



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

KAREN STEFFANI SILVA FLORENCIO

**INVESTIGAÇÃO DA IL-18 E DA IL-18BP COMO
POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA A
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Recife
2025

KAREN STEFFANI SILVA FLORENCIO

**INVESTIGAÇÃO DA IL-18 E DA IL-18BP COMO
POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA A
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Anderson Rodrigues de Almeida

Coorientadora: Ma. Maria Eduarda de Oliveira Gonçalves

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Florencio, Karen Steffani Silva.

Investigação da IL-18 e da IL-18BP como potenciais alvos terapêuticos para a Esclerose Sistêmica / Karen Steffani Silva Florencio. - Recife, 2025.

75 p. : il., tab.

Orientador(a): Anderson Rodrigues de Almeida

Coorientador(a): Maria Eduarda de Oliveira Gonçalves

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Doença autoimune. 2. Esclerodermia. 3. Citocinas. 4. Imunomodulação. 5. Inovação terapêutica. I. Almeida, Anderson Rodrigues de . (Orientação). II. Gonçalves, Maria Eduarda de Oliveira. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

KAREN STEFFANI SILVA FLORENCIO

**INVESTIGAÇÃO DA IL-18 E DA IL-18BP COMO
POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA A
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 14/02/2025

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Dr. Anderson Rodrigues de Almeida
Universidade Federal de Pernambuco/ Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica - Suely Galdino (NUPIT-SG)

Dra. Érika da Silva Bezerra de Menezes
Universidade Federal de Pernambuco/ Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica - Suely Galdino (NUPIT-SG)

Dr. Eraldo Fonseca dos Santos Júnior
Universidade Federal de Pernambuco/ Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica - Suely Galdino (NUPIT-SG)

Suplente: Ma. Heloísa Isabela Leão
Universidade Federal de Pernambuco/ Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica - Suely Galdino (NUPIT-SG)

Dedico este trabalho aos meus amados pais, que sempre estão ao meu lado, cercando-me de muito amor, e que, sob muito esforço, puderam me proporcionar os meios necessários para que eu alcançasse meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de tudo, a Deus por ser o meu refúgio em todos os momentos desta minha caminhada, por ser Aquele que me fortalece nos dias difíceis, sussurrando ao meu ouvido “sê-valente”. Sou grata pela tua imensa bondade e pelos privilégios que me concedeu nos últimos anos.

Sou imensamente grata aos meus amados pais, Marcia Florencio e André Florencio, por todo amor, carinho e apoio. Agradeço por tudo o que fizeram para que eu pudesse me dedicar aos estudos, desde o ensino básico até o ensino superior. Obrigada por todo incentivo aos longos dos anos, por cada palavra amiga e por cada abraço consolador. Vocês sempre serão minha base e os meus maiores exemplos.

Agradeço ao meu querido irmão, João Florencio, por ser meu grande apoio e companhia no dia a dia aqui em Recife. Obrigada por ser aquele com quem posso compartilhar não só fardo diário, mas também muitas histórias e risadas.

Também agradeço às minhas amadas avós, Lindinalva Pereira e Geruza Florencio, mulheres guerreiras e de muita fé. Sei que mesmo longe e com a correria dos dias estou sempre em suas orações. Sou grata a Deus por suas vidas.

Agradeço ao meu amado namorado, Flávio Sousa, por todo amor e apoio, por sempre vibrar minhas vitórias comigo, por sempre acreditar em mim e por sempre estar ao meu lado e se fazer presente mesmo com a distância nos dias da semana.

Também agradeço aos meus queridos sogros, Patrícia Régia e Dr. Flávio Laurentino, por todo incentivo e cuidado, sou grata pela vida de vocês e por todo carinho que têm por mim.

Agradeço a minha grande amiga de longa data, Thaize de Lima, por todas conversas e risadas compartilhadas, sei que posso sempre contar com você. Também agradeço aos amigos que fiz durante a graduação, Nathália Lorena, Renata Alexandria, Mariana Queires, Júlia Arisa, Igor Vinícius e Felipe Henrique, que fizeram com que a trajetória acadêmica fosse mais leve.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Dr. Anderson Rodrigues, e à minha coorientadora, M.a. Maria Eduarda Gonçalves, que me proporcionaram adentrar no mundo científico. Sou grata por todas as oportunidades, experiências e aprendizados ao longo desses anos. Também, sou grata pelos seus

acompanhamentos neste presente trabalho, obrigada por todo apoio, verdadeiramente.

Agradeço a todos que fazem parte do LINAT/UFPE, em especial a Júlia Roberta e Juliana Renata, minhas colegas científicas com quem pude compartilhar experiências enriquecedoras nos últimos anos.

Também agradeço a todos profissionais do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) pela parceria que proporcionou esse trabalho. Da mesma forma, sou grata a todos os pacientes que se dispuseram a participar desta pesquisa, espero que mais avanços sejam alcançados no contexto da Esclerose Sistêmica.

Ainda, sou grata à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo suporte financeiro proporcionado que possibilitou a execução deste projeto.

Também sou imensamente grata à Universidade Federal de Pernambuco e à PROAES pelo auxílio estudantil, que permitiu minha permanência e estadia em Recife para a conclusão do meu curso. Por fim, agradeço a coordenação do curso de Biomedicina e a todos os docentes pelos os conhecimentos transmitidos e pela contribuição nesta minha jornada acadêmica.

“A ciência é um instrumento poderoso, que surgiu para satisfazer a curiosidade natural do ser humano, e que só faz sentido se for usada em prol do próprio ser humano.”

(Zarbin, 2022).

FLORENCIO, Karen Steffani Silva. **Investigação da IL-18 e da IL-18BP como Potenciais Alvos Terapêuticos para a Esclerose Sistêmica**. 2025. 75 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune rara do tecido conjuntivo caracterizada por dano vascular, desequilíbrio imunológico e fibrose da pele e de órgãos internos, sendo a doença reumatológica com maior risco de morte. Sua fisiopatologia tem sido relacionada com a ativação de células imunes e a liberação excessiva de mediadores químicos, como as citocinas. A Interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória que apresenta níveis desregulados em amostras de pacientes com ES, a qual possui um antagonista natural, a proteína de ligação à IL-18 (IL-18BP) que atua inativando a ação dessa citocina. Nesse contexto, considerando que até o presente momento não há cura para essa doença, o objetivo deste trabalho é investigar a IL-18 e a IL-18BP como potenciais alvos terapêuticos para a ES. Para isso, foram recrutados 15 pacientes com ES do Ambulatório de Esclerose Sistêmica do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Foram coletadas amostras de sangue dos pacientes para culturas de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs). As PBMCs foram isoladas e estimuladas ou não com IL-18 e/ou IL-18BP em quatro diferentes condições: células sem tratamento (1), células tratadas com IL-18 a 1 ng/ml (2), células tratadas com IL-18BP a 3,12 ng/ml (3) e células tratadas com IL-18 e com IL-18BP simultaneamente (4). Após 48h os sobrenadantes dos cultivos foram centrifugados e armazenados para as posteriores dosagens. As citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, IFN- γ e TNF foram quantificadas nos sobrenadantes das PMBCs por ELISA sanduíche, seguindo as instruções dos fabricantes. Todos os pacientes recrutados foram do sexo feminino, a média de idade foi de 49,4 anos e o subtipo ES_{lc} foi o mais presente na população estudada. As PBMCs estimuladas com IL-18 e com IL-18/IL-18BP, em comparação às células sem estímulos, apresentaram um aumento estatisticamente significativo na expressão de IL-6, sendo $p=0.0133$ e $p=0.0019$, respectivamente. As células estimuladas apenas com IL-18BP não expressaram um aumento significativo da IL-6. A secreção das demais citocinas não foi modificada significativamente pelas condições testadas por esse estudo. Os dados epidemiológicos da população de estudo do presente trabalho foram semelhantes àqueles encontrados na literatura. A IL-18 e o conjunto IL-18/IL-18BP promoveram aumento na secreção da IL-6 em PBMCs de pacientes com ES, evidenciando o seu papel fisiopatológico e o seu potencial como alvo terapêutico. Estudos adicionais são necessários para melhor detalhamento dos efeitos da IL-18/IL-18BP na esclerose sistêmica.

Palavras-chave: Doença autoimune. Esclerodermia. Citocinas. Imunomodulação. Inovação terapêutica.

FLORENCIO, Karen Steffani Silva. **Investigation of IL-18 and IL-18BP as Potential Therapeutic Targets for Systemic Sclerosis**. 2025. 75 pages. Course completion work (Graduation in Biomedicine) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune disease of connective tissue characterized by vascular damage, immunological imbalance and fibrosis of the skin and internal organs, being the rheumatological disease with the highest risk of death. The pathophysiology has been related to the activation of immune cells and the excessive release of chemical mediators, such as cytokines. Interleukin-18 (IL-18) is a pro-inflammatory cytokine that presents unregulated levels in samples from SSc patients, which has a natural antagonist, the IL-18 binding protein (IL-18BP), which acts to inactivate the action of this cytokine. In this context, considering that to date there is no cure for this disease, the objective of this work is to investigate IL-18 and IL-18BP as potential therapeutic targets for SSc. For this, 15 patients with SSc were recruited from the Systemic Sclerosis Outpatient Clinic of the Rheumatology Service of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE). Blood samples were collected from patients for cultures of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). PBMCs were isolated and stimulated or not with IL-18 and/or IL-18BP in four different conditions: cells without treatment (1), cells treated with IL-18 at 1 ng/ml (2), cells treated with IL-18BP at 3.12 ng/ml (3) and cells treated with IL-18 and IL-18BP simultaneously (4). After 48h, the culture supernatants were centrifuged and stored for subsequent measurements. The cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, IFN- γ and TNF were quantified in PMBC supernatants by sandwich ELISA, following the manufacturers' instructions. All recruited patients were female, the average age was 49.4 years and the ESsC subtype was the most present in the studied population. PBMCs stimulated with IL-18 and IL-18/IL-18BP, compared to cells without stimulation, showed a statistically significant increase in IL-6 expression, with $p=0.0133$ and $p=0.0019$, respectively. Cells stimulated with only IL-18BP did not express a significant increase in IL-6. The secretion of other cytokines was not significantly modified by the conditions tested in this study. The epidemiological data of the study population of the present work were similar to those found in the literature. IL-18 and the IL-18/IL-18BP combination promoted an increase in IL-6 secretion in PBMCs from patients with SSc, highlighting its pathophysiological role and its potential as a therapeutic target. Additional studies are needed to better detail the effects of IL-18/IL-18BP on systemic sclerosis.

Key words: *Autoimmune disease. Scleroderma. Cytokines. Immunomodulation. Therapeutic innovation.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Manifestações clínicas observadas na ES.....	19
Figura 2 – Processo fisiopatológico da esclerose sistêmica.....	24
Figura 3 – Papel biológico da IL-18 e da sua proteína de ligação (IL-18BP).....	30
Figura 4 – Desenho esquemático do delineamento do estudo.....	37
Figura 5 – Níveis da IL-6 em cultivo de PBMCs estimuladas com IL-18, IL-18BP e com L-18/IL-18BP.....	44
Figura 6 – Níveis das citocinas IL-14 (A), IL-13 (B), IL-17A (C) e TNF (D) em cultivos de PBMCs de pacientes com ES.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Citocinas avaliadas, fabricantes e limites de detecção	40
Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes com ES do estudo (n=15)	42

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Esclerose sistêmica	16
2.1.1 Epidemiologia.....	17
2.1.2 Etiopatogenia.....	18
2.1.3 Manifestações clínicas.....	19
2.1.4 Fisiopatologia.....	23
2.1.5 IL-18.....	27
2.1.6 IL-18BP.....	30
2.1.7 Diagnóstico.....	31
2.1.8 Tratamento farmacológico.....	32
3 OBJETIVO	
3.1 Objetivo geral.....	36
3.2 Objetivos específicos.....	36
4 METODOLOGIA	
4.1 Tipo do estudo	37
4.2 Delineamento do estudo	37
4.3 Local e período do estudo	37
4.4 População do estudo	38
4.4.1 Pacientes com Esclerose sistêmica.....	38
4.4.2 Coleta de sangue.....	38
4.5 Ensaios ex vivo	38
4.5.1 Isolamento e culturas de PBMC.....	39
4.5.2 Dosagens de citocinas.....	39
4.6 Análises dos resultados	40
4.7 Considerações éticas	41
5 RESULTADOS	42
5.1 Perfil clínico dos pacientes com esclerose sistêmica.....	42
5.2 Atividade imunomoduladora da IL-18 e da IL-18BP em PBMC de pacientes com ES.....	43
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÃO	50
8 PERSPECTIVAS	51
REFERÊNCIAS	52

APÊNDICES	62
ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES), também conhecida como esclerodermia, é uma doença autoimune rara e complexa do tecido conjuntivo (Volkman *et al.*, 2023). É caracterizada pela vasculopatia, inflamação e fibrose progressiva da pele e de órgãos internos (Benfaremo *et al.*, 2022). Ainda, os pacientes com essa doença são classificados em duas formas principais, sendo: ES cutânea limitada (ESlc), em que é visto um espessamento cutâneo distal, e ES cutânea difusa (ESdc), em que são observadas alterações cutâneas distais e proximais generalizadas (Muruganandam *et al.*, 2023).

Com relação à etiologia e à fisiopatologia da ES, ambas não foram totalmente elucidadas na literatura, no entanto fatores genéticos, epigenéticos e ambientais são relacionados com a sua causa e o dano endotelial precoce, a inflamação e a consequente reação fibrótica têm sido associadas a sua patogênese (Altork *et al.*, 2015; Dai *et al.*, 2024; Rosendahl, *et al.*, 2022).

Ademais, no contexto da fisiopatologia da ES, tem sido observado que em resposta ao dano vascular há ativação de células do sistema imunológico inato e adaptativo, além da liberação de mediadores químicos, como as citocinas, importantes na comunicação celular por atuarem no estabelecimento de vias imunológicas (Cutolo *et al.*, 2019; Kany *et al.*, 2019). Essas alterações vasculares e imunológicas levam a transformação de fibroblastos em miofibroblastos, os quais passam a produzir intensa matriz extracelular (MEC), além de e liberar mais fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas, favorecendo o processo fibrótico da ES (Kim *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, a interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória que apresenta como principal característica a indução da atividade de células imunes e inflamatórias, levando à autoimunidade (Ihim *et al.*, 2022). Sua função mais conhecida é estimular a produção de IFN- γ pelos linfócitos Th1, todavia linfócitos Th2 também podem ser influenciados pela IL-18 e produzir suas citocinas (Nakanishi, K 2018). Esses subtipos de linfócitos influenciados pela IL-18, células Th1 e Th2, estão relacionados com a fisiopatologia da ES, em que as células Th1 são primordiais no processo inflamatório da doença e as células Th2 são atuantes na liberação excessiva de citocinas e fatores de crescimento pró-fibróticos (Chizzolini *et al.*, 2011; Jim *et al.*, 2022).

Ainda, a IL-18 apresenta uma proteína de ligação, a IL-18 BP, um antagonista natural que regula a ação da citocina, podendo, assim, influenciar a produção dos mediadores das vias Th1 e Th2 (Park *et al.*; 2022). Dessa forma, a IL-18 é regulada por feedback negativo, uma vez que o aumento de IFN- γ produzido por essa citocina regula positivamente a IL-18BP (Muhl; Bachmann, 2019). Essa relação entre a IL-18 e a IL-18BP faz com que essas moléculas sejam alvos de estudos para o diagnóstico e tratamento de doenças (Esmailbeig; Ghaderi, 2017; Mertz *et al.*, 2024).

Na literatura, alguns artigos mencionaram o aumento da IL-18 no soro e em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes com ES quando comparado com grupos controle (Scala *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2016). Ainda, com relação a IL-18BP, estudos recentes relacionam essa molécula com a redução da fibrose pulmonar em camundongos induzidos por bleomicina (Zhang *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2019).

Nesse contexto, com relação ao tratamento da ES, há uma necessidade de opções terapêuticas eficazes para os pacientes afetados por essa doença (Mulcaire-Jones *et al.*, 2023). Devido à heterogeneidade da ES, os fármacos mais utilizados são voltados para o alívio sintomático, como os glicocorticóides, imunossupressores e vasodilatadores (Zhao *et al.*, 2022). Na atualidade, apesar dos avanços nesse âmbito, como a aprovação do Nintedanibe pela FDA (Food and Drug Administration) e estudos de outros anticorpos monoclonais, como o rituximabe (RTX), o tratamento dos pacientes continua desafiador (Distler *et al.*, 2019; Yoshifuji *et al.*, 2023).

Diante disso, a qualidade e expectativa de vida dos afetados ainda são consideradas baixas, o que sugere que os estudos acerca da ES devem ser direcionados para a elucidação da fisiopatologia e para identificação de novos alvos terapêuticos (Volkman; Buriki, 2022; Pope *et al.*, 2023).

Dessa forma, visto que a ES é uma doença debilitante e que não tem cura, percebe-se a necessidade de mais pesquisas voltadas para melhores formas de tratamento. Assim, uma vez que a IL-18 e a IL-18BP são moléculas que apresentam possível relação com a fisiopatologia da ES, a investigação dessa citocina e da sua proteína de ligação como potenciais agentes terapêuticos, pode impactar positivamente os estudos relacionados à esclerose sistêmica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica (ES), também conhecida como esclerodermia, é uma doença rara e complexa do tecido conjuntivo, caracterizada pela disfunção imunológica, disfunção do sistema vascular e fibrose progressiva da pele e de órgãos internos como os pulmões, os rins e o coração (Jerjen *et al.*, 2022; Ren *et al.*, 2023; Benfaremo *et al.*, 2022).

Sob perspectiva histórica, os primeiros relatos de alterações cutâneas que indicavam uma esclerodermia datam de 4000 a.C em notas de Hipócrates (460-370), onde se encontravam referências a pacientes com “espessamento de pele” (Kowalska-Kępczyńska, 2022). Porém, apenas em 1892 o médico William Osler relacionou a esclerodermia com manifestações sistêmicas, descrevendo que os pacientes acometidos pela doença poderiam chegar a óbito por problemas pulmonares e renais (Labord, H; Young, P., 2012).

Na atualidade, a ES é clinicamente dividida em dois grupos principais, os quais estão relacionados com a extensão da fibrose cutânea dos pacientes, sendo eles: ES cutânea limitada (ESlc) e ES cutânea difusa (ESdc) (Muruganandam *et al.*, 2023; Starnoni *et al.*, 2021). Ainda, há outro grupo relevante de pacientes com essa doença, o qual inclui os casos de ES sine esclerodermia (Hoogen *et al.*, 2014).

Nesse contexto, os pacientes com ESlc apresentam espessamento cutâneo distal, sendo geralmente limitada aos dedos, mãos e antebraço, enquanto os pacientes com ESdc manifestam um espessamento cutâneo rápido nas regiões distais e proximais, face e tronco (Reggiani *et al.*, 2022; O’Reilly, 2024). Por outro lado, os pacientes que compõe o grupo ES sine esclerodermia não apresentam envolvimento dérmico, mas manifestam a doença nos órgãos internos (Denton, 2015).

Assim, as manifestações clínicas da ES são marcadas pela heterogeneidade, em que podem ser vistas fibrose cutânea, úlceras digitais, envolvimento pulmonar, renal, cardíaco e gastrointestinal (Starnoni *et al.*, 2021). Dessa forma, cada subgrupo da ES pode apresentar diferentes achados clínicos, sistêmicos e sorológicos (Capacete *et al.*, 2023).

Esse panorama faz com que tanto o diagnóstico quanto o tratamento da ES sejam complexos e desafiadores (Efrimescu *et al.*, 2023; Balogh *et al.*, 2024). Dessa forma, devido ao seu caráter multissistêmico e aos desafios relacionados a sua identificação e ao seu tratamento, a ES diminui a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes acometidos, sendo uma das doenças com maior risco de morte na reumatologia (Volkman *et al.*, 2023).

2.1.1 Epidemiologia

Em relação a incidência e a prevalência da ES, é visto que esses parâmetros variam de forma significativa em todo o mundo, em que nenhum estudo, até o presente momento, fornece dados epidemiológicos globais padronizados (Nikpour *et al.*, 2010; Scheen *et al.*, 2023; Tian *et al.*, 2023;). As tendências globais de esclerodermia destacam a maior prevalência da ES em pacientes europeus, norte e sul-americanos (Calderon; Pope, 2023). Nos EUA e na Europa é estimada uma incidência anual entre 7,2 - 33,9 e 13,5 - 44,3 por 100.000 pessoas, respectivamente, enquanto que na Coreia do Sul é de 0,8 também em 100.000 habitantes por ano (Scheen *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2022).

No Brasil, há poucas pesquisas com dados de prevalência e incidência, sendo mais comuns estudos epidemiológicos relacionados às manifestações clínicas nos pacientes (Horimoto *et al.*, 2016; Marangoni *et al.*, 2013). O estudo brasileiro de Homimoto *et al.* (2016), realizado no Centro-Oeste, apresentou taxas de incidência, 11,9 por milhões de habitantes, de e prevalência, 105,6 por milhões de habitantes, inferiores aos encontrados em estudos americanos e próximos aos dados observados em estudos europeus.

Fernando *et al.* (2022), em uma pesquisa realizada no ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) com 111 pacientes com ES, observou uma maior proporção do sexo feminino entre os pacientes recrutados, sendo a média de idade 49 anos e a manifestação clínica mais predominante o fenômeno de Raynaud. Nesse mesmo estudo, foi visto que a forma cutânea limitada (ESlc) foi o subtipo da ES mais prevalente nas pacientes de Pernambuco, com 60,36%.

Com relação aos indivíduos acometidos por essa doença, observa-se que esses estão entre a terceira e a quinta década de vida, sendo o pico de incidência

por volta dos 50 anos, no entanto há uma variabilidade na idade de início da ES (Efrimescu *et al.*, 2023). A ES afeta principalmente as mulheres, com proporção de mulher-homem de cerca de 3:1 ou 5:1 (Lazzaroni *et al.*, 2023; Adigun *et al.*, 2024).

Ainda, a taxa de mortalidade é maior nos pacientes com ES quando comparada à taxa da população geral, sendo observado que a sobrevida geral de 10 anos é de 92% para os pacientes com ESic e de 65% para os pacientes com Esdc (Hao *et al.*, 2016; Lazzaroni *et al.*, 2023). Além disso, a ES é a doença reumatológica com maior mortalidade, em que mais da metade das mortes dos pacientes afetados são consideradas diretamente relacionadas à doença (Elhai *et al.*, 2017; Coi *et al.*, 2021).

2.1.2 Etiopatogenia

A etiopatogenia da ES é amplamente desconhecida, em que o gatilho que desencadeia a doença ainda não foi determinado, porém há evidências que sugerem uma conexão entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais na causa ES (Buriki; Volkmann, 2022; Altorok; Kahaleh, 2015).

Nesse contexto, alguns genes foram sugeridos como loci de suscetibilidade para a ES a partir de estudos de associação genômica ampla (Dai *et al.*, 2024). Ainda, o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) ou antígeno leucocitário humano (HLA), localizado no cromossomo 6, representa a região mais densa e polimórfica do genoma humano e é observado como tendo a associação genética mais forte com a susceptibilidade à ES (Machhua *et al.*, 2023).

No entanto, os fatores genéticos não são os únicos capazes de explicar o desencadear da ES. A regulação epigenética, que envolve metilação de DNA, modificação de histonas e regulação de microRNAs, desempenha um papel importante na ocorrência dessa doença (Murdaca *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2022).

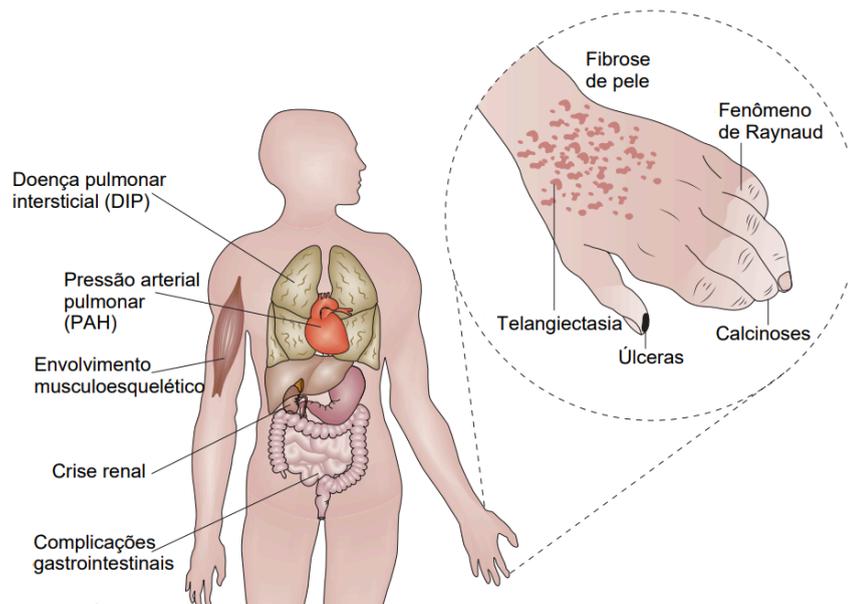
Além disso, as infecções causadas pelo citomegalovírus humano (HCMV), herpesvírus humano-6 (HHV-6), parvovírus B19 (B19V) e retrovírus foram propostos como potenciais agentes causadores da ES (Ferri *et al.*, 2021). Outros fatores ambientais, como a exposição a substâncias químicas, como sílica e solventes orgânicos, hormônios femininos e anormalidades imunológicas celulares e humorais também são relacionados como possíveis gatilhos para a ES (Yu *et al.*, 2022; Zimmermann; Pizzichini, 2013).

2.1.3 Manifestações clínicas

A ES é um distúrbio complexo que afeta múltiplos sistemas, a qual apresenta uma ampla variedade clínica entre os indivíduos (Adigun *et al.*, 2024). Assim, os principais subgrupos da doença, ES cutânea limitada (ESlc) e ES cutânea difusa (ESdc), podem apresentar diferentes achados clínicos (Capacete *et al.*, 2023).

Várias manifestações clínicas são descritas na ES, como a fibrose cutânea (ESlc ou ESdc), úlceras isquêmicas digitais, envolvimento pulmonar (doença pulmonar intersticial (DPI) e/ou hipertensão pulmonar), gastrointestinal, cardíaco e renal (Starnoni *et al.*, 2021) retratadas na figura 3. Os pacientes com ESlc, anteriormente conhecida como síndrome de CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia), têm envolvimento da pele do cotovelo distal e Joelho distal, com ou sem envolvimento facial e cervical, e frequentemente têm fenômeno de Raynaud (FRy) e doença intestinal grave, já os pacientes com ESdc têm envolvimento da pele que se estende até as extremidades proximais e tronco e apresentam risco aumentado de crise renal e envolvimento cardíaco (Reggiani *et al.*, 2022; O'Reilly, 2024; Bobeica *et al.*, 2022; Ren *et al.*, 2023).

Figura 1 — Manifestações clínicas observadas na ES



Fonte: Adaptado de Allanoné (2015)

Os primeiros sinais de ES incluem o fenômeno de Raynaud (FRy), uma característica da microvasculopatia que pode afetar tanto as extremidades periféricas quanto o coração (Volkman *et al.*, 2023; George *et al.*, 2023). O FRy é caracterizado pela descoloração por vasoespasmo, com branqueamento inicial por vasoconstrição, progressão para cianose azul-púrpura dolorosa e resolução com hiperemia, geralmente é induzida por estímulos frios e localizada simetricamente sobre os dedos das mãos, mas pode os dedos dos pés, orelhas e nariz (Pearson *et al.*, 2018; Adigun *et al.*, 2024). Esse fenômeno pode se manifestar anos antes do início do envolvimento visceral, particularmente em casos de ES_{lc}, no entanto na ES_{dc} o FRy pode ocorrer simultaneamente ou logo após o início das alterações cutâneas (Adigun *et al.*, 2024).

Outro estágio das lesões cutâneas no curso da ES é chamada de “fase fibrótica prolongada” em que há um endurecimento gradual da pele dos dedos (esclerodactilia), começando pelas articulações metacarpofalângicas, no entanto nessa fase a pele facial também começa a ser atingida (Kowalska-Kępczyńska *et al.*, 2022). Assim, numerosas telangiectasias, deformidade do nariz semelhante ao bico de um pássaro e uma microstomia adquirida (boca anormalmente pequena) junto com sulcos radiais ao redor da boca são observados (Pearson *et al.*, 2018; Kowalska-Kępczyńska *et al.*, 2022).

A fibrose da pele na ES inicia nos dedos distais das mãos e dos pés e progride proximalmente, em que nas fases iniciais, os dedos das mãos ficam inchados como resultado de alterações microvasculares e inflamação e, com o tempo, a deposição excessiva de colágeno leva ao espessamento da pele e movimento limitado sobre as articulações, resultando em contraturas de articulações grandes e pequenas em alguns pacientes (Volkman *et al.*, 2023; Adigun *et al.*, 2024). Nesse contexto, a pele esticada e espessa pelo desenvolvimento da fibrose é uma das marcas clínicas de relevância na ES (Varga; Trojanowska., 2023; Ho *et al.*, 2014).

Manifestações musculoesqueléticas são prevalentes em quase todos os pacientes com ES, sendo a artralgia e a mialgia as manifestações frequentemente relatadas (Adigun *et al.*, 2024). O envolvimento musculoesquelético é observado entre 40–90% dos pacientes com ES, em que qualquer estrutura do sistema musculoesquelético, como ossos, articulações, bainhas de tendões, tendões e músculos, pode ser afetada, assim dores musculares e nas articulações e tendões

são observadas (Wielosz *et al.*, 2024; Sandler *et al.*, 2020; Adigun *et al.*, 2024).

Ainda, calcinoses cutâneas, acúmulo de sais de cálcio insolúveis na pele e nos tecidos subcutâneos, pode afetar até 20-40% dos pacientes com ES, em que a prevalência pode variar dependendo da etnia, localização geográfica e abordagem diagnóstica (Davuluri *et al.*, 2023; Richardson *et al.*, 2020). Na ES, essa manifestação resulta da deposição de cristais de hidroxapatita na matriz extracelular da derme e tecido subcutâneo, no entanto o acúmulo de cálcio também pode ocorrer no tronco ou em um padrão mais generalizado, o que pode levar a morbidade significativa como resultado de dor, ulceração, infecção e contração articular (Pearson *et al.*, 2018; Hughes *et al.*, 2022). Do ponto de vista clínico, a maior duração da doença, uma idade avançada, a positividade dos anticorpos anticentrômero, anti-PM/Scl e anti-RNA polimerase III, um padrão capilaroscópico tardio e a isquemia digital foram relatados como os principais fatores de risco para calcinose relacionada à ES (Avanoglu-Guler *et al.*, 2024).

Com relação ao envolvimento pulmonar na ES, são observadas a doença pulmonar intersticial (DPI) e a hipertensão arterial pulmonar (HAP), sendo esse envolvimento a principal causa de mortalidade em pacientes com esclerose sistêmica (Hassoun *et al.*, 2011; Liakouli *et al.*, 2023; Adigun *et al.*, 2024). A doença pulmonar intersticial associada à ES, manifestada como fibrose pulmonar bibasilar, tem um impacto significativo na qualidade de vida e nos custos de saúde por causar o maior risco de mortalidade de todos os potenciais envolvimento de órgãos, sendo mais prevalente e grave na ESdc. Em aproximadamente 40% dos pacientes com esse problema pulmonar, a progressão da DPI ocorre e está associada à dispneia ao esforço e à tosse seca cada vez mais persistente (Adigun *et al.*, 2024; Roofeh *et al.*, 2022).

Ainda no contexto do envolvimento pulmonar na ES, a HAP representa outra manifestação pulmonar comum, com um espectro que varia de doença assintomática a HAP grave acompanhada de insuficiência cardíaca direita, sendo caracterizada por aumento da resistência vascular pulmonar devido à remodelação e oclusão das arteríolas pulmonares (Adigun *et al.*, 2024; Volkmann *et al.*, 2023). Embora todos os pacientes com ES tenham um risco aumentado para essa complicação, ela é mais prevalente em pacientes com anticorpos anticentrômero, telangiectasias extensas e maior duração da doença (Volkmann *et al.*, 2023). Geralmente, estudos epidemiológicos sugerem que a DPI é mais comum na ESdc,

enquanto a HAP é mais comum na ESlc (Giacomelli *et al.*, 2017; Adigun *et al.*, 2024). Os sintomas mais comuns do envolvimento pulmonar na ES são falta de ar aos esforços físicos, a qual pode progredir para dispneia em repouso, e tosse não produtiva (Oliveira *et al.*, 2022).

O envolvimento gastrointestinal é quase universal na ES, abrangendo esclerose sistêmica cutânea difusa e limitada (Adigun *et al.*, 2024). Distúrbios da motilidade esofágica são prevalentes em 90% dos pacientes com a doença, com uma taxa de mortalidade aumentada em pacientes com envolvimento esofágico grave (Li *et al.*, 2021). As principais manifestações são disfagia, refluxo ácido, azia e dor pós-esternal, mas podem ocorrer sintomas gastrointestinais adicionais, como indigestão, perda de peso, náuseas, vômitos, tosse e rouquidão (Adarsh *et al.*, 2019; López *et al.*, 2017). Ainda, o envolvimento do trato gastrointestinal inferior ocorre em até 50% dos pacientes, em que é observado má absorção, constipação, diarreia, pseudo-obstrução recorrente e incontinência fecal (Volkman *et al.*, 2023; Dein *et al.*, 2019).

Com relação ao envolvimento cardíaco na ES, cerca de 80% dos pacientes apresentam essa manifestação clínica, em que são vistos pericardite, derrame pericárdico, cardiomiopatia dilatada e arritmias, no entanto a maioria dos pacientes com ES com envolvimento cardíaco é subclínica, especialmente no início do curso da doença (Moysidou *et al.*, 2022; Zaneta *et al.*, 2019). A disfunção miocárdica primária resulta do comprometimento da circulação microvascular coronária, inflamação miocárdica e fibrose, além disso os derrames pericárdicos são geralmente pequenos e exsudativos, sendo mais comuns na ESdc (Adigun *et al.*, 2024; Bruni *et al.*, 2021; Quiao *et al.*, 2023). Assim, o comprometimento do coração nos pacientes com ES é uma manifestação clínica que está associada a um prognóstico dito como ruim (Quiao *et al.*, 2023).

A doença renal nos pacientes com ES é mais observada no subtipo ESdc e geralmente ocorre nos primeiros dois anos, ao passo que há o agravamento do envolvimento cutâneo nesses pacientes (Steen, 2014; Bruni *et al.*, 2018). O envolvimento renal na ES é manifestado principalmente pela crise renal da esclerodermia (CRE), definida como o novo início de hipertensão arterial acelerada e/ou insuficiência renal oligúrica rapidamente progressiva durante o curso da doença, no entanto alguns pacientes podem apresentar hipertensão leve e função renal normal, sendo inicialmente assintomáticos (Reggiani *et al.*, 2022; Steen, 2014).

Ainda, várias formas de vasculopatia renal crônica e de função renal reduzida também são complicações da esclerodermia, sendo os principais fatores de risco para o envolvimento renal o derrame pericárdico, atritos de tendão, ESdc, anticorpo anti-RNA polimerase III e o uso de corticosteróides em altas doses ou baixas doses crônicas (Gigante *et al.*, 2022; Adigun *et al.*, 2024).

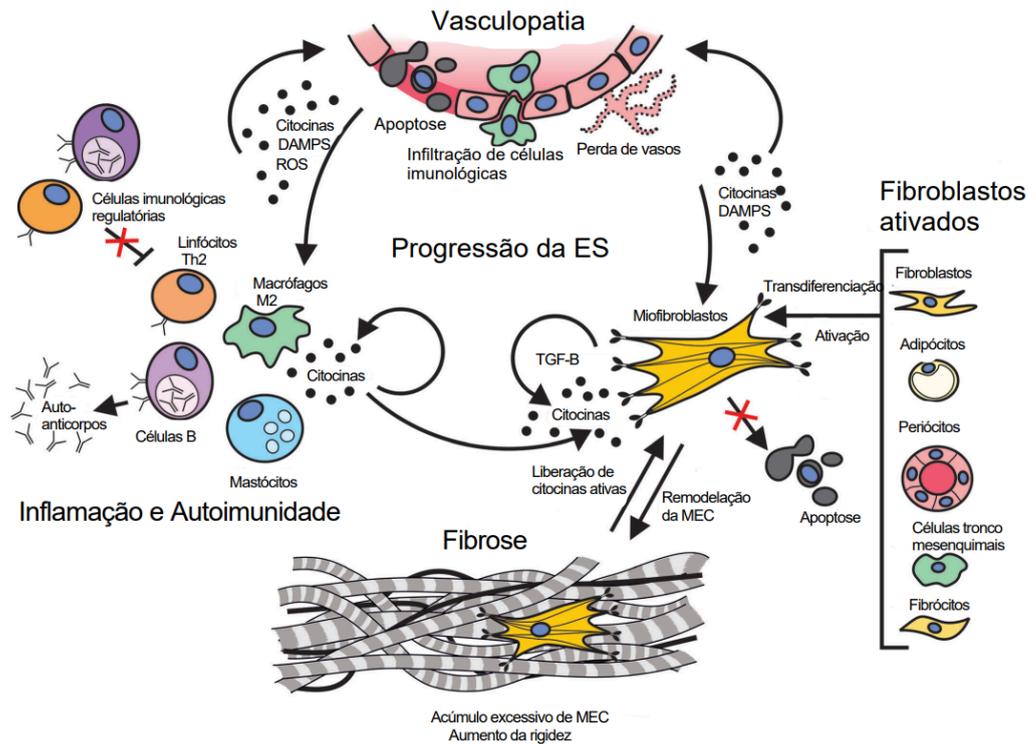
2.1.4 Fisiopatologia

A fisiopatologia da ES, além de complexa, ainda não foi completamente elucidada, no entanto, o dano endotelial precoce, a inflamação, a autoimunidade e a consequente reação fibrótica têm sido associadas a sua patogênese (Dai *et al.*, 2024; Rosendahl *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o dano vascular é um dos principais eventos ocorridos no curso da doença (Hua-Huy *et al.*, 2015). Essa disfunção endotelial promove a vasoconstrição por induzir vasoconstritores endógenos, como a endotelina-1 (ET-1), e por reduzir vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), o que implica na hipóxia tecidual e na produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Cutolo *et al.*, 2019). A partir disso, ocorre uma proliferação de células musculares lisas, espessamento da camada íntima, duplicações da camada basal e a transição endotélio-mesenquimal (Rosendahl *et al.*, 2022).

Essas alterações mencionadas podem ser relacionadas com a ET-1 produzida no dano endotelial, uma vez que essa molécula desempenha um papel fundamental na transição endotélio-mesenquimal ao induzir a proliferação de fibroblastos e a diferenciação desses em miofibroblastos (Hua-Huy *et al.*, 2015). No entanto, vale ressaltar que apesar do dano vascular ocorrer, principalmente, na microcirculação, a macrocirculação também é afetada, com isso, há ativação do sistema imunológico, deposição de matriz extracelular (MEC) e fibrose tecidual irrestrita (Truchetet *et al.*, 2023; Benfaremo *et al.*, 2022) conforme a figura 1.

Figura 1 — Processo fisiopatológico da esclerose sistêmica



Fonte: Adaptado de Rosendahl (2022)

Legenda: DAMPs: padrões moleculares associados a danos; ROS: espécies reativas de oxigênio; TGF-β: fator do crescimento beta; Th2: linfócitos T helper ativado do tipo 2; M2: macrófagos ativado do tipo 2 MEC: Matriz extracelular

Assim, a desregulação imunológica e a inflamação desempenham um papel crucial na fisiopatologia da ES, com desregulação do sistema imunológico inato e adaptativo (Adigun *et al.*, 2024). É postulado que as lesões endoteliais iniciais liberam padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), o que ativa e recruta o sistema imune, favorecendo a inflamação (Rosendahl *et al.*, 2019). Com isso, macrófagos, monócitos e células dendríticas ativados promovem ainda mais lesão vascular, ativando as células T e B, além favorecerem a produção de citocinas pró-fibróticas e pró-inflamatórias, o que contribui para a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblasto (Kumar *et al.*, 2017; Rosendahl *et al.*, 2022). Nessa perspectiva, a interação complexa entre o sistema imunológico inato e adaptativo é aceita como fator chave na patogênese da ES (Worrell; O'Reilly, 2020).

Com relação aos macrófagos nessa doença, o subtipo M2 suprime parcialmente as respostas do subtipo M1, promovendo a produção de MEC e a liberação de citocinas pró-fibróticas (Cutolo, 2019). Estudos realizados por Christmann e colaboradores (2011) em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes com ES, apontaram o aumento da expressão gênica de

monócitos/macrófagos e um estudo recente de Bhandari *et al.*, mostrou que o perfil de ativação de macrófagos na ES é pró-fibrótico e a co-cultura com fibroblastos dérmicos impulsionou a ativação e a transição de miofibroblastos. Outra célula do sistema imune inato, os mastócitos, também foram localizados em fibroblastos da pele dos pacientes com ES, os quais induzem a produção do fator de crescimento beta (TGF- β), importante no processo fibrótico (Brown; O'Reilly; 2018). Ainda, em um modelo animal de ES, foi visto que após a depleção de células dendríticas, a fibrose induzida foi reduzida, o que indica a relação de outra célula imune inata na fisiopatologia da ES (Kioon *et al.*, 2018).

O envolvimento do sistema imune humoral é em parte demonstrado pela presença de infiltrados de linfócitos B, os quais foram detectados na pele de pacientes com ES (Zimmermann; Pizzichini., 2013). As células B ativadas desempenham vários papéis no desenvolvimento da ES, como a secreção da citocina IL-6, importante na promoção de um fenótipo pró-fibrótico em fibroblastos da pele por contato direto célula-célula ou secreção de TGF- β (Rosendahl *et al.*, 2022). Ainda, um pequeno subconjunto de células B denominadas células B reguladoras (Bregs) são potentes células reguladoras da inflamação e autoimunidade (Brown; O'Reilly; 2018).

Além disso, os autoanticorpos específicos, que representam uma das marcas registradas da doença, é a expressão mais evidente do envolvimento do sistema imune humoral na patogênese da ES, em que foi sugerido um possível papel patogênico do anticorpo anti-topoisomerase (ATA) na ES após sua ligação aos fibroblastos e adesão induzida e ativação de monócitos cocultivados (Zimmermann; Pizzichini., 2013). Outro autoanticorpo, a anti-fibrilina-1, uma proteína de matriz com função arquitetônica primária, foi detectado nos soros de pacientes com ES de várias origens geográficas (Chizzolini *et al.*, 2011). Também foi demonstrado que os autoanticorpos desempenham um papel central em causar danos vasculares e fibróticos na ES ao atingir células endoteliais e fibroblastos, sugerindo um papel potencialmente fisiopatológico para os anticorpos anti-células endoteliais, anti-fibrilina-1 (anti-FBN1) e anti-metaloproteinases de matriz (anti-MMPs) 1 e 3, os quais desencadeiam a apoptose, representando o passo inicial na patogênese da ES (Raja; Denton., 2015).

As células TCD4⁺ podem se diferenciar em células T auxiliares (Th) Th1, Th2, Th17 e células T reguladoras (Treg), as quais têm sido relacionadas com a

fisiopatologia da ES, estando envolvidas tanto na resposta inflamatória precoce quanto no processo fibrótico tardio (Jin *et al.*, 2022; Battista *et al.*, 2023). Os linfócitos Th2, pela liberação excessiva de citocinas e fatores de crescimento pró-fibróticos, bem como os linfócitos Th1, os quais apresentam baixa atuação fibrótica, mas que são primordiais no processo inflamatório, estão envolvidas no desenvolvimento da ES (Chizzolini *et al.*, 2011). As células Th17, produtoras de IL-17, induzem as vias de sinalização pró-inflamatória e estudos relataram um aumento de Th17 e IL-17 nas células de pacientes com ES, enquanto as células Treg podem participar da fisiopatologia da ES por mecanismos diferentes (Jin *et al.*, 2022).

As células Th2 são importantes produtoras da IL-4, citocina que pode induzir diretamente os fibroblastos a promoverem a produção de MEC, além de induzir o TGF- β a produzir mais fibroblastos (Khanna *et al.*, 2020; Brown; O'Reilly; 2018). Ainda, outras citocinas derivadas de células Th2, como IL-13 e IL-5, também promovem a superprodução de colágeno por fibroblastos, uma vez que a via Th2 hiperativa e desregulada desencadeia um mecanismo de reparo excessivo que culmina em fibrose (Guo *et al.*, 2022; Nguyen *et al.*, 2020). Ainda, citocina IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que contribui para a resposta da via Th2 (Kuzumi *et al.*, 2021). Na literatura, alguns estudos indicam que há uma importante relação entre a IL-6 e a patogênese da ES, destacando que os níveis dessa citocina estão elevados no soro e em PBMCs de pacientes com ES (Bohdziewicz *et al.*, 2022).

Por outro lado, as citocinas derivadas dos linfócitos Th1, como IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2 e IL-12 participam das respostas pró-inflamatórias, em que o IFN- γ é relacionado com a inibição da deposição de colágeno favorecida pelas células Th2 (Guo *et al.*, 2022; Chizzolini *et al.*, 2011). O equilíbrio das células Th1/Th2 desempenha um papel importante nas doenças autoimunes, sendo visto um desequilíbrio dessas células nos pacientes com ES, o qual é significativamente deslocado para o subtipo Th2 (Jin *et al.*, 2022).

Ainda no contexto da patogênese da ES, a IL-17, derivada dos linfócitos Th17, induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6, por fibroblastos na pele e pulmão humanos (Kobayashi *et al.*, 2022). Estudos mostraram que pode haver um ciclo de feedback positivo entre as células Th17 que produzem IL-17 na ES, o que estimula direta ou indiretamente a ativação de fibroblastos,

células endoteliais vasculares e células musculares lisas (Liu *et al.*, 2016).

As células Tregs, por outro lado, são essenciais para a manutenção da autotolerância e da homeostase imunológica, no entanto a função supressora dessas células em pacientes com ES é limitada, causando a quebra da resposta imune, inflamação crônica e fibrose (Jin *et al.*, 2022; Kobayashi *et al.*, 2022).

Dessa forma, as citocinas pró-fibrogênicas e pró-inflamatórias, os fatores de crescimento e determinados autoanticorpos levam à ativação de fibroblastos em miofibroblastos (Rosendahl *et al.*, 2022). Os miofibroblastos são caracterizados por filamentos contráteis de actina do tipo músculo liso α (α -SMA), que são de importância fisiológica no processo de cicatrização do tecido conjuntivo e reparo de feridas, no entanto, na ES o reparo não é autolimitado, ocorrendo uma ativação inapropriada e contínua de fibroblastos, levando a uma resposta fibrótica exagerada (Raja; Denton., 2015).

Um fator de crescimento chave envolvido na ativação de fibroblastos dérmicos da ES é o TGF- β , potente indutor de MEC pela produção de colágeno, como o colágeno tipo I (COL1A1). No entanto, a ação dessa molécula é determinada pelo estado de ativação e diferenciação das células-alvo, bem como pela presença e concentração de outras citocinas e fatores de crescimento (Asano., 2017).

Assim, a fibrose observada nos pacientes com ES é derivada de uma ativação excessiva e crônica de fibroblastos, os quais induzem uma deposição significativa de MEC e leva à disfunção orgânica, favorecendo a fibrose progressiva da pele e de múltiplos órgãos (Benfaremo *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2022). Portanto, observa-se que o processo inflamatório e a autoimunidade, juntamente com a interação entre vários componentes de cascatas regulatórias, resultam na vasculopatia e na fibrose tecidual vista nos pacientes com esclerose sistêmica (Raja; Denton., 2015; Rosendahl *et al.*, 2022).

2.1.5 IL-18

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória que pertence à família da citocina IL-1, sendo uma das citocinas mais recentes descobertas (Kaplanski, 2018). Originalmente, a produção de IL-18 foi relacionada aos macrófagos residentes do fígado, as células de Kupffer, no entanto, na atualidade, é

considerado que tanto células hematopoiéticas como células não hematopoiéticas, tal qual os queratinócitos e células endoteliais, são capazes de produzir essa citocina (Yasuda *et al.*, 2019; Landy *et al.*, 2024).

Ainda, a IL-18 é armazenada de forma inativa (pró-IL-18) no citosol das células produtoras dessa citocina, sendo necessário um processamento pós-traducional para que seja ativa e liberada para o meio extracelular (Yasuda *et al.*, 2019). A pró-IL-18 precisa ser clivada por enzimas apropriadas para se tornar ativa, como a protease de cisteína intracelular chamada caspase-1 (Knorr *et al.*, 2022). O inflamassomo NLRP3 monta e ativa a caspase-1, induzindo a maturação das principais citocinas pró-inflamatórias, como a IL-18, levando ao desenvolvimento de respostas inflamatórias (Li *et al.*, 2020) como visto na seção a da figura 2.

No meio extracelular, em sua forma ativa, a IL-18 forma um complexo com as duas subunidades do seu receptor (IL-18R) ligado à membrana de células imunes e inflamatórias, como os linfócitos, macrófagos e células NK (Natural killer), e de células não imunes, como as células epiteliais, o que permite a ação dessa citocina por meio de suas vias de sinalização (Thomas *et al.*, 2022; Knorr *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a IL-18 está envolvida na defesa do hospedeiro contra infecções e regula a resposta imune inata e adquirida, assim, a citocina pode potencialmente induzir atividades inflamatórias e citotóxicas de células imunes, levando à autoimunidade (IHIM *et al.*, 2022). Dessa forma, a citocina tem sido relacionada a lesão de vários órgãos, bem como em condições potencialmente fatais (Yong *et al.*, 2022).

A IL-18 induz mediadores inflamatórios vasculares, como proteínas de adesão celular vascular, e junto com a IL-12 induz a produção de IFN- γ a partir de células auxiliares Th (Fetter *et al.*, 2023). Sua função mais conhecida é, justamente, estimular a produção de IFN- γ pelos linfócitos Th1, no entanto linfócitos Th2 também podem ser influenciados por essa molécula a produzir suas citocinas (Nakanishi *et al.*, 2018). Ainda, a IL-18, pela ativação do inflamassomo, também pode iniciar respostas imunes adaptativas Th17, produtoras de IL-17A (Deng *et al.*, 2019; Martynova *et al.*, 2022).

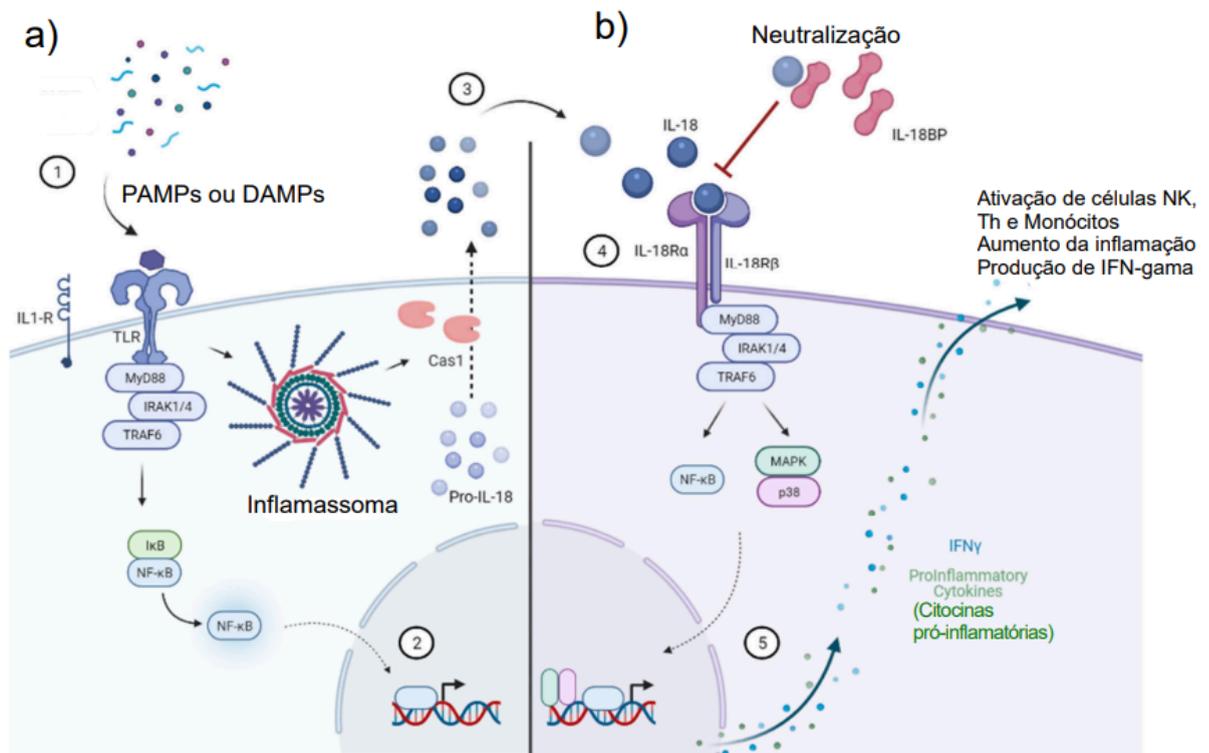
Ao atuar na via Th1, a IL-18 estimula outras citocinas inflamatórias independentemente do IFN- γ , como o TNF (Novick., 2024). Ainda, na ausência de IL-12, e principalmente na presença de IL-2, conduz respostas Th2, estimulando a produção das citocinas IL-14, IL-13 e IL-5 (Muhl *et al.*, 2019).

Com relação à ES, alguns estudos destacaram o aumento sérico da IL-18 em pacientes com a doença em relação aos grupos controle (Scala *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2016; Lin *et al.*, 2019). De forma semelhante, Scala *et al* (2004) também ressaltaram o aumento da IL-18 nos sobrenadantes das PBMC de pacientes com ES.

No entanto, o papel da IL-18 ainda é controverso (Xu *et al.*, 2019). Kim *et al* (2010) destacaram que a IL-18 atenua a produção de colágeno dérmico, sendo uma molécula de relevância na atenuação da fibrose na ES. De forma contrária, Kitasato *et al* (2004) relataram que a citocina medeia a fibrose hepática por meio da ativação de células TCD4+ e que esse efeito é bloqueado pelo tratamento anti-IL-18. Zhang *et al* (2019) também destacam a relação da IL-18 com a fibrose, segundo esse trabalho a IL-18 potencializa a fibrose pulmonar. Ainda, Artlett *et al* (2011) ressaltam que os fibroblastos pulmonares de pacientes com ES liberam o triplo de IL-18 em relação às células de indivíduos saudáveis.

Dessa forma, percebe-se que o papel da IL-18 na ES ainda não foi totalmente elucidado, porém está claro que certos membros da família de citocinas da IL-1, como a IL-18, podem produzir respostas fibróticas (Artlett, C., 2018). Com isso, é evidente a necessidade de mais estudos com relação a essa citocina na esclerose sistêmica.

Figura 2 — Papel biológico da IL-18 e da sua proteína de ligação (IL-18BP)



Fonte: Adaptado de Yong (2022)

Legenda: PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos; DAMPs: padrões moleculares associados a danos; Caspase 1.

2.1.6 IL-18BP

A proteína de ligação à IL-18 (IL-18BP) pertence à superfamília Ig e tem seu mRNA expresso no coração, pulmão e baço, sendo constitutivamente secretada (Wang, F. 2024). Ainda, a IL-18BP apresenta seis isoformas, no entanto apenas quatro estão presentes em bibliotecas de cDNA humano, as IL-18BPa, IL-18BPb, IL-18BPc e IL-18BPd, sendo a IL-18BPa a isoforma que apresenta maior afinidade com a IL-18 humana (Kim *et al.*, 2024; Wang., 2024).

A IL-18BP é um chamariz da IL-18, em que atua como um antagonista solúvel natural de alta afinidade à citocina (Wang *et al.*, 2023). Essa ligação de alta afinidade bloqueia a interação da IL-18 com seu receptor na superfície celular e, eventualmente, inibe as vias de sinalização da citocina (Park *et al.*, 2022) conforme retratado na seção b da figura 2.

Consequentemente, a IL-18BP pode ser considerada como um regulador negativo da IL-18 (Somm; Jornayvaz., 2024) Assim, é visto que o IFN- γ , liberado

pela IL-18, atua no aumento da expressão gênica e da síntese da IL-18BP, o que indica que a relação entre a citocina e sua proteína de ligação se enquadra na categoria de loop de feedback negativo (Dinarello *et al.*, 2013).

Dessa forma, a produção eficiente de IL-18BP pode neutralizar o excesso de IL-18 nas células e antagonizar a inflamação patológica (Wang *et al.*, 2023). No entanto, o desequilíbrio entre a IL-18 e a IL-18BP resulta em uma atividade descontrolada da IL-18, o que impulsiona síndromes de ativação de macrófagos autoinflamatórios (Kim *et al.*, 2023).

No contexto da ES, um estudo realizado por Nakamura e colaboradores (2016) destacou o aumento sérico da IL-18BP em pacientes com ES em comparação ao grupo controle, ressaltando que a presença da proteína de ligação pode estar envolvida no processo de dano e hipertensão pulmonar nos pacientes. De forma contrária, Zhang *et al* (2018), a partir de experimentos envolvendo camundongos em um modelo de fibrose pulmonar, relataram que a IL-18BP atuou como um agente anti-fibrótico, atenuando a fibrose pulmonar induzida por bleomicina. Nos estudos de Zhang e colaboradores a IL-18 atuou de forma pró-fibrótica e a inibição da ação dessa citocina pela IL-18BP proporcionou a redução da fibrose pulmonar.

Nessa perspectiva, o estudo do papel da IL-18BP e da sua regulação em condições inflamatórias e autoimunes podem contribuir para novos caminhos para abordagens terapêuticas (Sedimbi *et al.*, 2013). Dessa forma, fica evidente a necessidade de mais pesquisas acerca da IL-18BP no contexto da ES.

2.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da ES tem por base a observação das manifestações clínicas e a investigação laboratorial de perfis de autoanticorpos, no entanto a expressão heterogênea desta doença representa um desafio, particularmente no que diz respeito a um diagnóstico no início do curso da doença e à previsão do envolvimento grave de órgãos internos (Jerjen *et al.*, 2022; Volkman *et al.*, 2023).

No contexto atual, devido à ausência de um padrão ouro para o diagnóstico da ES, são comumente utilizados os critérios publicados em 2013 pela *American College of Rheumatology* (ACR) e pela *European League Against Rheumatism* (EULAR), assim, com base nesses critérios propostos a ES é diagnosticada por

meio de um sistema de pontuação que envolve aspectos clínicos — espessamento da pele/dedos usando o escore de pele de Rodnan modificado, fenômeno de Raynaud e complicações pulmonares —, bem como aspectos laboratoriais — presença de autoanticorpos anti-Scl70 e anti-RNAPIII —. Os pacientes cuja pontuação total excede 9 são classificados como portadores de ES definitiva (KOWALSKA-KEPCZYŃSKA., 2022; Adigun *et al.*, 2024; Rutka *et al.*, 2022).

Porém, apesar da especificidade e sensibilidade estimadas em 90% e 91%, respectivamente, vale ressaltar que esses critérios são mais voltados para a classificação e investigação da doença, assim, o uso clínico dos critérios de classificação ACR/EULAR de 2013 pode levar a um possível reconhecimento tardio da ES (Rutka *et al.*, 2022; Lee; Pope., 2016; Lepri *et al.*, 2022). Ainda, a presença de síndromes sobrepostas, a triagem de autoanticorpos negativos e as apresentações variáveis da doença contribuem para o aumento da complexidade do diagnóstico da ES (Efrimescu *et al.*, 2023).

2.1.8 Tratamento farmacológico

Com relação ao tratamento farmacológico dos pacientes com ES, até o presente momento não há nenhum agente que modifique o curso natural da doença universalmente aceito, sendo geralmente determinados tratamentos de acordo com a extensão e a gravidade das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes (Adigun *et al.*, 2024; Raja; Denton, 2015).

Assim, o recurso terapêutico farmacológico empregado é referido como tratamento baseado em órgãos, em que o objetivo é tratar e preservar a função dos órgãos afetados. Dessa forma, dada a imensa complexidade clínica da ES, o tratamento não é padronizado e existe uma heterogeneidade considerável nas abordagens terapêuticas para a ES (Gumkowska-Sroka *et al.*, 2023; McMahan *et al.*, 2021; Ministério da Saúde, 2022).

Nessa perspectiva, são utilizados agentes como imunossuppressores, vasodilatadores, como os antagonistas da endotelina e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), antagonistas alfas adrenérgicos, inibidores da fosfodiesterase, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) e glicocorticóides na tentativa de aliviar ou reduzir a

sintomatologia das manifestações clínicas (Sampaio-Barros *et al.*, 2013; Adigun *et al.*, 2024; Raja; Denton, 2015).

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (BRA), podem ser utilizados na clínica no contexto do fRy, no entanto, em casos em que β -bloqueadores são usados, a troca para um medicamento alternativo deve ser tentada, visto que esses agentes podem exacerbar os sintomas de Raynaud. Ainda, o vasodilatador iloprostá, análogo da prostaciclina, aumenta a cicatrização de úlceras ativas e antagonistas do receptor de endotelina, como a bosentana, diminuem o aparecimento de novas úlceras (Sampaio-Barros *et al.*, 2013; Adigun *et al.*, 2024; Denton *et al.*, 2016).

Agentes antiarrítmicos e anti-hipertensivos são utilizados nos pacientes que apresentam envolvimento cardíaco, sendo indicado tratamento como BCC (nifedipina, nicardipina), IECA (captopril), amiodarona e carvedilol. Em casos com envolvimento renal, a terapia com um IECA oferece a única oportunidade para um bom resultado na crise renal da esclerodermia (CRE), no entanto o uso profilático com essa classe de medicamento não é recomendado, pois não previne a CRE e está associado ao aumento da morbidade e mortalidade. Já com relação aos pacientes com ES que apresentam problemas gastrointestinais, os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, e antagonistas do receptor H₂ da histamina são recomendados para o tratamento do refluxo gastroesofágico e da disfagia (Adigun *et al.*, 2024; Sampaio-Barros *et al.*, 2013; Denton *et al.*, 2016).

Os glicocorticoides (GC), anti-inflamatórios e também imunossupressores, são amplamente usados para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes devido a seus efeitos imunomoduladores. No entanto, a sua eficácia no contexto da ES ainda tem sido discutida (Adigun *et al.*, 2024; Almeida *et al.*, 2018).

O metotrexato (MTX) é um imunossupressor que deve ser a primeira opção de tratamento das manifestações cutâneas em pacientes com ES, esperando-se a melhora do espessamento subcutâneo. Ainda, recomenda-se o uso da ciclofosfamida para o tratamento de manifestações cutâneas graves em pacientes com ES (Sampaio-Barros *et al.*, 2013; Ministério da Saúde, 2022).

A ciclofosfamida e o micofenolato mofetil (MMF) são os agentes imunossupressores mais frequentemente utilizados para a doença de pele e pulmonar dos pacientes com ES (Adigun *et al.*, 2024). O estudo de Tashkin *et al* (2006) destacaram que o uso de ciclofosfamida oral em pacientes com a doença

pulmonar intersticial (DPI) associada à ES por doze meses teve um efeito benéfico significativo, embora modesto, na função pulmonar e no espessamento da pele dos pacientes. No entanto, Tashkin e colaboradores (2016), relataram que o MMF foi melhor tolerado quando comparado a ciclofosfamida.

O uso de MMF (de sódio ou mofetila) no tratamento das manifestações pulmonares da ES não consta nas indicações aprovadas em bula pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, assim, estes medicamentos não foram preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a ES de 2022 (Ministério da Saúde, 2022).

Estudos sugerem que o anticorpo monoclonal tocilizumabe (TCZ), bloqueador do receptor da IL-6, pode tratar de forma eficaz a DIP em pacientes com EScd relativamente precoce, porém não se sabe como a terapia com tocilizumabe se compara ao tratamento com terapias existentes já existentes (Khanna *et al.*, 2016; Roofeh *et al.*, 2021). Em 2021 esse anticorpo monoclonal foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para diminuir a taxa de declínio da função pulmonar nos pacientes com ES a partir dos resultados do ensaio clínico de fase III de Khanna e colaboradores (2020), que demonstraram melhorias na fibrose da pele, não estatisticamente significativas em comparação com o placebo utilizado, e um menor declínio na função pulmonar. No Brasil, no entanto, está restrito para o tratamento da artrite reumatóide (AR) (Ministério da Saúde, 2016).

Outro anticorpo monoclonal, rituximabe (RTX), anti-CD20 que esgota as células B periféricas, tem sido estudado no contexto do tratamento da ES e indicado nos casos de espessamento cutâneo como opção terapêutica em situações em que os pacientes não respondem ao metotrexato (Volkman *et al.*, 2023; Sampaio-Barros *et al.*, 2013). Vilela e colaboradores (2016) destacaram que, em concordância com estudos anteriores, o RTX é uma terapia segura e eficaz para o tratamento de formas graves de ES, entretanto indicam a necessidade de mais estudos com a inibição de células B como terapia para ES em estágios iniciais da doença.

Distler *et al* (2019) conduziram um estudo que demonstrou os benefícios do anticorpo monoclonal nintedanibe associado ao MMF em pacientes com grave comprometimento da função pulmonar. O nintedanibe inibe vários receptores, incluindo receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) e receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esse anticorpo monoclonal foi

aprovado pela FDA para tratar doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas e no Brasil a medicação antifibrótica foi aprovada pela Anvisa, em 2019, para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI). No entanto, o tratamento com nintedanibe não foi associado a melhorias na pontuação da pele nem à dispneia autorrelatada, não sendo usado frequentemente como terapia de primeira linha para ES associada à DPI. (Fala *et al.*, 2023; Ministério da Saúde *et al.*, 2019; Volkmann *et al.*, 2023).

Nesse contexto, percebe-se que os desenvolvimentos em reumatologia e imunologia clínica têm colaborado para compreensão dos principais mecanismos responsáveis pela fisiopatologia da ES, o que possibilita o estudo de novos alvos terapêuticos (Gumkowska-Sroka *et al.*, 2023). Entretanto, mesmo com avanços no contexto atual, o tratamento para os pacientes com ES continua sendo desafiador (Volkmann; Bukiri, 2022).

Dessa forma, fica claro a necessidade de mais estudos voltados à investigação de novos agentes terapêuticos para a ES. Com isso, considerando que as citocinas são importantes mediadores químicos na comunicação celular e na fisiopatologia da ES, é de grande valia o estudo acerca da citocina pró-inflamatória IL-18 e da sua proteína de ligação, IL-18BP, no contexto da busca por novas formas de tratamento para a esclerose sistêmica (Cutolo *et al.*, 2019; Kany *et al.*, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a IL-18 e sua proteína de ligação, IL-18BP, como potenciais alvos terapêuticos para a esclerose sistêmica.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o potencial imunomodulador da IL-18 em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes com esclerose sistêmica;
- Avaliar o potencial imunomodulador da proteína de ligação da IL-18 (IL-18BP), em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes com esclerose sistêmica.

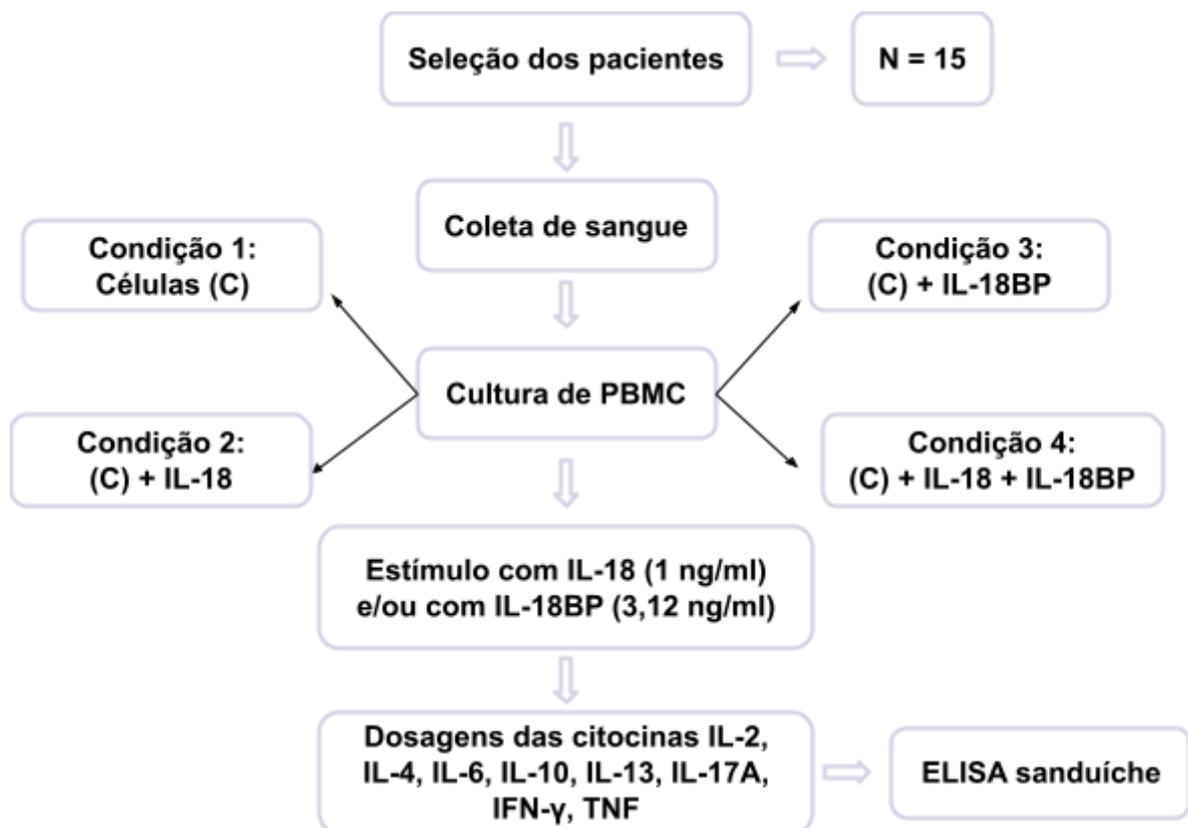
4 METODOLOGIA

4.1 Tipo do estudo

O presente estudo é uma pesquisa experimental *ex vivo* para avaliação do potencial imunomodulador da Interleucina (IL)-18 e da sua proteína de ligação, IL-18-BP, em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes com esclerose sistêmica.

4.2 Delineamento do estudo

Figura 4 — Desenho esquemático do delineamento do estudo



Fonte: A autora (2025)

4.3 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no período de Novembro/2024 a Janeiro/2025. No Ambulatório de Esclerose Sistêmica do Serviço de Reumatologia do HC-UFPE foram realizadas a seleção, a avaliação clínica e coleta de sangue dos pacientes com ES, enquanto os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT), pertencente ao Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino (NUPIT-SG) da UFPE.

4.4 População do estudo

4.4.1 Pacientes com Esclerose sistêmica

Esse estudo foi realizado com 15 pacientes com esclerose sistêmica que são atendidos e acompanhados no Ambulatório de Esclerose Sistêmica do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), selecionados aleatoriamente de acordo com o atendimento do ambulatório por meio de critérios de inclusão e exclusão:

a) Critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos diagnosticados com esclerose sistêmica de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e da *European League Against Rheumatism* (EULAR) que estejam em acompanhamento no ambulatório de esclerose sistêmica do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC-UFPE).

b) Critérios de exclusão: pacientes que apresentem outras doenças inflamatórias e autoimunes reumáticas, além daqueles que estejam com infecção ativa. Ainda, foram excluídos os pacientes que apresentem impossibilidade de coleta e/ou estejam gestantes.

4.4.2 Coleta de sangue

A partir da seleção dos pacientes com ES (n=15), foram coletados 9 ml de sangue total utilizando tubos à vácuo contendo o anticoagulante heparina. Com as amostras de sangue foram realizados o isolamento e a cultura de PBMC.

4.5 Ensaios *ex vivo*

4.5.1 Isolamento e culturas de PBMC

Com as amostras de sangue coletadas, foi realizada a cultura de células mononucleares do sangue periférico (PBMC). Inicialmente, as PBMC foram isoladas a partir do sangue por centrifugação com Ficoll Paque™ Plus (GE Healthcare BioSciences). Foram utilizadas 3×10^5 de células, as quais foram plaqueadas em placas de 96 poços e estimuladas ou não com IL-18 e IL-18BP (R&D System) em quatro diferentes condições: células sem tratamento (1), células tratadas com IL-18 a 1 ng/mL (2), células tratadas com IL-18BP a 3,12 ng/mL (3) e células tratadas com IL-18 e IL18BP simultaneamente (4) (Yoshida et al., 2001; Buffler et al., 2002). As células foram cultivadas em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino em estufa de CO₂ de 5% a 37°C. Após 48h, as placas foram centrifugadas para coleta dos sobrenadantes que foram armazenados a -80°C para posterior dosagem de citocinas.

4.5.2 Estímulos IL-18 e IL-18BP

No presente estudo, as concentrações utilizadas da IL-18 e da IL-18BP, 1 ng/ml e 3,12 ng/ml respectivamente, foram as menores concentrações utilizadas na literatura, as quais indicaram resultados significativos. Essas foram obtidas a partir dos trabalhos de Yoshida *et al* (2001) e de Buffer *et al* (2002).

4.5.3 Dosagens de citocinas

As citocinas presentes no sobrenadante das culturas de PBMC foram quantificadas por ELISA sanduíche (Enzyme-linked immunosorbent assay) utilizando kits específicos de ELISA Human para IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, IFN- γ e TNF seguindo as informações recomendadas pelos fornecedores. Os fabricantes e os limites de detecção de cada kit utilizado estão listados na tabela 1.

Após realização da técnica, as leituras das absorbâncias foram realizadas em uma leitora de microplacas AccuSkan FC (Fisher Scientific) no comprimento de onda de 450nm.

Tabela 1 — Citocinas avaliadas, fabricantes e limites de detecção

Citocina	Fabricante	Limites de detecção (pg/mL)
IL-2	Invitrogen	3,9 - 500
IL-4	BD Biosciences	4,7 - 600
IL-6	BD Biosciences	3,9 - 500
IL-10	BD Biosciences	7,81 - 500
IL-13	Invitrogen	3,9 - 500
IL-17A	Invitrogen	3,9 - 500
IFN- γ	BD Biosciences	1,95 - 250
TNF	BD Biosciences	3,9 - 500

Fonte: A autora (2025)

4.6 Análises dos resultados

As análises dos dados foram realizadas no software GraphPad Prism, versão 8.0 (San Diego, CA). O teste de D'Agostino foi utilizado para avaliação de normalidade das amostras. A expressão dos resultados das variáveis contínuas dos níveis séricos de citocinas foi feita pelas médias/desvios-padrão e as análises estatísticas foram realizadas utilizando o teste Wilcoxon's signed rank. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.7 Considerações éticas

O presente projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), sob CAAE nº: 80585524.9.3001.8807 e nº do parecer: 7.156.964 (ANEXO A). Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Os dados clínicos, terapêuticos e demográficos foram obtidos através dos prontuários e aplicações de questionários aos pacientes (APÊNDICE B).

5 RESULTADOS

5.1 Perfil clínico dos pacientes com esclerose sistêmica

Foram avaliados 15 pacientes com ES do ambulatório de esclerose sistêmica do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), sendo todos do sexo feminino e com média de idade de 49,4 anos. Para a caracterização clínica dos pacientes selecionados, foram avaliadas as manifestações clínicas, o escore de Ronan e os tratamentos utilizados pelos pacientes. Na tabela 2 seguem os resultados encontrados.

Tabela 2 — Características clínicas dos pacientes com ES do estudo (n=15)

Características	Total (n=15)	Cutânea limitada (n=8)	Cutânea difusa (n=7)
Idade (anos) média (min-máx)	49,4 (37-73)	52,5 (37-73)	45,85 (40-55)
Sexo feminino N (%)	15 (100)	8 (53)	7 (46.6)
Manifestações clínicas N (%)			
Envolvimento da pele	15 (100)	8 (100)	7 (100)
Fenômeno de Raynaud	14 (93.3)	7 (46.6)	7 (46.6)
Úlceras Digitais	6 (40)	4 (50)	2 (28.5)
DIP	6 (40)	3 (37.5)	3 (42.8)
Comprometimento esofágico	5 (33.3)	4 (50)	1 (14.2)
Telangiectasias	4 (26.6)	3 (37.5)	1 (14.2)
Miopatia	3 (20)	1 (12.5)	2 (28.5)
HAP	2 (13.3)	2 (11.1)	0
Artrite	1 (6.6)	1 (12.5)	0

Calcinose	1 (6.6)	1 (12.5)	0
Escore de Rodnan Mediana (mín-máx)	8.5 (2-34)	4 (2-7)	19 (10-34)
Tratamentos N(%)			
IBP	11 (73.3)	5 (62.5)	6 (85.7)
BCC	6 (40)	3 (37.5)	3 (42.8)
MTX	6 (40)	2 (25)	4 (57.1)
AAS	5 (33.3)	4 (50)	1 (14,2)
BRA	3 (20)	3 (37.5)	0
MMF	3 (20)	0	3 (42.8)
IECA	2 (13.3)	0	2 (28.5)
GC	2 (13.3)	2 (25)	0
Anticorpo monoclonal	0	0	0

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Legenda: DIP: Doença pulmonar intersticial; HAP: hipertensão arterial pulmonar; IBP: inibidores da bomba de prótons; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; MTX: Metotrexato; MMF: Micofenolato mofetil; AAS: ácido acetilsalicílico; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; MMF: Micofenolato mofetil; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; GC: Glicocorticoide

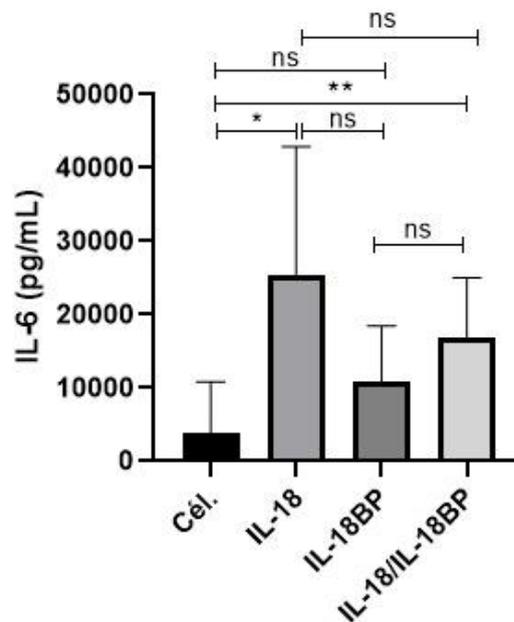
Como retratado na tabela acima, a maioria dos pacientes recrutados por esse trabalho foram diagnosticados com o subtipo cutânea limitada da ES (n=8, 53.3%). O envolvimento da pele foi a manifestação clínica mais relatada, em 100% dos casos, sendo o fenômeno de Raynaud a segunda manifestação mais observada nos pacientes (93,3%). Os inibidores da bomba de prótons foram os medicamentos mais relatados (73.3%), sendo o omeprazol o mais utilizado. Seis pacientes estavam em uso do MTX (40%), três em uso do MMF (20%) e dois em uso do GC prednisolona (13.3%). Nenhum dos pacientes recrutados estava em uso de algum anticorpo monoclonal.

5.2 Atividade imunomoduladora da IL-18 e da IL-18BP em PBMC de pacientes com ES

A atividade imunomoduladora da IL-18 e da sua proteína de ligação,

IL-18BP, foi analisada em PBMCs de 15 pacientes com ES. Foi observado que as células estimuladas com IL-18 (1 ng/ml) e com IL-18/IL-18BP (3,12 ng/ml), em comparação às células sem estímulos, apresentaram um aumento estatisticamente significativo na expressão de IL-6, sendo $p=0.0133$ e $p=0.0019$, respectivamente. Não houve diferença significativa entre as duas condições citadas anteriormente. Ainda, as PBMCs estimuladas apenas com IL-18BP não apresentaram expressão estatisticamente significativa dessa citocina (Figura 5).

Figura 5 — Níveis da IL-6 em cultivo de PBMCs estimuladas com IL-18, IL-18BP e com IL-18/IL-18BP

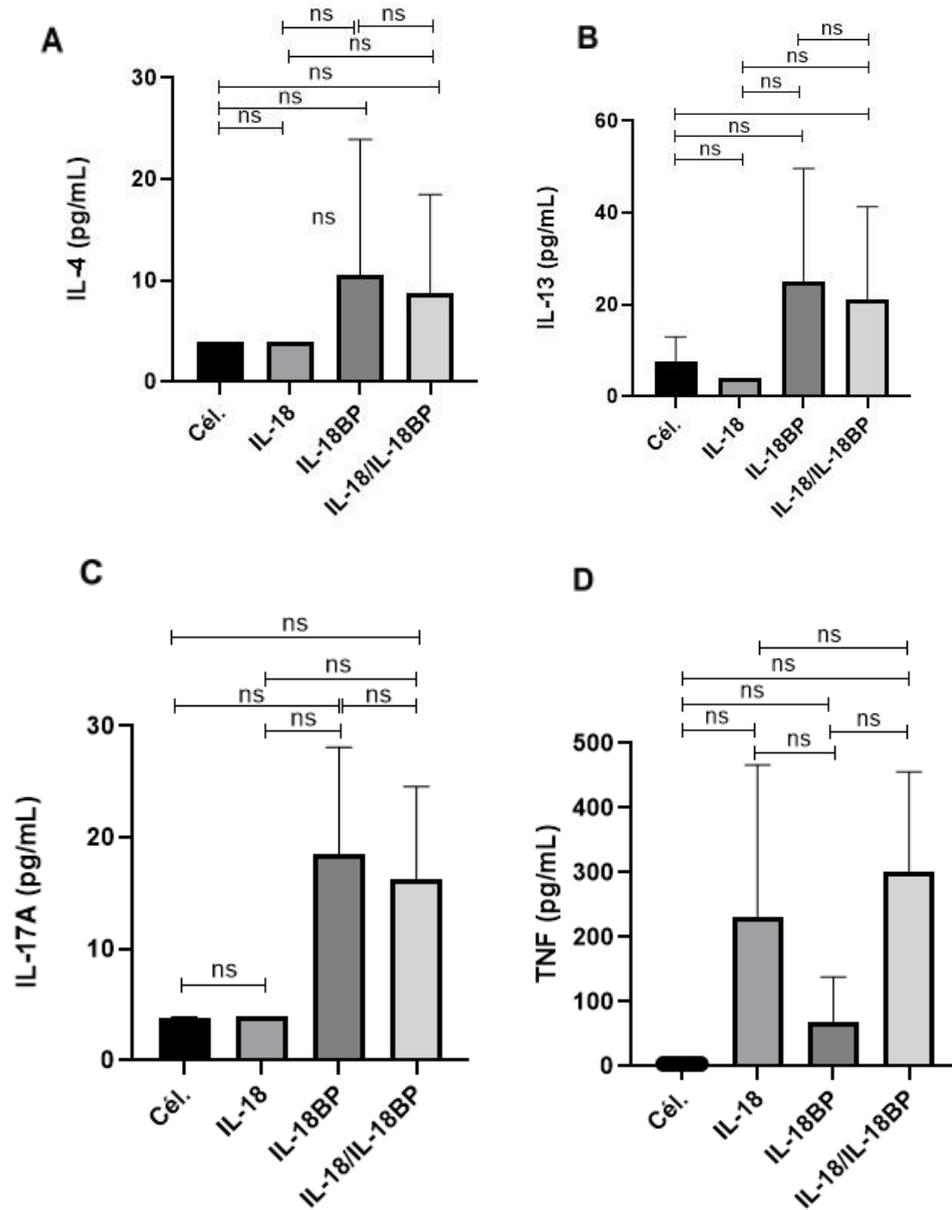


Fonte: A autora (2025)

Legenda: PBMCs estimuladas nas seguintes condições: 1. Apenas células; 2. IL-18; 3. IL-18BP; 4. IL-18 e IL-18BP.

Além disso, observou-se que o estímulo com IL-18, IL-18BP ou IL-18/IL-18BP não alterou significativamente a secreção das citocinas IL-4, IL-13, IL-17 e TNF nos sobrenadantes das PBMCs dos pacientes (Figura 6). As citocinas IL-2, IL-10 e IFN- γ foram pouco expressas nas condições analisadas, o que inviabilizou as construções dos seus respectivos gráficos.

Figura 6 — Níveis das citocinas IL-14 (A), IL-13 (B), IL-17A (C) e TNF (D) em cultivos de PBMCs de pacientes com ES



Fonte: A autora (2025)

Legenda: **A**) expressão da IL-4 nas condições 1. Apenas células (C); 2. (C) + IL-18; 3. (C) + IL-18BP; 4. (C) + IL-18 + IL-18BP. **B**) expressão da IL-13 nas condições 1. Apenas células (C); 2. (C) + IL-18; 3. (C) + IL-18BP; 4. (C) + IL-18 + IL-18BP. **C**) expressão da IL-17A nas condições 1. Apenas células (C); 2. (C) + IL-18; 3. (C) + IL-18BP; 4. (C) + IL-18 + IL-18BP. **D**) expressão do TNF nas condições 1. Apenas células (C); 2. (C) + IL-18; 3. (C) + IL-18BP; 4. (C) + IL-18 + IL-18BP.

6 DISCUSSÃO

No presente trabalho, a população estudada apresentou características semelhantes a estudos epidemiológicos da esclerose sistêmica, em que as mulheres são as mais afetadas por essa doença e que a média de idade dos indivíduos afetados é de 50 anos. Foi observado, ainda, que o subtipo da ES mais prevalente neste estudo foi o ESlc, o que corrobora com os achados de Ferreira *et al* (2022), o qual observou que a ESlc é o subtipo que afeta mais de 50% dos pacientes com ES em Pernambuco.

Ainda, ao avaliar o efeito imunomodulador da IL-18 e da sua proteína de ligação, IL-18BP, nos sobrenadantes de cultivos de PBMCs de pacientes com ES, foi visto que as PBMCs estimuladas com IL-18 e com a citocina associada a sua proteína de ligação (IL-18/IL-18BP), concomitantemente, apresentaram um aumento significativo na expressão da citocina pró-inflamatória IL-6 em comparação às células sem estímulos.

A IL-6 é uma citocina que apresenta uma ação sistêmica, sendo considerada uma citocina-chave no desenvolvimento e perpetuação da inflamação, estando relacionada com a patogênese da ES (Cardoneanu *et al.*, 2022). De forma semelhante ao presente estudo, o trabalho de Hasegawa e colaboradores (1999) destacou o aumento da produção da IL-6 no sobrenadante de cultura de PBMCs de 33 pacientes com ES, bem como o estudo de Dantas *et al* (2018), que evidenciou o aumento significativo da IL-6 em PBMCs de pacientes com essa doença.

O estudo transversal de Ibrahim-Achi e colaboradores (2024), ressalta que algumas manifestações clínicas da ES, como calcinoses, úlceras digitais e risco cardiovascular, estão relacionadas positivamente com os altos níveis de IL-6. Além disso, foi observada uma alta expressão dessa citocina na pele de pacientes com ES (Barnes *et al.*, 2011). Dessa forma, a IL-6 tem sido relacionada à fibrose progressiva nos pacientes com ES, promovendo a alta produção de colágeno por meio da trans-sinalização de IL-6R, a qual ativa STAT3 e induz o TGF- β , um fator de crescimento chave na ativação de fibroblastos dérmicos da ES (O'Reilly *et al.*, 2014; Asano., 2017; Rosendahl *et al.*, 2022).

Assim, tendo em vista que as células de pacientes com ES, estimuladas com IL-18, apresentaram um aumento significativo na expressão de IL-6, a inibição da IL-18 pode favorecer a diminuição dessa interleucina pró-inflamatória em

discussão. De acordo com a literatura, a IL-18 ao se ligar em seu receptor forma um complexo ternário de sinalização que ativa o fator nuclear- κ B (NF- κ B), desencadeando a síntese de mediadores inflamatórios, como a IL-6, a qual é uma das citocinas inflamatórias dependentes da ativação do NF- κ B (Yong *et al.*, 2022; Brasier., 2010; Oeckinghaus; Ghosh., 2009). Dessa forma, esse mecanismo molecular pode explicar a relação entre a IL-18 e a IL-6, o que sugere uma via interessante para a fisiopatologia da ES e indica a possibilidade da IL-18 como alvo terapêutico.

Nesse contexto, alguns ensaios clínicos têm desenvolvido medicamentos com o objetivo de inibir a IL-18, os quais têm por base o uso do antagonista natural, IL-18BP, anticorpos anti-IL-18 e inibidores do inflamossomo NLRP3 (Zhou *et al.*, 2020; Lipinski *et al.*, 2023; Coll; Schroder., 2024). No entanto, a maioria dos ensaios estão em fase II e não são direcionados para o tratamento da ES (Novick., 2024). A falta desse direcionamento pode estar relacionada a necessidade de mais estudos acerca dessa citocina e da sua proteína de ligação no contexto da ES, uma vez que há uma dualidade quanto ao papel da IL-18 e da IL-18BP nessa doença (Xu *et al.*, 2019).

Com relação à inibição da IL-18 pela IL-18BP, no estudo de Buffer e colaboradores (2002) culturas de células NK, estimuladas com baixas concentrações de IL-18BP, reduziram a atividade da IL-18 a produzir IFN- γ . Ainda, Nold *et al* (2003) também observaram que em PBMCs de indivíduos saudáveis a IL-18BP atuou inibindo a atividade da IL-18. Da mesma forma, Hong *et al* (2012) relataram a inibição da ação da IL-18 pela IL-18BP, a 2 μ g/ml, em PBMCs. No entanto, no presente estudo, mesmo em presença da IL-18BP, a 3,2 ng/ml, houve expressão significativa da IL-6 na condição IL-18/IL-18BP.

Por outro lado, também foi visto por essa pesquisa que as PBMCs de pacientes com ES estimuladas apenas com a IL-18BP, em comparação às células sem estímulos e às células estimuladas apenas com IL-18, não apresentaram expressão estatisticamente significativa da IL-6. Nesse caso, o estímulo das PBMCs apenas com a proteína de ligação da IL-18 não desencadeou uma resposta inflamatória significativa, o que corrobora com o fato da IL-18BP apresentar um caráter anti-inflamatório (Yong *et al.*, 2022).

Adicionalmente, outro ponto observado neste estudo foi que importantes citocinas da via Th2, IL-4 e IL-13, não apresentaram expressão estatisticamente

significativa nas PBMCs de pacientes com ES nas condições tratadas. Com relação a via Th2, trabalhos apontam que a IL-18 pode promover a atuação desta via, principalmente, pelo sinergismo com IL-2 no meio (Novick., 2024; Nold *et al.*, 2003; El-Mazayen *et al.*, 2004). Em nosso estudo, os cultivos estimulados apenas com IL-18 não apresentaram expressão estatisticamente significativa das citocinas IL-4 e IL-13, o que pode estar relacionado à falta do tratamento simultâneo com a IL-2 em nossa metodologia.

Da mesma forma, a IL-17A, citocina da via Th17, não foi expressa de forma estatisticamente significativa nos cultivos de PBMCs neste trabalho. O estudo de Cole *et al* (2020), observou que PBMCs estimuladas com IL-18, juntamente com IL-12 e estimulação de TCR pelo CD28, promoveram a expressão significativa da IL-17A. Nesse contexto, nosso resultado pode estar relacionado à falta dos estímulos adicionais.

Com relação às citocinas da via Th1 observadas por esse trabalho, as citocinas IL-2, IL-10, IFN- γ e TNF não foram expressas de forma estatisticamente significativa nos cultivos de PBMCs nas condições analisadas. No trabalho de Yoshida *et al* (2001), PBMCs de indivíduos saudáveis estimuladas com IL-18 a 1 ng/ml apresentaram expressão significativa das citocinas IFN- γ e TNF em comparação às células sem o estímulo, contudo as concentrações de 10 ng/ml e 100 ng/ml apresentaram maior expressão dessas citocinas, também de forma significante. Em nosso estudo, o uso da IL-18 a 1 ng/mL não alterou de forma significativa as citocinas IFN- γ e TNF, o que sugere a necessidade da utilização de maiores concentrações da IL-18 nos cultivos de PBMCs.

Nessa perspectiva, é importante destacar que no presente estudo as concentrações utilizadas da IL-18 e da sua proteína de ligação, IL-18BP, foram as menores concentrações utilizadas até o momento na literatura, no entanto, ainda assim foi observado um aumento estatisticamente significativo na secreção da IL-6. Dessa forma, percebe-se que a possível utilização de concentrações maiores possam favorecer os resultados encontrados por nossa metodologia.

Ademais, vale ressaltar que são poucos estudos na literatura que relacionam a IL-18, a IL-18BP e a ES, principalmente com metodologias que envolvam a imunomodulação, o que demonstra o caráter inovador do presente trabalho, visto que é o primeiro estudo brasileiro nesse contexto. Todavia, o número reduzido de

pacientes (n=15) e a falta de um grupo controle para outras análises de comparações foram limitações apresentadas por esse estudo.

Assim, a partir dos resultados discutidos e tendo em vista que a ES é uma doença complexa e altamente debilitante, observa-se a necessidade de estudos futuros para correção das limitações apresentadas por esse trabalho, bem como para a melhor compreensão da IL-18 e da sua proteína de ligação, IL-18BP, como potenciais alvos terapêuticos para a esclerose sistêmica.

7 CONCLUSÃO

- A IL-18 e o conjunto IL-18/IL-18BP promoveram o aumento significativo da secreção da citocina IL-6 em PBMC de pacientes com ES;
- A IL-18BP, isoladamente, não aumentou de forma significativa a secreção da IL-6 em PBMC de pacientes com ES;
- A IL-18 e a IL-18BP não estimularam a secreção das citocinas IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17A, IFN- γ e TNF em PBMC de pacientes com ES.

8 PERSPECTIVAS

- Aumentar o grupo de pacientes ES para melhor análise dos efeitos imunomoduladores da IL-18 e da IL-18BP;
- Recrutar indivíduos saudáveis para formação de um grupo controle;
- Utilizar novas concentrações da IL-18 e da IL-18BP nos cultivos de PBMC de pacientes com ES.

REFERÊNCIAS

- Adarsh, M., *et al.* Esophageal manometry, esophagogastroduodenoscopy, and duodenal mucosal histopathology in systemic sclerosis. **JGH Open.**, v. 3, p. 206-209, 2019.
- Adigun, R., *et al.* Systemic Sclerosis (Scleroderma). **StatPearls.**, 2024.
- Allanoré, Y., *et al.* Systemic Sclerosis. **Nature Reviews Disease Primers.**, v. 1, p. 1-12, 2015.
- Artlett, C., *et al.* The Inflammasome Activating Caspase 1 Mediates Fibrosis and Myofibroblast Differentiation in Systemic Sclerosis. **ARTHRITIS & RHEUMATISM.**, v. 63, n. 11, p. 3563–3574, 2011.
- Artlett, C. The IL-1 family of cytokines. Do they have a role in scleroderma fibrosis?. **Immunology Letters.**, v.195, p. 30-37. 2018.
- Asano, T. Systemic sclerosis. **The Journal of Dermatology.**, v. 45, n.2, p. 128-138, 2017.
- Avanoglu-guler., *et al.* Calcinosis in systemic sclerosis: An update on pathogenesis, related complications, and management: A heavy burden still waiting to be lifted off patients' hands. **Seminars in Arthritis and Rheumatism.**, v. 66, 2024.
- Benfaremo, D., *et al.* Systemic Sclerosis: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. **Journal of Biomedicines.**, v. 10, p. 1-31, 2022.
- Bobeica, C., *et al.* CREST Syndrome in Systemic Sclerosis Patients – Is Dystrophic Calcinosis a Key Element to a Positive Diagnosis?. **Journal of Inflammation Research.**, v. 15, p. 3387-3394, 2022.
- Bohdziewicz, A., *et al.* Future Treatment Options in Systemic Sclerosis—Potential Targets and Ongoing Clinical Trials. **Journal of Clinical Medicine.**, v. 11, p. 1-1, 2022.
- Brasier, A. The nuclear factor- κ B–interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. **Cardiovascular Research.**, v.82, p. 211-218, 2010.
- Bruni, C., *et al.* Kidney involvement in systemic sclerosis: From pathogenesis to treatment. **Journal of Scleroderma and Related Disorders.**, v. 3, p. 43-52, 2018.
- Bruni, C., ROSS, L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology.**, v. 35, n. 3, p. 1-15, 2021.
- Bufler, P., *et al.* A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. **PNAS Journal.**, v. 99, p. 13723–13728, 2002.

Calderon, M., POPE, E. Scleroderma epidemiology update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 32, p. 122-127, 2023.

Cardoneanu, A., *et al.* Targeting Systemic Sclerosis from Pathogenic Mechanisms to Clinical Manifestations: Why IL-6?. **Biomedicines**, v. 29, p. 1-18, 2022.

Chizzolini, C., *et al.* Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 10, p. 276-281, 2011.

Cole, S., *et al.* Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1-14, 2020.

Coll, R. Schroder, K. Inflammasome components as new therapeutic targets in inflammatory disease. **Nature Reviews in Immunology**, v. 25, p. 22-41, 2024.

Dai, H., *et al.* Exploring the complexity of systemic sclerosis etiology by trio whole genome sequencing. **Human Molecular Genetics**, v. 33, p. 1643-1647, 2024.

Dantas, A., *et al.* Different profile of cytokine production in patients with systemic sclerosis and association with clinical manifestations. **Immunology Letters**, v. 198, p. 12-16, 2018.

Davuluri, S., *et al.* Calcinosis in Systemic Sclerosis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 34, n. 6, p. 319-327, 2023.

Dein, E., *et al.* Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. **Semin Arthritis Rheum.**, v. 401, p. 304-318, 2023.

Deng, J. *et al.* Inflammasome activation and Th17 responses. **Molecular Immunology**, v. 107, p. 142-164, 2019.

Denton, C., *et al.* BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. **Rheumatology**, v. 55, n. 10, p. 1906-1910, 2016.

Denton, P., *et al.* Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. **Annals Rheumatology Diseases**, v. 77, p. 1362–1371, 2018.

Dinarello, C., *et al.* Interleukin-18 and IL-18 binding protein. **Frontiers in Immunology**, v. 4, 2013.

Efrimescu, C., *et al.* Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, p. 1-15, 2021.

Efrimescu, C., *et al.* Systemic sclerosis. Part I: epidemiology, diagnosis and therapy. **BJA Education**, v. 10, p. 66-75, 2023.

Elhai, M., *et al.* Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases.**, v. 76, p. 1897-1905, 2017.

El-Mazayen, R., Matsumoto, T. In vitro responsiveness to IL-18 in combination with IL-12 or IL-2 by PBMC from patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. **Clinical Immunology.**, v. 111, p. 61-68, 2004.

Fala, L. Ofev (Nintedanib): First Tyrosine Kinase Inhibitor Approved for the Treatment of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **American Health & Drug Benefits.**, v. 8, p. 101-104, 2015.

Ferreira, L., Lima, D. E. Perfil sócio epidemiológico de pacientes com esclerose sistêmica atendidos em Centro de Referência no estado de Pernambuco, 2022.

Ferri, C., *et al.* Insights into the knowledge of complex diseases: Environmental infectious/toxic agents as potential etiopathogenetic factors of systemic sclerosis. **Journal of Autoimmunity.**, v. 124, 2021.

Fetter, T., *et al.* Aberrant inflammasome activation as a driving force of human autoimmune skin disease. **Frontiers in Immunology.**, v. 14, p. 1-17, 2023.

George, M., *et al.* Raynaud phenomenon and microvasculopathy in systemic sclerosis: multi-modality imaging for diagnosis and evaluation. **Current Opinion in Rheumatology.**, v. 35, p. 324-333, 2023.

Giacomelli, R., *et al.* Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. **Pathology Review.**, v. 73, p. 853-863, 2017.

Giante, A., *et al.* Assessment of kidney involvement in systemic sclerosis: From scleroderma renal crisis to subclinical renal vasculopathy. **The American Journal of the Medical Sciences.**, v. 364, n. 5, p. 529-537, 2022.

Guo, R., *et al.* Changes in peripheral T-lymphocyte subsets and serum cytokines in patients with systemic sclerosis. **Frontiers of Pharmacology.**, v. 13, n.3, p. 1-12, 2022.

Gumkowska-sroka, O., *et al.* Novel Therapeutic Strategies in the Treatment of Systemic Sclerosis. **Pharmaceuticals (Basel)**, v.16, n. 8, p. 1066, 2023.

Hao, Y., *et al.* Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. **American College of Rheumatology**, v. 69, p. 1067-1077, 2016.

Hasegawa, M., *et al.* Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. **Rheumatology Oxford.**, v. 38, 1999.

Hassoun, O. Lung Involvement in Systemic Sclerosis. **Presse Med. Author manuscript.**, v. 40, p. 1-25, 2011.

Ho, Y., *et al.* Fibrosis—a lethal component of systemic sclerosis. **Nature Reviews Rheumatology**., v. 10, p. 390-402, 2014.

Hong, K., *et al.* Recombinant Fc-IL-18BPc Isoform Inhibits IL-18-Induced Cytokine Production. **Hybridoma**., v. 31, v. 2, p. 1-6, 2012.

Horimoto, A., *et al.* Incidence and prevalence of systemic sclerosis in campo grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 2, p. 107–114, 2017.

Hughes, M., Herrick, A. Diagnosis and management of systemic sclerosis-related calcinosis. **Expert Reviews Of Clinical Immunology**., v. 19, n. 1, p. 45-54, 2023.

Jerjen, R.; *et al.* Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. **Journal of the American Academy of Dermatology**., v. 87, p. 937-954.

Jin, W., *et al.* T cell abnormalities in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**., v. 21, n. 11, p. 130-185, 2022.

Khanna, D., *et al.* Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinat): a phase 2, randomised, controlled trial. **Lancet**., v. 387, p. 2630-2640, 2016.

Khanna, D., *et al.* Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet - Respiratory Medicine**., v. 8, p. 963-974, 2020.

Khanna, D., *et al.* Tofacitinib blocks IFN-regulated biomarker genes in skin fibroblasts and keratinocytes in a systemic sclerosis trial. **JCL Insights**., v. 17, p. 1-16, 2022.

Kim, D., *et al.* Disruption of IL-18 signaling via engineered IL-18BP biologics alleviates experimental cholestatic liver disease. **Biomedicine & Pharmacotherapy**., v. 167, 2023.

Kim, H., *et al.* IL-18 Downregulates Collagen Production in Human Dermal Fibroblasts via the ERK Pathway. **Journal of Investigative Dermatology**., v. 130, p. 706-715.

Kim, S., *et al.* Interleukin-18 Binding Protein (IL-18BP): A Long Journey From Discovery to Clinical Application. **Immune Network**., v. 24, p. 1-6, 2024.

Kim, S., *et al.* The Microbiome in Systemic Sclerosis: Pathophysiology and Therapeutic Potential. **International Journal of Molecular Sciences**., v. 24, p. 2022.

Kitasato, Y., *et al.* Enhanced expression of interleukin-18 and its receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. **American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology**., v. 31, p. 19-25, 2004.

Kobayashi, S., *et al.* The Pathophysiological Roles of Regulatory T Cells in the Early Phase of Systemic Sclerosis. **Frontiers in Immunology**., v. 24, p. 1-12, 2022.

Kosalka-wegiel, J., *et al.* Serum IL-17 and TNF α as prognostic biomarkers in systemic sclerosis patients: a prospective study. **Rheumatology International.**, v. 44, p. 119-128, 2024.

Kowalski-kępczyńska, A. Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. **Journal of Clinical Medicine.**, v. 11, p. 1-21, 2022.

Knorr, J., *et al.* Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis. **Hepatology.**, v. 6, p. 1968-1982, 2022.

Lazzaroni, M., *et al.* A Narrative Review of Pathogenetic and Histopathologic Aspects, Epidemiology, Classification Systems, and Disease Outcome Measures in Systemic Sclerosis. **Clinical Reviews Allergy Immunology.**, v. 7, p. 358-377, 2022.

Lee, J.; Pope, J. Diagnosis and Management of Systemic Sclerosis: A Practical Approach. **Drugs.**, v. 76, p. 203-213, 2016.

Lee, S., Moon, K. Epidemiology and Treatment of Systemic Sclerosis in Korea. **Journal of Rheumatic Diseases.**, v. 29, p. 200-214, 2022.

Lepri, G., *et al.* Early diagnosis of systemic sclerosis, where do we stand today?. **Expert Review of Clinical Immunology.**, v. 18, n. 1, p. 1-3, 2021.

Li, B., *et al.* Esophageal Dysfunction in Systemic Sclerosis: An Update. **Rheumatology and Therapy.**, v. 8, p. 1535-1549, 2021.

Li, Z., *et al.* Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy.**, v. 130, 2020.

Liakouli, V., *et al.* Systemic sclerosis interstitial lung disease: unmet needs and potential solutions. **Nature Reviews Rheumatology.**, v. 20, p. 21-32, 2014.

Liu, M., *et al.* New insights into CD4(+) T cell abnormalities in systemic sclerosis. **Cytokine & Growth Factor Reviews.**, v. 28, p. 31-36, 2016.

Lin, E., *et al.* Analysis of serum interleukin(IL)-1a, IL-1b and IL-18 in patients with systemic sclerosis. **Clinical & Translational Immunology.**, v.8, p. 1-11, 2019.

Lipinski, B., *et al.* Generation and engineering of potent single domain antibody-based bispecific IL-18 mimetics resistant to IL-18BP decoy receptor inhibition. **MABS.**, v. 15, n. 1, p. 1-13, 2023.

López, N., *et al.* Frequency of motor alterations detected through manometry in patients with esophageal symptoms and scleroderma. **Revista de Gastroenterología de México.**, v. 82, n. 2, p. 193-195, 2017.

Marangoni, G., *et al.* Systemic sclerosis sine scleroderma: Distinct features in a large Brazilian cohort. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 52, n. 8, p. 1520–1524, 2013.

Martínez-Godínez, M., *et al.* Expression of NLRP3 inflammasome, cytokines and vascular mediators in the skin of systemic sclerosis patients. **The Israel Medical**

Association Journal., v. 17, p. 5-10, 2015.

Martynova, E., *et al.* Inflammasome Contribution to the Activation of Th1, Th2, and Th17 Immune Responses. **Frontiers in Microbiology.**, v. 13, p. 1-14.

Ministério da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE SISTÊMICA. Brasília, 2022, disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistemi_ca.pdf. Acesso em 03 jan. 2025.

Ministério da Saúde. Relatório para a Sociedade: ESILATO DE NINTEDANIBE PARA O TRATAMENTO DE FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA. Brasília, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, 2018, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/sociedade/20210107_resoc102_nintedanibe_fibrose_pulmonar_idiopatica.pdf. Acesso em 03 jan. 2025.

Ministério da Saúde. Relatório para a Sociedade: TOCILIZUMABE PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE. Brasília, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, 2016, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2016/sociedade/relatorio_tocilizuma_be_artritereumatoide_final.pdf. Acesso em 02 Jan. 2025.

Mosaad, Y., *et al.* Proinflammatory cytokines (IL-12 and IL-18) in immune rheumatic diseases: relation with disease activity and autoantibodies production. **Egito Journal of Immunology.**, v. 2, p. 9-16, 2003.

Moysidou, G., *et al.* Understanding and managing cardiac involvement in systemic sclerosis. **Expert Reviews of Clinical Immunology.**, v. 19, p. 293-304, 2022.

Muchhua, S., *et al.* Human leukocyte antigen association in systemic sclerosis patients: our experience at a tertiary care center in North India. **Frontiers in Immunology.**, v. 14, p. 1-12, 2023.

Muhl, H., *et al.* IL-18/IL-18BP and IL-22/IL-22BP: Two interrelated couples with therapeutic potential. **Cellular signalling.**, v. 63, 2019.

Murcada, G., *et al.* Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*, v. 15, n. 5, p. 427–432, 2016.

Muruganandam, M.; *et al.* Biomarkers in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Systemic Sclerosis. **Journal of Inflammation Research.**, v. 16, p. 4633-4660, 2023.

Nakamura, K., *et al.* Serum levels of interleukin-18-binding protein isoform a: Clinical association with inflammation and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. **Journal of Dermatology.**, v.43, p. 1-7, 2016.

Nakanishi, K.; *et al.* Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other. **Frontiers in Immunology.**, v. 9, p. 1-7, 2018.

Nikpour, M., *et al.* Epidemiology of systemic sclerosis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**., v. 24, p. 857-869, 2010.

Nold, M., *et al.* IL-18BPα:Fc cooperates with immunosuppressive drugs in human whole blood. **Biochemical Pharmacology**., v. 66, p. 505-510, 2003.

Novick, D., *et al.* IL-18 and IL-18BP: A Unique Dyad in Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**., v. 24, p. 1-30, 2024.

Oeckinghaus, A., Ghosh, S. The NF-κB Family of Transcription Factors and Its Regulation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**., v. 1, p. 1-14, 2009)

Oliveira, F., *et al.* Clinical manifestations and diagnosis of systemic Sclerosis in adults. **Brazilian Journal of Health Review**., v. 5, n. 6, p. 25355-25375, 2022.

O'Reilly, S., *et al.* Interleukin-6 (IL-6) trans signaling drives a STAT3-dependent pathway that leads to hyperactive transforming growth factor-β (TGF-β) signaling promoting SMAD3 activation and fibrosis via Gremlin protein. **The Journal of Biological Chemistry**., v. 289, n. 14, p. 9952-9960, 2014.

Park, S., *et al.* Interleukin-18 Binding Protein in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. **Biomedicines**., v. 10, p. 1-17, 2022.

Pearson, D., *et al.* Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. **Clinics in Dermatology**., v. 36, n. 4, p. 459-474, 2018.

Pillai, S. T and B lymphocytes in fibrosis and systemic sclerosis. **Current Opinion in Rheumatology**., v. 31, p. 576-581, 2019.

Pope, J., *et al.* State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. **Nature Reviews Rheumatology**., v. 9, p. 212-226, 2023.

Quiao, W., *et al.* Cardiac involvement assessment in systemic sclerosis using speckle tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**., v. 13, p. 1-12, 2023.

Raja, J; Denton, C. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. **Seminars in Immunopathology**., v. 37, p. 543-557, 2015.

Reggiani, F., *et al.* Kidney Involvement in Systemic Sclerosis. **Journal of Personalized Medicine**., v. 12, p. 1-15, 2022.

Ren, H., *et al.* Further insight into systemic sclerosis from the vasculopathy perspective. **Biomedicine & Pharmacotherapy**., v. 166, 2023.

Richardson, C., *et al.* Calcinosis in Systemic Sclerosis: Updates in Pathophysiology, Evaluation, and Treatment. **Current Rheumatology Reports**., v. 22, n. 73, p. 1-11, 2020.

Rosendahl, A., *et al.* Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). **The**

Kaohsiung Journal of Medical Sciences., v. 38, p. 181-288. 2022.

Roofeh, D., *et al.* Systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a conceptual framework for subclinical, clinical and progressive disease. **Rheumatology.**, v. 62, p. 1877-1886, 2023.

Roofeh, D., *et al.* Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. **Arthritis Rheumatology.**, v. 73, p. 1301-1310, 2021.

Rutka, K., *et al.* Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. **Journal of Clinical Medicine.**, v. 10, p. 1-15, 2021.

Sampaio-Barros, P., *et al.* Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. **Revista Brasileira De Reumatologia**, p. 258–275, 2013.

Sandler, R., *et al.* Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism.**, v. 50, n. 2, p. 329-334, 2020.

Starnoni, M., *et al.* Systemic sclerosis cutaneous expression: Management of skin fibrosis and digital ulcers. **Annals of Medicine & Surgery.**, v. 71, 1-6, 2021.

Sedimbi, S., *et al.* IL-18 in inflammatory and autoimmune disease. **Cellular and Molecular Life Sciences.**, v. 70, p. 4795-4808, 2013.

Scala, E.; *et al.* Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. **Clinical and Experimental Immunology.**, v.138, p. 540-546.

Sheen, M., *et al.* Renal involvement in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews.**, v. 22, p. 1-11, 2023.

Somm, E., JORNAYVAZ, F. Interleukin-18 in metabolism: From mice physiology to human diseases. **Frontiers in Immunology.**, v. 13, p. 1-14, 2022.

Steen, V. Kidney involvement in systemic sclerosis. **La Presse Médicale.**, v. 43, n. 10, p. 305-314, 2014.

Tashkin, D., *et al.* Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. **The New England Journal of Medicine.**, v. 354, n. 25, p. 2655-2666, 2006.

Tashkin, D., *et al.* Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine.**, v. 4, p. 708-719, 2016.

TIAN, J., *et al.* Global, regional, and national incidence and prevalence of systemic sclerosis. **Clinical Immunology.**, v. 248. 2023.

Thomas, J., *et al.* The IL-18/IL-18R1 signalling axis: Diagnostic and therapeutic potential in hypertension and chronic kidney disease. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 239, 2022.

Vargas, J; Trojanowska, M. Fibrosis in Systemic Sclerosis. **Rheum Dis Clin North.**, v. 34, p. 1-30, 2008.

Vilela, V., *et al.* Rituximab for the therapy of systemic sclerosis: a series of 10 cases in a single center. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 5, p. 458-463, 2016.

Volkman, E., *et al.* Systemic sclerosis. **Lancet**, v. 401, p. 304-318, 2023.

Wang, T. Interleukin-18 binding protein: Biological properties and roles in human and animal immune regulation (Review). **Biomedical Reports**, v. 87, p. 1-10, 2024.

Wang, X., *et al.* Interleukin-18 and IL-18BP in inflammatory dermatological diseases. **Frontiers in Immunology**, p. 1-12, 2023.

Wielosz, E., Hyla, M. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. **Rheumatology**, v. 62, n. 4, p. 274-281, 2024.

Worrell, J., O'Reilly, S. T and B lymphocytes in fibrosis and systemic sclerosis Shiv Pillai. **Journal of Autoimmunity**, v.113, p. 1-14, 2020.

Wu, J., *et al.* Alterations in peripheral T- and B-cell subsets in patients with systemic sclerosis. **International Journal Of Rheumatic Diseases**, v. 27, n. 4, p. 1-8, 2024.

Xu, D., *et al.* The Roles of IL-1 Family Cytokines in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1-8, 2019.

Yasuda, K., *et al.* Interleukin-18 in Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v20, p. 1-54, 2019.

Yoshida, A., *et al.* IL-18-Induced Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 in Human Monocytes: Involvement in IL-12 and IFN-g Production in PBMC. **Cellular Immunology**, v. 210, p. 106–115, 2001.

Yo, J., *et al.* Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. **International Journal of General Medicine**, v. 15, p. 3155-3166, 2022.

Yong, P., *et al.* Interleukin-18 Binding Protein in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. **Biomedices**, v. 10, p. 1-17, 2022.

Zaneta, S., *et al.* Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis - Diagnostic Tools and Evaluation Methods. **Cardiology in Review**, v. 27, n. 2, p. 73-79, 2019.

Zarbin, A. Ciência para uma sociedade melhor: a ciência é um dos motores que transformam a sociedade e produz um mundo melhor. **Cienc. Cult. [online]**, v. 74, n. 4, p. 1-6, 2022.

Zhang, Y; *et al.* Elevated serum levels of interleukin-1 β and interleukin-33 in patients with systemic sclerosis in Chinese population. **Zeitschrift für Rheumatologie.**, v. 77, p. 151-159, 2016.

Zhang, L., *et al.* Neutralization of IL-18 by IL-18 binding protein ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of epithelial mesenchymal transition. **Biochemical and Biophysical Research Communications.**, v. 508, p. 660-666, 2018.

Zhang, L., *et al.* Interleukin-18 promotes fibroblast senescence in pulmonary fibrosis through down-regulating Klotho expression. **Biomedicine & Pharmacotherapy.**, v. 113, p. 1-7, 2019.

Zhou, T., *et al.* IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. **Nature.**, v. 583, p. 609-614, 2020.

Zimmermann, A., PIZZICHINI, M. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia.**, v. 6, p. 516-524.

APÊNDICES

APÊNDICE A — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
NÚCLEO DE PESQUISA EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA – SUELY GALDINO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAJORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **Avaliação da atividade imunomoduladora e antifibrótica de novos derivados tiazofalimídicos na esclerose sistêmica**, que está sob a responsabilidade do pesquisador Eudes Gustavo Constantino Cunha, residente no endereço Rua Paulo Guerra, número 94, Chã de Cruz, Paudalho - PE, CEP 55.825-000, Telefone: (81) 99786-9635, e-mail: eudesgccunha@outlook.com. Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Me. Anderson Rodrigues de Almeida, e-mail: andersonr.almeida@hotmail.com, Dra. Rafaela Silva Guimarães Golçalves, e-mail: rafa_agg@hotmail.com, Profa. Dra. Andréa Tavares Dantas, e-mail: andreatdantas@gmail.com, Profa. Dra. Angela Luzia Branco Pinto Duarte, e-mail: angelabduarte@hotmail.com, Prof. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo, e-mail: moacyroraculo@gmail.com, disponíveis no telefone: (81) 2126-8346. Está sob a orientação da Profa. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta, Telefone: (81) 99786-9635, e-mail: mgrpitta@gmail.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade. Esta solicitação deverá ser realizada por escrito e assinada.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- A esclerose sistêmica é uma doença autoimune que acomete principalmente a pele, podendo comprometer também outros órgãos, como pulmão, coração e trato digestivo. Com o passar do tempo, os portadores de esclerose sistêmica podem desenvolver incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária como profissional. Apesar de rara, a esclerose sistêmica é uma doença grave e ainda sem cura. Por esta razão, nosso objetivo é estudar a ação de novos fármacos em células do sangue e da pele (em caso de biópsia) de pacientes e indivíduos saudáveis.
- Nesta pesquisa serão realizados experimentos com as células presentes no seu sangue que é coletado da sua veia como uma coleta de sangue para exames laboratoriais no dia da consulta médica, sem a necessidade de deslocamento em dia adicional. A coleta de sangue é feita no braço e a quantidade coletada é equivalente a duas colheres de sopa (26 mL). O material coletado será processado para isolamento de células para pesquisa e separação do soro, que será armazenado adequadamente em freezers -80°C e poderá ser utilizado em pesquisas futuras, com prévia autorização do Comitê de Ética em Pesquisa, e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.
- As amostras de pele serão obtidas a partir de biópsias que se dará com a uma rápida retirada de 5 milímetros da pele do antebraço. As biópsias serão realizadas por um médico dermatologista. Nenhum medicamento será administrado para realização da pesquisa.
- As coletas serão feitas por profissionais treinados e competentes e orientados para reduzir os riscos. Os riscos envolvidos nesse projeto se referem à coleta de sangue, que pode ser desconfortável e o braço pode ficar um pouco dolorido e apresentar hematoma que é uma área arroxada no local da coleta. Em caso de danos ocasionados por quaisquer procedimentos envolvendo a pesquisa o paciente terá direito a assistência integral e gratuita.
- Com relação aos benefícios, você será submetido a uma avaliação clínica e, caso seja detectada alguma alteração sugestiva de doença autoimune, será encaminhado para um acompanhamento adequado, além de contribuir de maneira geral para a melhor compreensão do mecanismo da doença, favorecendo aos demais pacientes e guiando as equipes de saúde para maior sucesso no tratamento da doença.
- O paciente participante da pesquisa e o médico que o acompanha possui total acesso aos seus dados, bem como resultados de exames, os quais ficarão armazenados sob total sigilo e confidencialidade.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (dados clínicos) ficarão armazenados em arquivos no serviço de Reumatologia, sob a responsabilidade da Dra. Andréa Dantas, no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE (Av. Prof. Moraes Rêgo, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901), pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Avaliação da atividade imunomoduladora e antifibrótica de novos derivados tiazofalimídicos na esclerose sistêmica**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital
(opcional)

Eu sei que posso concordar ou não com o armazenamento de minhas amostras biológicas para pesquisa futuras, sem que minha decisão interfira com meu tratamento. Assim sendo, minha decisão é:

- Sim, eu concordo com o armazenamento proposto.
 Não, eu não concordo com o armazenamento proposto.

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B — FICHA CLÍNICA PARA COLETA DE DADOS

FICHA CLÍNICA ESCLEROSE SISTÊMICA

IDENTIFICAÇÃO			
Número da Ficha	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Data de preenchimento	Sexo 1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Feminino <input type="checkbox"/>
Registro hospital	Telefone		
Nome do paciente			
Idade (anos)	Data de Nascimento:	CPF	
<input type="text"/> <input type="text"/>	____/____/____	_____	
Início do Fenômeno de Raynaud: ____/____/____	Tempo FRy (meses): _____	Forma Clínica 1. Cutânea Limitada <input type="checkbox"/> 2. Cutânea Difusa 3. Sine Escleroderma 4. Overlap (EXCLUIR) 5. Localizada (EXCLUIR)	
Início do sintoma não-FRy: ____/____/____	Tempo não-FRy (meses): _____		
Data do diagnóstico: ____/____/____	Tempo diagnóstico (meses): _____		
CLASSIFICAÇÃO (paciente precisa preencher um dos 2 critérios)			
ESCLEROSE SISTÊMICA MUITO PRECOCE (VEDOSS)			
Step 1 () Fenômeno de Raynaud () Puffy fingers () FAN positivo		Step 2 () Capilaroscopia anormal () Autoanticorpos específicos	
CRITÉRIOS ACR/EULAR 2013			
() Espessamento da pele dos dedos proximal às MCF			09
() Espessamento da pele dos dedos	() Puffyfingers		02
() Lesão de polpa digital	() Esclerodactilia (distal às MCF mas proximal às IFPs)		04
() Telangiectasia	() Úlceras digitais		02
() Capilaroscopia alterada	() Pitting scars		03
() HAP ou DPI	() HAP		02
() Fenômeno de Raynaud	() Doença pulmonar intersticial		02
() Autoanticorpos	() Anticentrômero		03
	() Anti-SCI70		
	() Anti-RNA polimerase III		
TOTAL			
Esclerose Sistêmica se ≥ 9			
AUTOANTICORPOS 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado			
FAN Título: _____ Padrão: _____	Anti-Sci70 <input type="checkbox"/>	Anti-centrômero <input type="checkbox"/>	Anti-RNA polimerase III <input type="checkbox"/>
Anti-RNP <input type="checkbox"/>	Fator reumatoide <input type="checkbox"/>	Anti-CCP <input type="checkbox"/>	Anti-Ro <input type="checkbox"/>
Anti-DNAs <input type="checkbox"/>	Anti-Sm <input type="checkbox"/>	Outros <input type="checkbox"/>	

FICHA CLÍNICA ESCLEROSE SISTÊMICA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS (consultar definições)	
Pele 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Fenômeno de Raynaud 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>
Úlceras digitais (prévias ou atuais) 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Doença pulmonar intersticial 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>
Hipertensão arterial pulmonar 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Artrite (prévia ou atual) 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>
Miopatia 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Comprometimento esofageano 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>
Crise renal 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Telangiectasias 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>
Calcinose 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Rodnan: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
HAQ:	SHAQ:
COMPROMETIMENTO PULMONAR	
TOMOGRAFIA DE TÓRAX DATA: PADRÃO: <input type="checkbox"/> 1. PINE 2. PIU 3. PIU provável 4. Indeterminada para PIU 5. Sem alterações	ESPIROMETRIA DATA: CVF litros: CVF % previsto: DLCO:
ESCALA DE DISPNEIA (MRC) 0 – dispneia com exercícios intensos 1 – dispneia quando caminha rápido no plano ou sobe ladeira suave 2 – anda mais devagar que pessoas da mesma idade no plano ou precisa parar para respirar 3 – dispneia após andar 90-120m (uma quadra) ou após poucos minutos no plano 4 – não sai de casa devido à dispneia ou dispneia ao se vestir	TESTE DE CAMINHADA Data: Distancia percorrida em metros: Distancia percorrida % previsto:
COMPROMETIMENTO VASCULAR PERIFÉRICO	
Fenômeno de Raynaud () Sim () Não	Intensidade do FRy (EVA 0-10 cm)
Úlceras atuais ou prévias () Sim () Não	Número de úlceras em atividade:
Microcicatrices/ pitting scars () Sim () Não	Calcinose () Sim () Não
Necrose/amputação: () Sim () Não	Internamento prévio por comprometimento vascular () Sim () Não
CAPILAROSCOPIA Data: Padrão SD: () Sim () Não Outros achados:	Reabsorção de falanges distais (não decorrente de amputação) () Sim () Não
COMPROMETIMENTO HAP	
ECOCARDIOGRAMA Data: PSAP estimada: Dilatação de câmaras cardíacas: TAPSE:	NT-pro-BNP Data: Valor: () alterado () normal
CATERISMO Data: PMAP: RVP: Índice cardíaco:	TESTE DE CAMINHADA Data: Distancia percorrida em metros: Distancia percorrida % previsto:
Classe funcional NYHA () Classe I: ausência de sintomas () Classe II: sintomas leves com atividades habituais/ moderados esforços	() Classe III: sintomas com atividades menos intensas que habituais () Classe IV: sintomas mesmo em repouso

=

FICHA CLÍNICA ESCLEROSE SISTÊMICA

COMPROMETIMENTO TGI			
Esofagite erosiva <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Grau A <input type="checkbox"/> Grau B <input type="checkbox"/> Grau C <input type="checkbox"/> Grau D	Gastroparesia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Ectasia vascular antral <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Anemia Data: <input type="checkbox"/> Sim Hb = <input type="checkbox"/> Não Ht =	
Dismotilidade esofageana <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Supercrecimento bacteriano <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Necessidade de sonda nasoenteral ou gastrostomia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Albumina sérica – Data: Resultado:	
COMORBIDADES			
HAS <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	DM <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dislipidemia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Doença arterial coronariana <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Hipotireoidismo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Tabagismo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Carga tabágica:	Etilismo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
MEDICAÇÕES (uso atual)			
1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar			
BCC <input type="checkbox"/> Nifedipina <input type="checkbox"/> Amlodipina <input type="checkbox"/> Diltiazem <input type="checkbox"/> Verapamil	IECA <input type="checkbox"/> Captopril <input type="checkbox"/> Enalapril <input type="checkbox"/> Ramipril	BRA <input type="checkbox"/> Losartan <input type="checkbox"/> Valsartan	AAS
Pentoxifilina	Sildenafil ou Tadalafila	Bosentana ou Ambrisentana	Cilostazol
Metotrexato	Azatioprina	Micofenolato	Ciclofosfamida <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> venosa
Hidroxicloroquina	Leflunomida	Corticoide <input type="checkbox"/> Prednisona <input type="checkbox"/> Prednisolona Dose atual:	AINE
IBP <input type="checkbox"/> Omeprazol <input type="checkbox"/> Pantoprazol <input type="checkbox"/> Esomeprazol <input type="checkbox"/> Deslanzoprazol <input type="checkbox"/> Vonoprazole	Procinético <input type="checkbox"/> Bromoprida <input type="checkbox"/> Domperidona <input type="checkbox"/> Metoclopramida	Colecalciferol	
Rituximabe	Tocilizumabe	Inibidor de JAK <input type="checkbox"/> Tofacitinibe <input type="checkbox"/> Baricitinibe <input type="checkbox"/> Upadacitinibe	IVIG

FICHA CLÍNICA ESCLEROSE SISTÊMICA

Outros

	DIREITO				ESQUERDO			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Dedos								
Dorso das mãos								
Antebraço								
Braço								
Face								
Tórax anterior								
Abdome								
Coxa								
Perna								
Dorso dos pés								

SCORE DE RODNAN:

FICHA CLÍNICA ESCLEROSE SISTÊMICA

HAQ – Health Assessment Questionnaire

Atividade	Sem dificuldade 0	Pouca dificuldade 1	Muita dificuldade 2	Não consegue 3	Maior valor
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar as roupas					
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos					
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços					
4. Deitar-se e levantar-se da cama					
5. Cortar pedaços de carne					
6. Levantar à boca um copo ou xícara cheio de café, leite ou água					
7. Abrir um saco (caixa) de leite comum					
8. Caminhar em lugares planos					
9. Subir 5 degraus					
10. Lavar e secar seu corpo após o banho					
11. Tomar banho de chuveiro					
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário					
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 quilos que está posicionado pouco acima da cabeça					
14. Curvar-se para pegar roupas no chão					
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô					
16. Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos					
17. Abrir e fechar torneiras					
18. Fazer compras nas redondezas onde mora					
19. Entrar e sair de um ônibus					
20. Realizar tarefas tais como usar vassoura para varrer e ou rodo para a água					
SOMATÓRIO					
SOMATÓRIO DIVIDIDO POR 8 (RESULTADO DO HAQ)					

Na semana passada, quanto os seus problemas com o Fenômeno de Raynaud (dedos que alternam de cor entre roxo, pálido e vermelho pelo frio) interferiram nas suas atividades?

Nenhum incômodo 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gravidade extrema

Na semana passada, quanto os seus problemas com as feridas nos dedos interferiram nas suas atividades?

Nenhum gravidade 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gravidade extrema

Na semana passada, quanto os seus problemas gastrointestinais interferiram nas suas atividades?

Nenhum gravidade 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gravidade extrema

Na semana passada, quanto os seus problemas com os pulmões interferiram nas suas atividades?

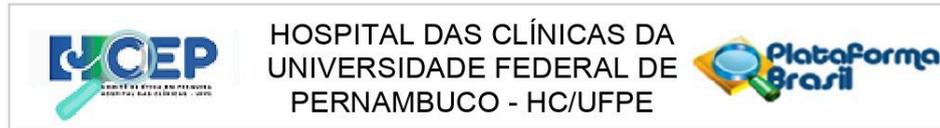
Nenhuma dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gravidade extrema

Na semana passada, quanto o conjunto de seus problemas causados pela esclerodermia interferiram nas suas atividades?

Nenhuma gravidade 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gravidade extrema

ANEXOS

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NOVOS DERIVADOS TIAZOLIDÍNICOS: AVALIAÇÃO DO EFEITO IMUNOMODULADOR E ANTIFIBRÓTICO NO CONTEXTO DA ESCLEROSE SISTÊMICA

Pesquisador: MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80585524.9.3001.8807

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS - FINEP
FUNDAÇÃO DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.156.964

Apresentação do Projeto:

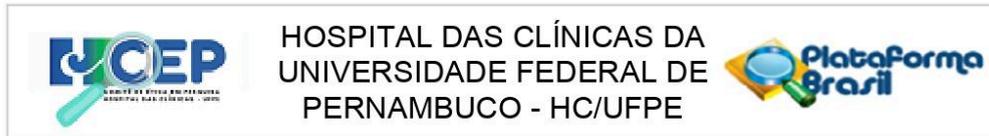
Trata-se de um projeto de pesquisa da doutoranda MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONÇALVES, orientada pela Prof. Dr^a. Maira Galdino da Rocha Pitta e co-orientada pelo Prof. Dr. Anderson Rodrigues de Almeida e Prof^a. Dr^a. Michelly Cristiny Pereira. Tem por finalidade a elaboração de tese a ser apresentada ao Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco.

O estudo será do tipo transversal descritivo e analítico a ser realizado no ambulatório de pesquisa clínica do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco / HC/UFPE, com a participação de 60 indivíduos, maiores de 18 anos. Serão divididos em dois grupos: 30 pacientes com esclerose sistêmica acompanhados no Ambulatório de Pesquisa Clínica do Serviço de Reumatologia do HC/UFPE, selecionados aleatoriamente. O grupo controle será composto por 30 voluntários saudáveis, que não tenham história clínica ou diagnóstico de esclerose sistêmica ou de outras doenças inflamatórias autoimunes, submetidos a cirurgia plástica no Hospital das Clínicas da UFPE.

Serão excluídos os indivíduos que apresentarem associação de outras doenças inflamatórias autoimunes reumáticas; gravidez; infecção ativa, impossibilidade de coleta.

O procedimento técnico envolverá coleta de sangue dos participantes com tubo contendo o

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, térreo, 1ª sala à esquerda do corredor administrativo
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 7.156.964

anticoagulante heparina, para posterior isolamento das células mononucleares do sangue periférico (PBMC). As PBMCs isoladas serão estimuladas ou não com anti-CD3 e anti-CD28 e expostas ou não aos tiazolidínicos (TZD). Após 48 horas em cultura celular será recuperado os sobrenadantes que serão armazenados a -80°C para posterior dosagem de citocinas e quimiocinas. Serão realizadas biópsias de pele de indivíduos portadores de ES e coleta de pele remanescente de cirurgia plástica no Serviço de Cirurgia Plástica do HC-UFPE, após os voluntários aceitarem doar as sobras de pele. Após o isolamento, os fibroblastos cutâneos serão plaqueados para realização da imunofluorescência, onde será avaliado a possível atividade antifibrótica dos TZDs frente a expressão de alguns fatores de crescimento. Extrato proteico dos fibroblastos serão utilizados para avaliar os níveis de expressão proteica p.ex, do TGF β , pSMAD2/3 por Western blotting. As análises de dados serão realizadas usando o software GraphPad Prism, versão 8.0 (San Diego, CA) e o valor de $p < 0.05$ será considerado estatisticamente significativo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

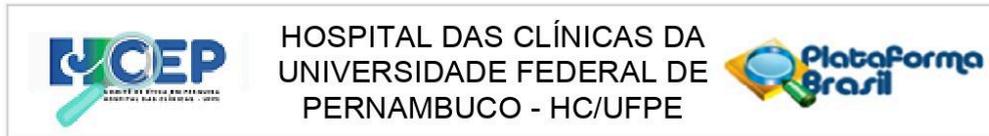
Avaliar a atividade imunomoduladora e antifibrótica ex vivo de novos derivados tiazolidínicos (TZDs) em células de pacientes com esclerose sistêmica e in vivo em modelo experimental de ES.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- RISCOS:

Coleta de sangue e biópsia de pele (em pacientes com esclerose sistêmica) que pode ser desconfortável e o braço pode ficar dolorido e apresentar hematoma no local da coleta. Caso haja formação de hematoma o profissional irá retirar o torniquete e agulha imediatamente e, em seguida, será realizada no local compressão durante dois minutos. A aplicação de gelo será feita no local da coleta com intuito de atenuar a dor. E será feito um curativo no local realizado a biópsia de pele. Em caso de danos ocasionados por qualquer procedimento envolvendo a pesquisa o paciente terá direito a assistência integral e gratuita no momento da coleta pelo profissional. Existe riscos de eventual quebra de sigilo e um eventual dano ou perda de prontuário físico. Entretanto, desde o início medidas serão tomadas para minimizá-los. Os dados serão manuseados apenas pelo pesquisador principal, sob identificação do sistema de códigos para garantir o sigilo dos indivíduos incluídos na pesquisa e as fichas clínicas físicas preenchidas serão armazenadas em

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, térreo, 1ª sala à esquerda do corredor administrativo
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 7.156.964

pastas de arquivos em armários fechados com cadeado, no qual a chave ficará apenas em posse do pesquisador principal, no Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino, na Universidade Federal de Pernambuco, endereço: Av. Jorn. Aníbal Fernandes, Cidade Universitária, Recife - PE, por um período mínimo de 5 anos.

- BENEFÍCIOS

O paciente será submetido a uma avaliação clínica e, em caso de detecção de alguma alteração sugestiva de doença autoimune, haverá encaminhamento para um acompanhamento adequado, além da contribuição de maneira geral para a melhor compreensão do mecanismo da doença, guiando as equipes de saúde para maior sucesso no tratamento da doença tornando as instituições responsáveis mais especializadas no estudo da ES. Com isso, a comunidade de pacientes acometidas pela doença que frequentam o HC/UFPE podem se beneficiar através do bem-estar

social que a instituição promove. Não haverá benefícios diretos para os participantes por se tratar de um estudo observacional, mas que poderá haver benefícios para sociedade com o incremento do conhecimento científico a respeito do tema em estudo.

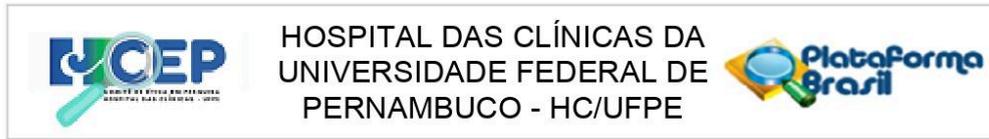
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os principais medicamentos utilizados no manejo da ES são corticosteroides, metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, imunoglobulina intravenosa, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonista do receptor de endotelina A e bloqueadores da enzima conversora de angiotensina, sendo necessário o uso de terapias combinadas devido aos mecanismos limitados frente a complexidade das manifestações clínicas da ES. Os fármacos utilizados para o tratamento na ES são direcionados para o alívio sintomático e a associação de classes terapêuticas é comum. Os efeitos dos vasodilatadores, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da fosfodiesterase, antagonistas da endotelina, corticosteroides e imunossupressores, são considerados parciais e diminuindo a eficácia à medida que a doença progride (fibrose), além dos efeitos colaterais. Portanto, se faz necessário a pesquisa contínua por novas alternativas terapêuticas como as tiazolidinedionas (TZDs) quanto a seus mecanismos de modulação do sistema imunológico e atividade antifibrótica, demonstrados em estudos in vitro e in vivo, o que as elegeram como possíveis agentes terapêuticos a serem investigados para a ES.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

estão adequados

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, térreo, 1ª sala à esquerda do corredor administrativo
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 7.156.964

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2404606.pdf	09/10/2024 12:13:15		Aceito
Outros	termodecompromissoeconfidencialidadepesquisadorHCassinado.pdf	09/10/2024 10:56:31	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Orçamento	Orcamento2.pdf	09/10/2024 10:54:19	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Cronograma	Cronograma2.pdf	08/10/2024 11:29:43	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	FichaClinicaES.pdf	08/10/2024 11:27:56	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemaiores18pacienteHC.pdf	08/10/2024 11:25:15	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemaiores18pacienteHC.docx	08/10/2024 11:25:02	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemaiores18controleHC.pdf	08/10/2024 11:24:51	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemaiores18controleHC.docx	08/10/2024 11:24:37	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	DanielNeridaMatta2.pdf	07/10/2024 15:04:30	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado2.docx	07/10/2024 15:03:23	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado	projetodetalhado2.pdf	07/10/2024	MARIA EDUARDA	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, térreo, 1ª sala à esquerda do corredor administrativo
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



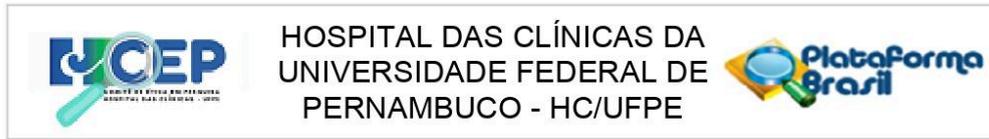
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 7.156.964

/ Brochura Investigador	projetodetalhado2.pdf	15:02:51	DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto2.pdf	07/10/2024 15:02:16	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	cartarespostapendencias.pdf	17/08/2024 11:30:32	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	17/08/2024 11:30:02	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMaiores18_Pacientes.pdf	17/08/2024 11:29:43	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMaiores18_Controles.pdf	17/08/2024 11:29:29	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	CartaAnuenciaHC.pdf	13/08/2024 21:18:41	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_NDC_SAME.pdf	13/08/2024 21:16:41	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	declaracao_vinculoPPGIT.pdf	13/08/2024 21:15:34	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	1DOUInovaArbo.pdf	11/06/2024 15:05:04	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	AndreaTavaresDantas.pdf	12/04/2024 21:29:00	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	Moacyr.JesusBarretodeMeloRego.pdf	12/04/2024 21:28:31	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	MichellyCristinyPereira.pdf	12/04/2024 21:28:16	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	MariaEduardadeOliveiraGoncalves.pdf	12/04/2024 21:27:58	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	MairaGaldinodaRochaPitta.pdf	12/04/2024 21:27:43	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	KarenSteffaniSilvaFlorencio.pdf	12/04/2024 21:27:25	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, térreo, 1ª sala à esquerda do corredor administrativo
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 7.156.964

Outros	KarenSteffaniSilvaFlorencio.pdf	12/04/2024 21:27:25	GONCALVES	Aceito
Outros	DanielNeridaMatta.pdf	12/04/2024 21:27:02	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	AngelaLuziaBrancoPintoDuarte.pdf	12/04/2024 21:26:41	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	AndersonRodriguesdeAlmeida.pdf	12/04/2024 21:26:05	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	CartaDeAnuenciaReumato.pdf	12/04/2024 16:42:51	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	CartaDeAnuenciaCirurgPlastica_assinado.pdf	12/04/2024 16:42:36	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito
Outros	CartaAnuenciaNUPIT.pdf	12/04/2024 16:42:14	MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA GONCALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 14 de Outubro de 2024

**Assinado por:
Ana Caetano
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, térreo, 1ª sala à esquerda do corredor administrativo
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br