

CORRELAÇÃO ENTRE FERRITINA, IL-6 E IL-1B: IMPLICAÇÕES INFLAMATÓRIAS E TERAPÊUTICAS NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

CORRELATION BETWEEN FERRITIN, IL-6 AND IL-1B: INFLAMMATORY AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Marcelo Flavio Gomes Jardim Filho¹

Resumo: A inflamação desempenha um papel central na patogênese das doenças cardiovasculares (DCVs), com destaque para as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1 β , que exercem influência direta na progressão da aterosclerose, disfunção endotelial e desfechos cardiovasculares adversos. Este artigo revisa as correlações entre a ferritina, um marcador inflamatório e metabólico, e as citocinas IL-6 e IL-1 β , enfatizando sua relevância em estados inflamatórios crônicos e sua associação com a disfunção cardiovascular. A ferritina, frequentemente elevada em resposta à atividade de IL-6 e IL-1 β , reflete tanto uma tentativa do organismo de mitigar os danos oxidativos quanto um marcador de agravamento inflamatório. Estudos recentes, incluindo ensaios clínicos com agentes anti-inflamatórios como o canacinumabe, a colchicina e o tocilizumabe, sugerem que o bloqueio direcionado dessas vias inflamatórias pode melhorar significativamente os desfechos cardiovasculares. Por fim, o artigo destaca a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas, que considerem os perfis inflamatórios e biomarcadores dos pacientes, para otimizar intervenções clínicas e promover a melhoria dos prognósticos em DCVs.

¹ Cardiologista, Especialista em Cardiologia pela SBC, Título de Especialista em Hipertensão pela Sociedade Brasileira de Hipertensão, Major Médico da Polícia Militar do RJ, Plantonista da Unidade Coronariana do Hospital Municipal do Salgado, Servidor Público Municipal



Palavras-chave: Ferritina; IL-6; IL-1 β ; inflamação; doenças cardiovasculares; biomarcadores; aterosclerose.

Abstract: Inflammation plays a central role in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVDs), with the pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-1 β exerting direct influence on atherosclerosis progression, endothelial dysfunction, and adverse cardiovascular outcomes. This article reviews the correlations between ferritin, an inflammatory and metabolic biomarker, and the cytokines IL-6 and IL-1 β , emphasizing their relevance in chronic inflammatory states and their association with cardiovascular dysfunction. Ferritin, often elevated in response to IL-6 and IL-1 β activity, reflects both an attempt by the organism to mitigate oxidative damage and a marker of inflammatory aggravation. Recent studies, including clinical trials with anti-inflammatory agents such as canakinumab, colchicine, and tocilizumab, suggest that targeted inhibition of these inflammatory pathways can significantly improve cardiovascular outcomes. Finally, this review highlights the need for personalized therapeutic strategies, considering patients' inflammatory profiles and biomarkers, to optimize clinical interventions and improve prognosis in CVDs.

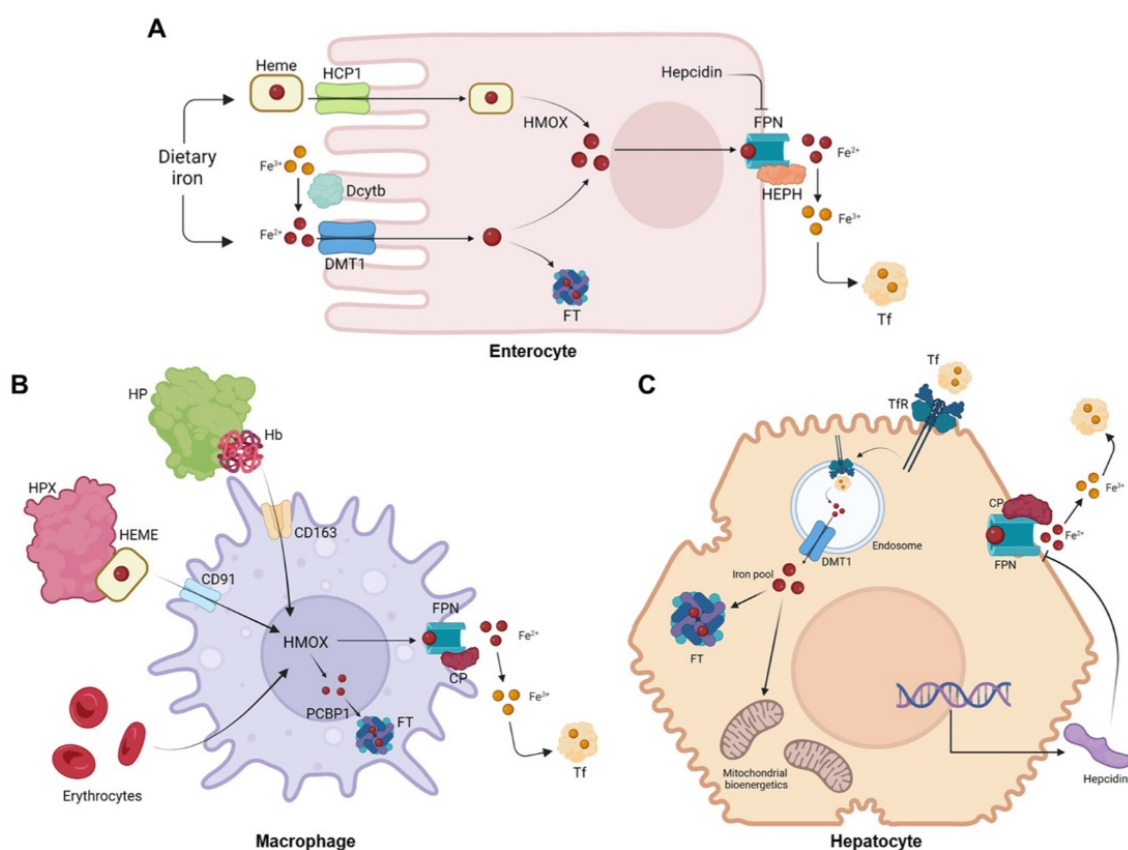
Keywords: Ferritin; IL-6; IL-1 β ; inflammation; cardiovascular diseases; biomarkers; atherosclerosis.

Introdução

A ferritina, uma proteína essencial para o metabolismo do ferro, desempenha a função de armazenamento intracelular deste mineral, sendo capaz de protegê-lo em sua estrutura proteica. Após a redução do ferro férrico (Fe^{3+}) para ferro ferroso (Fe^{2+}) pela ação do citocromo B duodenal, o ferro pode ser absorvido pelos enterócitos, possibilitando seu trânsito e armazenamento celular (Kowdley et al., 2020).



Figura 1: Metabolismo celular do ferro - (A) O ferro da dieta é absorvido pelos enterócitos. (B) Os macrófagos participam do processo de reciclagem do ferro dos eritrócitos. (C) Os hepatócitos atuam como o principal local celular para armazenamento de ferro. Abreviações: CD163—Cluster de diferenciação 163, receptor de hemoglobina-haptoglobina; CD91—Cluster de diferenciação 91, também conhecido como Proteína 1 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP1) ou receptor de $\alpha 2$ -macroglobulina; CP—Ceruloplasmina; Dcytb—Citocromo B duodenal; DMT1—Transportador de metal divalente 1; FPN—Ferroportina; FT—Ferritina; Hb—Hemoglobina; HCP1—Proteína transportadora de heme 1; HEPH—Hefestina; HMOX—Heme oxigenase; HP—Haptoglobina; HPX—Hemopexina; PCBP1—Proteína de ligação a poli(RC) 1; Tf—Transferrina; TfR—Receptor de transferrina



Fonte: Fonseca, 2023



A ferritina apresenta-se em duas formas distintas: quando está desprovida de ferro, é denominada apoferritina, com peso molecular em torno de 440 kilodaltons; já na presença do ferro, sua estrutura se modifica, formando a holoferritina, que pode atingir até 900 kilodaltons (Carrillo et al., 2015).

Do ponto de vista estrutural, a ferritina é composta por 24 monômeros distribuídos em subunidades leves (L) e pesadas (H), cuja distribuição é dependente do tecido em questão. A subunidade L predomina em órgãos como fígado, baço e medula óssea, enquanto a subunidade H se manifesta mais intensamente no coração (Mahroun et al., 2022).

Sua principal função biológica consiste em armazenar o ferro de forma não tóxica, evitando sua participação em reações de Fenton, nas quais interações com o peróxido de hidrogênio poderiam gerar radicais livres hidroxila. Tal mecanismo é explorado por neutrófilos e macrófagos como parte da resposta imune inata, na tentativa de eliminar microorganismos fagocitados (Slaats et al., 2016). Paralelamente, a ferritina é fundamental para o equilíbrio dos níveis fisiológicos de ferro, sendo um marcador sensível tanto para a identificação de deficiência deste mineral quanto para a avaliação de estados de sobrecarga, nos quais o ferro tende a ser depositado nos macrófagos na forma de hemosiderina (Ruscitti et al., 2022).

O metabolismo do ferro é ainda amplamente influenciado por processos inflamatórios e infecciosos, nos quais partículas bacterianas, como o lipopolissacarídeo, e citocinas pró-inflamatórias, a exemplo das interleucinas 1 β , 6, 18 e do Fator de Necrose Tumoral (TNF), promovem a regulação negativa da ferroportina 1, mediada pela hepcidina. Essa interação hormonal reduz a liberação de ferro para o plasma, favorecendo seu acúmulo em hepatócitos e macrófagos e aumentando a tradução da ferritina pela proteína de resposta ao ferro (Kowdley et al., 2020; Carrillo et al., 2015; Slaats et al., 2016).

Outras condições fisiológicas e hormonais, como variações nos níveis de hormônios tireoidianos, cortisol, prostaglandinas, alterações em mensageiros intracelulares e estados de hipóxia,



isquemia ou hiperoxia, também modulam os níveis de ferritina sérica, reforçando a complexidade de sua regulação em diferentes estados metabólicos e patológicos.

A subunidade H da ferritina possui um papel imunomodulador, sendo responsável por reduzir a captação de ferro pela transferrina, um elemento essencial para a proliferação e diferenciação celular. Essa ação reflete-se na inibição de processos como a blastogênese, a mielopoiese e a ativação de linfócitos T (Carrillo et al., 2015; Slaats et al., 2016).

A ferritina, além de seu papel clássico no metabolismo do ferro, também está envolvida na imunidade inata e adaptativa, agindo como uma proteína de fase aguda positiva. Sua expressão hepática aumenta em resposta a estímulos como lesões teciduais, traumas, infecções, doenças autoimunes e neoplasias (Mahroun et al., 2022; González et al., 2010; Urquizo et al., 2019).

Durante a resposta inflamatória aguda, os níveis plasmáticos de ferritina apresentam um pico nas primeiras 24 a 48 horas, predominantemente na forma de monômeros da subunidade H. Este aumento visa restringir a disponibilidade de ferro para reações com radicais livres, modular negativamente a síntese de anticorpos pelos linfócitos B, além de suprimir a mielopoiese e a ativação de linfócitos T (Urquizo et al., 2019; Carrillo et al., 2015).

No contexto molecular, a ferritina H exerce regulação por retroalimentação negativa sobre o receptor de quimiocina CXCR4, um co-fator importante na ativação de proteínas quinase ativadoras de mitogênese (MAPK). Esse efeito, por sua vez, reduz a proliferação, diferenciação e migração de células inflamatórias, promovendo ainda a síntese e liberação de IL-10, uma citocina com propriedades anti-inflamatórias (Li et al., 2006; Gray et al., 2001).

Paralelamente, a ferritina também pode ativar vias inflamatórias por meio da interação com proteínas TIM-2 (T-cell/Transmembrane Immunoglobulin and Mucin Domain), desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios como IL-6, óxido nítrico sintetase induzível e outros mediadores regulados pela via do NF- κ B, frequentemente ativada por proteínas quinase (Carrillo et al., 2015).

O aumento dos níveis de IL-6 em situações de inflamação sistêmica é amplamente reconhecido como um dos principais estímulos para a produção hepática de ferritina, sendo acompanhado pela



regulação da hepcidina, uma hormônio-chave no controle da biodisponibilidade do ferro. Esse aumento, que ocorre em resposta a estímulos inflamatórios, reflete uma adaptação fisiológica para limitar a disponibilidade extracelular de ferro, evitando sua participação em processos oxidativos (Volp, 2008), onde, a presença simultânea de níveis elevados de IL-1 β intensifica esse fenômeno, dado seu papel na amplificação de respostas inflamatórias locais, particularmente no endotélio vascular, onde contribui para a ativação de células endoteliais e a expressão de mediadores pró-inflamatórios (Urquiza et al., 2019).

Quando considerada no contexto das doenças cardiovasculares, a correlação entre ferritina, IL-6 e IL-1 β levanta importantes questões sobre os mecanismos que relacionam a inflamação sistêmica à disfunção endotelial e ao desenvolvimento de alterações estruturais na parede vascular. Níveis elevados de ferritina, frequentemente observados em estados inflamatórios crônicos, podem ser interpretados como reflexo de uma resposta imunometabólica que visa mitigar os danos provocados pelo estresse oxidativo, ao mesmo tempo em que participam de circuitos de retroalimentação positiva que intensificam a ativação de mediadores inflamatórios, como a própria IL-6 (Katkenov, et al, 2024).

Ademais, a interação entre essas citocinas e a ferritina sugere uma via pela qual o metabolismo do ferro, frequentemente alterado em condições inflamatórias, pode influenciar de forma indireta processos cruciais para a homeostase cardiovascular. Por exemplo, alterações na biodisponibilidade de ferro podem interferir no metabolismo lipídico e na funcionalidade endotelial, enquanto o estado pró-inflamatório associado à IL-6 e IL-1 β pode predispor à formação de lesões vasculares (Justi, et al., 2019).

Dessa forma, a correlação entre ferritina, IL-6 e IL-1 β destaca a interseção de processos inflamatórios e metabólicos no contexto cardiovascular, apontando para a necessidade de investigações mais aprofundadas que explorem o papel desses mediadores na progressão de condições cardiovasculares, com vistas a compreender os mecanismos subjacentes dessa interação em um nível tanto sistêmico quanto local.



Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática utilizando as bases de dados PubMed e Embase, com o objetivo de identificar estudos relevantes publicados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024. A estratégia de busca foi estruturada com base em palavras-chave e termos indexados no Medical Subject Headings (MeSH) relacionados a doenças cardiovasculares e mediadores inflamatórios, incluindo “Doenças cardiovasculares”, “Interleucina-6”, “Interleucina-1 β ”, “Inflamação” e “Biomarcadores”. A busca foi limitada a artigos publicados em inglês e submetidos à revisão por pares, com a intenção de englobar todos os estudos que investigassem os papéis da IL-6 e da IL-1 β no contexto das doenças cardiovasculares.

Os critérios de inclusão estabeleceram que os estudos deveriam abordar especificamente a função da IL-6 e/ou da IL-1 β em doenças cardiovasculares, ter sido publicados no período delimitado, incluir modelos relevantes, tanto humanos quanto animais, de patologia cardiovascular, e apresentar resultados relacionados a desfechos clínicos, mecanismos moleculares ou intervenções terapêuticas direcionadas às citocinas em questão. Foram excluídos estudos que não enfocassem diretamente as doenças cardiovasculares, bem como relatos de caso e editoriais que não contivessem dados originais ou apresentassem dados insuficientes para inclusão na análise.

Os dados coletados foram sintetizados qualitativamente, com o propósito de apresentar uma análise abrangente dos papéis desempenhados pela IL-6 e pela IL-1 β no contexto das doenças cardiovasculares. Quando viável, foi realizada uma meta-análise para estimar os tamanhos de efeito das citocinas sobre os desfechos clínicos avaliados.

Resultados

Djahanpour et al. (2023) realizaram uma revisão sistemática abrangendo 17 estudos e identificaram uma forte associação entre os níveis elevados de IL-6 e IL-8 e a presença de doença



arterial periférica (DAP). Signorelli et al. (2016) descreveram elevações significativas nos níveis séricos de IL-6 ($11,8 \pm 1,2$ ng/dL) em pacientes com DAP, evidenciando um estado inflamatório sistêmico nesses indivíduos. Em pacientes com isquemia crônica de membro com risco de amputação (CLTI), Gremmels et al. (2019) associaram concentrações elevadas de IL-6 a um aumento no risco de amputações, reforçando o papel dessa citocina como mediadora em condições de isquemia grave. DePalma et al. (2021) observaram que níveis de ferritina se correlacionavam com os níveis de IL-6 em pacientes com DAP, sugerindo uma relação entre o metabolismo do ferro e a inflamação vascular.

A resposta inflamatória associada ao manejo clínico também foi objeto de investigação. Sokolik et al. (2021) reportaram uma diminuição significativa nos níveis de IL-6, observada tanto 24 horas quanto seis meses após a realização de angioplastia e colocação de stent, indicando a redução do processo inflamatório decorrente da intervenção terapêutica (Sokolik, et al., 2021). Guo et al. (2020) sugeriram que concentrações elevadas de IL-6 apresentam maior poder preditivo para reestenose intra-stent em comparação com a proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), ressaltando seu potencial utilidade como marcador diagnóstico em complicações pós-intervenção (Guo, et al., 2020). Em pacientes pós-infarto do miocárdio, Tardif et al. (2019) identificaram que o tratamento com colchicina foi eficaz na redução dos níveis de IL-6, indicando efeitos anti-inflamatórios terapêuticos da medicação (Tardif, et al, 2019).

Martínez et al. (2015) corroboraram esses achados ao demonstrar que a colchicina diminuiu de forma significativa as concentrações séricas de IL-6, IL-1 β e IL-18 em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), reforçando o impacto positivo dessa intervenção no controle da inflamação (Gotsman, et al, 2014).

A IL-1 β , uma citocina pró-inflamatória reconhecidamente envolvida na progressão da aterosclerose e na patogênese do infarto do miocárdio, também tem sido investigada como alvo terapêutico. Martínez et al. (2015) demonstraram que a colchicina reduz de maneira substancial os níveis de IL-1 β em pacientes com SCA, evidenciando seu papel no controle do estado inflamatório associado à doença cardiovascular (Martinez, et al., 2015).



De forma semelhante, Gotsman et al. (2014) descreveram uma associação entre níveis elevados de IL-1 β e piores desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca, destacando o impacto dessa citocina na evolução da doença cardíaca. Ridker et al. (2017), por sua vez, forneceram evidências robustas ao mostrar que o uso do canacinumabe, um inibidor da IL-1 β , reduziu as concentrações dessa citocina e foi associado a menores taxas de eventos cardiovasculares. Esses resultados apontam para a relevância do bloqueio da IL-1 β como estratégia para a redução da inflamação e melhoria dos desfechos clínicos em pacientes com doenças cardiovasculares (Ridker et al. 2017).

Os estudos analisados enfatizam o papel central da IL-6 e da IL-1 β como mediadores inflamatórios em doenças cardiovasculares. Em diferentes condições, como DAP, SCA, insuficiência cardíaca e complicações pós-intervenção, essas citocinas não apenas refletem o estado inflamatório, mas também são indicativas de prognóstico e potenciais alvos terapêuticos. A análise detalhada das metodologias empregadas, incluindo os métodos de mensuração das citocinas e os desfechos clínicos avaliados, permite consolidar a compreensão sobre os mecanismos moleculares subjacentes a essas condições, além de guiar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Discussões

A revisão apresentada enfatiza o papel central da IL-6 e da IL-1 β na patogênese e progressão das doenças cardiovasculares (DCVs), com níveis elevados dessas citocinas estando consistentemente associados a desfechos clínicos adversos, como maior risco de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade. Esses achados não apenas reforçam a relevância da inflamação como mecanismo subjacente às DCVs, mas também sugerem que estratégias terapêuticas direcionadas a essas citocinas podem contribuir para a modulação da inflamação e, potencialmente, para a redução de complicações cardiovasculares.

No contexto das DCVs, a inflamação desempenha um papel crítico, integrando fatores imunológicos e metabólicos que culminam na disfunção endotelial e na progressão da aterosclerose. A



IL-6, uma citocina multifuncional, regula a resposta imune, o processo inflamatório e a hematopoiese. Essa molécula é produzida por uma ampla variedade de células, incluindo macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, em resposta a infecções, lesões teciduais e estímulos inflamatórios crônicos.

A IL-6 promove a síntese de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (CRP), um marcador amplamente utilizado para monitorar inflamação sistêmica. No entanto, níveis elevados de IL-6 não são meros reflexos do estado inflamatório, mas também desempenham papel ativo na progressão de DCVs, contribuindo para a disfunção endotelial, instabilidade da placa aterosclerótica e desenvolvimento de eventos cardiovasculares, como infarto e insuficiência cardíaca.

A IL-1 β , por sua vez, desempenha uma função chave na amplificação da resposta inflamatória. Essa citocina é produzida principalmente por macrófagos ativados e exerce seus efeitos promovendo a ativação de células endoteliais e o recrutamento de leucócitos para o local da inflamação. Essas ações contribuem diretamente para o avanço do processo aterosclerótico, desde as fases iniciais de recrutamento de monócitos e formação de células espumosas até os estágios avançados, com desenvolvimento de lesões instáveis.

No ambiente vascular, a IL-1 β também é capaz de aumentar a expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1, facilitando a infiltração de monócitos que se diferenciam em macrófagos e fagocitam lipoproteínas oxidadas (oxLDL), características das placas ateroscleróticas. Esse ciclo inflamatório perpetua a progressão da aterosclerose e, por extensão, aumenta a probabilidade de eventos cardiovasculares graves.

Adicionalmente, a IL-6 e a IL-1 β exercem efeitos sinérgicos em vários estágios do desenvolvimento da aterosclerose. A IL-6, ao se ligar ao seu receptor (IL-6R), ativa vias de sinalização intracelular, como JAK/STAT, que promovem a expressão de genes relacionados à inflamação, proliferação celular e apoptose. Essa sinalização crônica mantém um ambiente vascular pró-inflamatório, contribuindo para a instabilidade das placas e aumento do risco de eventos cardiovasculares. Por outro lado, a IL-1 β , ativada pelo inflamossomo NLRP3 em resposta a estímulos como cristais de colesterol, intensifica a inflamação vascular, aumentando a produção de citocinas pró-



inflamatórias, que amplificam o recrutamento de células imunológicas e o remodelamento vascular.

A ferritina encontra-se é frequentemente elevada em resposta à inflamação sistêmica mediada por IL-6 e IL-1 β . Seu aumento reflete a tentativa do organismo de sequestrar ferro intracelular, reduzindo a disponibilidade de ferro livre para reações oxidativas que poderiam intensificar o estresse oxidativo e o dano endotelial. Estudos indicam que níveis elevados de ferritina são associados não apenas a processos inflamatórios exacerbados, mas também ao desenvolvimento de aterosclerose, ressaltando seu papel como um marcador inflamatório em DCVs (Gerônimo, et al., 2023).

Ensaio clínicos recentes demonstraram o potencial de terapias anti-inflamatórias no manejo das doenças cardiovasculares, reforçando a importância da inflamação como um alvo terapêutico. O ensaio CANTOS, que avaliou o uso do canacimumabe, um inibidor de IL-1 β , destacou a redução significativa de eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com histórico de infarto do miocárdio. Esses resultados corroboram o papel da IL-1 β na patogênese da aterosclerose e no desenvolvimento de complicações cardiovasculares, apontando para a eficácia de intervenções direcionadas a esta citocina em contextos inflamatórios graves.

Outro estudo relevante, o Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), avaliou a colchicina em baixa dosagem, um agente anti-inflamatório amplamente utilizado no tratamento de doenças como gota, demonstrando que o medicamento reduziu de forma significativa o risco de eventos isquêmicos recorrentes em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio recente. Esses achados sugerem que a colchicina pode ser reposicionada como uma opção terapêutica para reduzir a inflamação e melhorar o prognóstico em condições cardiovasculares.

O tocilizumabe, um antagonista do receptor de IL-6, foi avaliado no estudo ASSAIL-MI, que investigou seus efeitos em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI). Este ensaio demonstrou que a administração precoce do fármaco foi capaz de melhorar o salvamento do miocárdio e reduzir marcadores de inflamação sistêmica, como os níveis da proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Esses resultados ressaltam o potencial de terapias que modulam vias relacionadas à IL-6 no manejo de pacientes com STEMI, particularmente



em estágios iniciais.

Os estudos mencionados reforçam a relevância das terapias anti-inflamatórias no tratamento de doenças cardiovasculares e sugerem que abordagens personalizadas, ajustadas ao perfil inflamatório individual de cada paciente, podem aumentar a eficácia dessas intervenções. No contexto do infarto agudo do miocárdio (IAM), por exemplo, o controle da inflamação miocárdica tornou-se uma prioridade tanto prognóstica quanto terapêutica. A inflamação inicial após o IAM, embora necessária para a remoção de tecido necrótico e reparo tecidual, pode tornar-se deletéria se exacerbada, levando a pior remodelamento ventricular e maior risco de insuficiência cardíaca.

Nesse sentido, Matter et al. (2023) destacaram a importância de estratégias anti-inflamatórias direcionadas às vias de IL-1 e IL-6, enfatizando que intervenções precoces e adequadas ao perfil inflamatório do paciente podem mitigar os efeitos adversos de uma inflamação descontrolada. Os inibidores de IL-1 e IL-6 mostraram-se promissores na redução da inflamação excessiva, contribuindo para o controle do remodelamento cardíaco pós-IAM. Além disso, abordagens que levem em consideração o momento ideal para intervenção e a carga inflamatória de cada paciente parecem ser determinantes para a eficácia do tratamento.

Adicionalmente, a correlação entre níveis elevados de IL-1 β e IL-6 e biomarcadores de inflamação, como a ferritina, reforça a importância de integrar a análise desses mediadores inflamatórios no manejo clínico. A ferritina, enquanto proteína de fase aguda, é frequentemente elevada em resposta à atividade de citocinas como IL-6, refletindo a tentativa do organismo de sequestrar ferro livre e reduzir o estresse oxidativo. Níveis elevados de ferritina, em conjunto com altas concentrações de IL-6 e IL-1 β , têm sido observados em condições cardiovasculares inflamatórias, sugerindo que esses mediadores atuam em um eixo interligado, promovendo a perpetuação do estado inflamatório.

Considerações Finais

A presente revisão destacou a interseção entre processos inflamatórios, mediadores



imunológicos e a regulação do metabolismo do ferro no contexto das doenças cardiovasculares. Evidenciou-se que a IL-6 e a IL-1 β desempenham papéis centrais na patogênese dessas condições, não apenas como mediadores inflamatórios, mas também como potenciais alvos terapêuticos. Esses mediadores estão intimamente ligados à ferritina, cuja elevação reflete a tentativa do organismo de mitigar os danos inflamatórios e oxidativos, mas também aponta para sua contribuição na progressão de estados patológicos.

Os estudos analisados reforçam que a ferritina, mediada pela atividade inflamatória de citocinas como a IL-6, não é apenas um marcador, mas também uma participante ativa no agravamento de disfunções endoteliais, estresse oxidativo e remodelamento vascular. Níveis elevados de ferritina e das citocinas analisadas correlacionam-se consistentemente com desfechos cardiovasculares adversos, incluindo aumento do risco de eventos isquêmicos, progressão da aterosclerose e mortalidade.

Ensaio clínico recentes, como os que investigaram o canacinumabe, a colchicina e o tocilizumabe, oferecem evidências robustas do potencial de intervenções anti-inflamatórias no manejo de doenças cardiovasculares. Esses resultados reforçam a necessidade de integrar estratégias terapêuticas personalizadas que considerem o perfil inflamatório individual e biomarcadores, como a ferritina, para otimizar os resultados clínicos.

Diante disso, o aprofundamento das investigações que correlacionam ferritina, IL-6 e IL-1 β é essencial para ampliar a compreensão dos mecanismos subjacentes à inflamação cardiovascular e para validar intervenções terapêuticas específicas. A integração desses conhecimentos na prática clínica pode contribuir para uma abordagem mais eficaz e direcionada no tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares, promovendo tanto a prevenção quanto a melhoria dos desfechos em longo prazo



REFERÊNCIA

CARRILLO, E.; et al. Ferritin's structural and regulatory role in cellular processes. *Journal of Cellular Physiology*, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com>. Acesso em: 20 nov. 2024.

DEPALMA, Ralph G.; HAYES, Virginia W.; O'LEARY, Timothy J. Optimal serum ferritin level range: Iron status measure and inflammatory biomarker. *Metallomics*, v. 13, n. 6, p. mfab030, 2021.

DJAHANPOUR, Niousha et al. A systematic review of interleukins as diagnostic and prognostic biomarkers for peripheral artery disease. *Biomolecules*, v. 13, n. 11, p. 1640, 2023.

FONSECA, Óscar et al. New Perspectives on Circulating Ferritin: Its Role in Health and Disease. *Molecules*, v. 28, n. 23, p. 7707, 2023.

GERÔNIMO, Glaucio Mauren da Silva et al. Risco cardiovascular e sua associação com biomarcadores inflamatórios na doença renal crônica dialítica. 2023.

GOLDSBOROUGH, Earl; OSUJI, Ngozi; BLAHA, Michael J. Assessment of cardiovascular disease risk: a 2022 update. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, v. 51, n. 3, p. 483-509, 2022.

GONZÁLEZ, P. H.; et al. Biomarkers of inflammation and their cardiovascular implications. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2010. Disponível em: <https://www.archives-cardiovascular.com>. Acesso em: 20 nov. 2024.

GOTSMAN, Israel et al. Impaired fasting glucose: a predictor of reduced survival in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*, v. 16, n. 11, p. 1190-1198, 2014.

GRAY, E.; et al. Iron metabolism and the vascular response in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com>. Acesso em: 17 nov. 2024.

GREMMELS, Hendrik et al. A pro-inflammatory biomarker-profile predicts amputation-free survival in patients with severe limb ischemia. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 10740, 2019.



GUO, Songlin et al. Six-month results of stenting of the femoropopliteal artery and predictive value of interleukin-6: Comparison with high-sensitivity C-reactive protein. *Vascular*, v. 28, n. 6, p. 715-721, 2020.

JUSTI, Amanda; TATSCH, Pamela; SIQUEIRA, Luciano Oliveira. Ferritina: biomarcador de doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos. *ABCS Health Sciences*, v. 44, n. 1, 2019.

KATKENOV, Nurlubek et al. Systematic Review on the Role of IL-6 and IL-1 β in Cardiovascular Diseases. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, v. 11, n. 7, p. 206, 2024.

KOWDLEY, K. V.; et al. Ferritin and hepcidin in iron regulation: Implications for health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com>. Acesso em: 17 nov. 2024.

LI, W.; et al. Cytokines and ferritin: The immune-inflammatory axis in disease. *Immunology Reviews*, 2006. Disponível em: <https://www.immunology.com>. Acesso em: 20 nov. 2024.

LIBRA, M. et al. Analysis of G (-174) C IL-6 polymorphism and plasma concentrations of inflammatory markers in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *Journal of clinical pathology*, v. 59, n. 2, p. 211-215, 2006.

MAHROUN, M.; et al. Ferritin: Beyond iron storage, its role in immunity and inflammation. *Clinical Immunology*, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 17 nov. 2024.

MARTÍNEZ, Gonzalo J. et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *Journal of the American Heart Association*, v. 4, n. 8, p. e002128, 2015.

PARRY-JONES, Adrian R. et al. Phase II randomised, placebo-controlled, clinical trial of interleukin-1 receptor antagonist in intracerebral haemorrhage: BLocking the Cytokine IL-1 in ICH (BLOC-ICH). *European Stroke Journal*, v. 8, n. 3, p. 819-827, 2023.

RAMALLAL, Raul et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the SUN cohort. *PloS one*, v. 10, n. 9, p. e0135221, 2015.



RIDKER, Paul M. et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*, v. 118, n. 22, p. 2243-2251, 2008.

SIGNORELLI, Salvatore Santo et al. Plasma levels of inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: results of a cohort study. *Angiology*, v. 67, n. 9, p. 870-874, 2016.

SLAATS, J.; et al. Inflammatory pathways and ferritin: The bridge between iron metabolism and immunity. *Current Opinion in Hematology*, 2016. Disponível em: <https://journals.lww.com>. Acesso em: 20 nov. 2024.

SOYSAL, Pinar et al. Inflammation, frailty and cardiovascular disease. Frailty and cardiovascular diseases: Research into an elderly population, p. 55-64, 2020.

TAKAMURA, Taka-aki et al. Circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL) as a novel predictor of clinical outcome after endovascular therapy in patients with peripheral artery disease (PAD). *Atherosclerosis*, v. 263, p. 192-197, 2017.

TARDIF, Jean-Claude et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *New England journal of medicine*, v. 381, n. 26, p. 2497-2505, 2019.

URQUIZO, R.; et al. Elevated ferritin in inflammatory and infectious conditions: A critical analysis. *Journal of Inflammation Research*, 2019. Disponível em: <https://www.dovepress.com>. Acesso em: 20 nov. 2024.

VOLP, Ana Carolina Pinheiro et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, p. 537-549, 2008.

