10.3390/idr13040085.