



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MARTHA LETÍCIA CORDEIRO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO GENE *NLRP12* NA
RESPOSTA TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM
NEFRITE LÚPICA**

Recife
2025

MARTHA LETÍCIA CORDEIRO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO GENE *NLRP12* NA
RESPOSTA TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM
NEFRITE LÚPICA**

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.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Sandrin
Garcia

Recife
2025

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

Silva, Martha Letícia Cordeiro da.

Avaliação da expressão do gene NLPR12 na resposta terapêutica dos
pacientes com Nefrite Lúpica / Martha Letícia Cordeiro da Silva. - Recife, 2025.
57p : il., tab.

Orientador(a): Paula Sandrin Garcia

Coorientador(a): Braziliano Miguel da Silva Júnior

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

Inclui referências, anexos.

1. Autoimunidade. 2. Inflamassoma. 3. Nefrite Lúpica. I. Garcia, Paula
Sandrin. (Orientação). II. Silva Júnior, Braziliano Miguel da. (Coorientação). IV.
Título.

610 CDD (22.ed.)

MARTHA LETÍCIA CORDEIRO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO GENE *NLRP12* NA RESPOSTA
TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA**

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: 11/09/25

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Paula Sandrin Garcia
UFPE/ Departamento de Genética - CB

Coorientador: MSc. Braziliano Miguel da Silva Júnior
UFPE/ Departamento de Genética - CB

Dr. Wlisses Henrique Veloso de Carvalho da Silva
Instituto Aggeu Magalhães/ Departamento de Imunologia

Dra. Suelen Cristina de Lima
Departamento de Biofísica e Radiobiologia - DBR/UFPE

Dedico este trabalho a Deus, por ser meu alicerce em todos os momentos, e à minha família, pelo amor incondicional e apoio constante.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por plantar em meu coração o propósito que me guiou até aqui e por me conceder a oportunidade de realizá-lo. Pelo seu amor constante, por fortalecer minha fé e por acalmar todos os meus medos.

À minha mãe, Maria Magdala, por todo amor incondicional e cuidado diário, sempre guiados por uma fé inabalável. Por ser minha base e meu porto seguro em todos os momentos. Agradeço por ter feito da minha educação uma prioridade, mesmo quando as condições diziam o contrário. Por ter feito o possível, e tantas vezes o impossível para me ver feliz e realizada. Este sonho também é seu.

Ao meu pai, José Fernandes, por sempre acreditar no meu potencial, mesmo quando eu mesma duvidava. Pelas palavras positivas que me incentivaram a seguir em frente e pelo orgulho que carrega no olhar, que tantas vezes me fortaleceu. Pelo amor silencioso, mas imenso, que sempre me acompanhou.

À minha irmã, Bianca Laís, minha companheira de vida, por estar ao meu lado em todos os momentos, pelas conversas, pelas risadas e pelos instantes de distração em meio ao caos. Pelo amor de irmãs, forte e sincero, uma pela outra, sempre. E à minha prima-irmã, Hellen Victória, que também é parte desse amor.

À minha avó Iracema Severina, que fez do meu sonho o seu. Enfrentou a vida com coragem e doçura, e me ensinou, com o exemplo, o verdadeiro significado de força. Obrigada pelo amor imenso dedicado às netas, por cada gesto de cuidado, e por nunca medir esforços para nos oferecer sempre o melhor.

Ao meu namorado, Alex Yuri, por compartilhar a vida comigo e caminhar ao meu lado em cada etapa dessa jornada. Obrigada por ser meu porto seguro nos momentos de incerteza, minha paz nos dias difíceis, meu companheiro fiel, meu melhor amigo e meu grande amor. Sua presença tornou tudo mais leve e bonito.

Aos meus afilhados, Otávio Filho, Otaviano Cordeiro e Allana Cordeiro, que enchem minha vida de alegria e amor. Carrego vocês comigo em cada passo do meu caminho.

À professora Paula Sandrin, minha orientadora, agradeço de coração pelo apoio dedicado em todas as fases deste trabalho. Sua paciência e generosidade fizeram toda a diferença. Sou grata também pela oportunidade de fazer parte do grupo de pesquisa PATGEN, onde cresci não só academicamente, mas também como pessoa, aprendendo lições valiosas de empatia e trabalho em equipe.

A Braziliano Miguel, meu coorientador, pela paciência e dedicação durante a escrita deste trabalho. Obrigada por estar sempre de bem com a vida e por transmitir essa leveza a todos ao seu redor, sua presença tornou esse processo mais leve e me ensinou demais. E a família científica do Laboratório de Biologia Molecular, Vitória Pereira, Juliana Moraes, M^a Carollayne, Bianca Oliveira e Mariana Lucena, por todo apoio e pela parceria construída diariamente. Fazer ciência ao lado de vocês é uma honra, e sorte a minha ter cruzado com pessoas tão incríveis.

Às amigas que a UFPE me deu, Larissa Vitória, Maria Alice e Eduarda Beltrão, por caminharem ao meu lado durante toda essa jornada. Obrigada por serem abrigo nos dias difíceis, por todo o afeto compartilhado, pelas alegrias vividas e pelos desafios que enfrentamos juntas. Guardarei cada uma em mim, onde vivem as memórias mais bonitas.

Agradeço ao Instituto Keizo Asami (iLIKA) por disponibilizar toda a estrutura necessária, e ao Hospital das Clínicas - UFPE pela oportunidade de desenvolver este estudo.

Agradeço aos profissionais do Laboratório de Análises Clínicas do CISAM - UPE, que me acolheram com tanto carinho durante o estágio curricular e contribuíram de forma valiosa para minha formação.

E aos amigos e colegas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e que, mais do que isso, fizeram parte da minha vida, minha sincera e profunda gratidão.

“É justo que muito custe o que muito vale”

Santa Teresa d'Ávila

SILVA, Martha Letícia Cordeiro. **Avaliação da expressão do gene *NLRP12* na resposta terapêutica dos pacientes com Nefrite Lúpica**. 2025. 58 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação sistêmica e produção de autoanticorpos, podendo evoluir com comprometimento renal, configurando a nefrite lúpica (NL). Estudos recentes destacam o papel de proteínas da família NLR (NOD-like receptors), como o *NLRP12*, na regulação da resposta inflamatória. O *NLRP12* tem se destacado como um inibidor de vias inflamatórias relacionadas à resposta contra padrões moleculares, atuando negativamente na sinalização do NF- κ B e MAPK/ERK. Nesse sentido, buscamos avaliar o perfil de expressão do *NLRP12* em pacientes com NL e sua possível relação com a resposta clínica ao tratamento imunossupressor. Foram avaliadas amostras de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de pacientes com NL, coletadas nos tempos inicial, aos 6 meses e aos 12 meses de tratamento. Os pacientes foram classificados após os 12 meses de tratamento de acordo com a resposta renal de eficácia primária completa (CRREP) ou sem resposta (SRREP), com base no limiar de 700mg de proteinúria de 24h. A expressão relativa de *NLRP12* foi determinada por PCR em tempo real, normalizada para os genes de referência *RPLP0* e *EEF1A1* utilizando fator de normalização calculado a partir dos valores de Cq dos genes de referência. A atividade clínica foi acompanhada por meio do escore SLEDAI. Os dados foram analisados no software GraphPad Prism® versão 8.0. Os resultados demonstraram que o grupo SRREP apresentou níveis mais baixos de expressão de *NLRP12* na comparação com o grupo CRREP aos 6 meses ($FC = 0,54 \pm 0,45$, $p = 0,0312$). Além disso, observou-se correlação positiva forte entre a expressão de *NLRP12* e os escores de atividade clínica (SLEDAI) aos 6 meses ($r = 0,81$; $p = 0,0056$). Não foram observadas relação entre os níveis de expressão do *NLRP12* e os achados histopatológicos renais. Dessa maneira, a menor expressão de *NLRP12* nos pacientes sem resposta renal após 6 meses do tratamento imunossupressor pode refletir um desbalanço nos mecanismos reguladores da inflamação. A correlação positiva com o SLEDAI indica que a expressão do *NLRP12* pode ser dinamicamente modulada pela atividade inflamatória sistêmica, e pode sofrer influência do tratamento imunossupressor. A ausência de correlação com os achados histopatológicos pode estar relacionada à natureza pontual da biópsia renal, que pode não ser representada pela dinâmica imunológica sistêmica. Em conclusão, a expressão do *NLRP12* não se alterou significativamente ao longo de um ano de tratamento, mas níveis persistentemente mais baixos no grupo SRREP aos 6 meses reforçam uma possível relação com a ausência de resposta terapêutica.

Palavras-chave: Autoimunidade. Inflamassoma. Nefrite Lúpica.

SILVA, Martha Letícia Cordeiro. **Assessment of *NLRP12* gene expression in the therapeutic response of patients with Lupus Nephritis**. 2025. 58 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by systemic inflammation and the production of autoantibodies, which can progress to renal involvement, resulting in lupus nephritis (LN). Recent studies highlight the role of proteins from the NLR (NOD-like receptors) family, such as NLRP12, in regulating the inflammatory response. NLRP12 has been identified as an inhibitor of inflammatory pathways related to the response against molecular patterns, negatively affecting NF- κ B and MAPK/ERK signaling. In this context, we aimed to investigate the expression profile of NLRP12 in patients with LN and its potential correlation with clinical response to immunosuppressive treatment. Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) samples from patients with LN were evaluated, collected at baseline, 6 months, and 12 months after treatment initiation. Patients were classified after 12 months of treatment according to complete primary renal response (CRREP) or no response (SRREP), based on a threshold of 700 mg of 24-hour proteinuria. The relative expression of NLRP12 was determined by real-time PCR, normalized to the reference genes RPLP0 and EEF1A1 using a normalization factor calculated from the Cq values of the reference genes. Clinical activity was monitored using the SLEDAI score. Data were analyzed using GraphPad Prism® software version 8.0. The results showed that the SRREP group had lower levels of NLRP12 expression compared to the CRREP group at 6 months ($FC = 0.54 \pm 0.45$, $p = 0.0312$). In addition, a strong positive correlation was observed between NLRP12 expression and clinical activity scores (SLEDAI) at 6 months ($r = 0.81$; $p = 0.0056$). No relationship was observed between NLRP12 expression levels and renal histopathological findings. Thus, lower NLRP12 expression in patients without renal response after 6 months of immunosuppressive treatment may reflect an imbalance in the regulatory mechanisms of inflammation. The positive correlation with SLEDAI indicates that NLRP12 expression may be dynamically modulated by systemic inflammatory activity and may be influenced by immunosuppressive treatment. The lack of correlation with histopathological findings may be related to the spot nature of the renal biopsy, which may not accurately represent systemic immune dynamics. In conclusion, NLRP12 expression did not change significantly over one year of treatment; however, persistently lower levels in the SRREP group at 6 months suggest a possible relationship with the lack of therapeutic response.

Key words: Autoimmunity. Biomarker. Inflammasome. Kidney Disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Comprometimento multissistêmico no Lúpus Eritematoso Sistêmico	16
Figura 2 – Classificação histopatológica da Nefrite Lúpica	18
Figura 3 – Sistema de pontuação de atividade e cronicidade da Nefrite Lúpica	19
Figura 4 – Definições de resposta à terapia na Nefrite Lúpica	25
Figura 5 – Esquema da patogênese da Nefrite Lúpica	21
Figura 6 – Representação da lesão glomerular na NL	22
Figura 7 – Esquema dos membros da família NLR	27
Figura 8 – Representação esquemática do papel inibitório do NLRP12 na inflamação	28
Figura 9 – Localização cromossômica do gene <i>NLRP12</i>	29
Figura 10 – Padrões de emenda (SP) do Banco de Dados de Splicing Alternativo (ASD) para o gene <i>NLRP12</i>	29
Figura 11 – Expressão Relativa do gene <i>NLRP12</i> em pacientes de acordo com a resposta renal primária durante 12 meses de tratamento	37
Figura 12 – Expressão Relativa do gene <i>NLRP12</i> representada da comparação entre os grupos com resposta e sem resposta no tempo Inicial (a), aos 6 meses (b), e aos 12 meses (c)	38
Figura 13 – Correlação entre a expressão do <i>NLRP12</i> e SLEDAI aos 12 meses de tratamento com imunossupressores	39

LISTA DE TABELAS

Tabela suplementar 1 – Características iniciais dos pacientes com Nefrite Lúpica ativa.	49
Tabela suplementar 2 – Características histopatológicas de biópsia renal de pacientes com Nefrite Lúpica ativa.	50
Tabela suplementar 3 – Acompanhamento de 20 pacientes com NL após 6 meses e 12 meses da realização da biópsia e do início da terapia imunossupressora.	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cDNA	DNA complementar
CRREP	Pacientes com resposta renal de eficácia primária
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
DRC	Doença Renal Crônica
EEF1A1	Fator de Alongamento de Tradução Eucariótica 1 Alfa 1
EULAR	Liga Europeia contra o Reumatismo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IA	Índice de Atividade
IC	Índice de Cronicidade
IFN-I	Interferon Tipo I
IgG	Imunoglobulina G
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
ISN/RPS	International Society of Nephrology / Renal Pathology Society
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MMF	Micofenolato de Mofetila
NETs	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
<i>NLRP12</i>	Membro 12 da família de receptores semelhantes a NOD contendo domínio pirina
NLRs	Receptores tipo NOD
NL	Nefrite Lúpica
NIH	National Institutes of Health
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PBMCs	Células Mononucleares do Sangue Periférico
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrão
PTN 24H	Proteinúria de 24h
PYD	Domínio Pirina
RPLP0	Subunidade P0 da haste lateral da proteína ribossômica
SRREP	Pacientes sem resposta renal de eficácia primária
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TLRs	Receptores do tipo Toll
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	15
2.2 NEFRITE LÚPICA	16
2.2.1 Diagnóstico e classificação da Nefrite Lúpica	17
2.2.2 Patogênese da Nefrite Lúpica	19
2.2.3 Tratamento da Nefrite Lúpica	22
2.3 INFLAMASSOMA E NEFRITE LÚPICA	26
2.4 <i>NLRP12</i>	27
2.4.1 <i>NLRP12</i> no LES e na Nefrite Lúpica	30
3 OBJETIVOS	32
3.1 OBJETIVO GERAL	32
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4 METODOLOGIA	33
4.1 LOCAL DE ESTUDO, PACIENTES E AMOSTRAS	33
4.2 CARACTERIZAÇÃO DA COORTE	34
4.3 SÍNTESE DE cDNA	34
4.4 ENSAIO DE EXPRESSÃO GÊNICA	34
4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	35
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1 ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA DO <i>NLRP12</i>	36
5.2 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO	39
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A - TABELA SUPLEMENTAR 1	49
ANEXO B - TABELA SUPLEMENTAR 2	50
ANEXO C - TABELA SUPLEMENTAR 3	51
ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	53

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e inflamatória que pode acometer diversos órgãos e sistemas, incluindo rins, pulmões, baço, articulações e pele, além de apresentar maior prevalência em mulheres. Acredita-se que gatilhos ambientais em indivíduos suscetíveis geneticamente possam modular a resposta imune e desencadear o desenvolvimento da doença. No LES ocorre a produção de autoanticorpos contra antígenos próprios, oriundos de falhas nos mecanismos de depuração de detritos apoptóticos, e deposição de complexos imunes (ICs). Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, o manejo do LES ainda apresenta desafios significativos, com alta morbidade associada (Hoi *et al.*, 2024; Siegel *et al.*, 2024; Arnaud *et al.*, 2024)

A Nefrite Lúpica (NL) é uma das manifestações mais comuns e graves do LES, com aproximadamente 10 a 20% dos casos evoluindo para Doença Renal Crônica (DRC). A NL se caracteriza por um processo inflamatório significativo nos rins, cuja confirmação diagnóstica é realizada por biópsia renal. Achados clínicos, como hematúria, proteinúria e redução da taxa de filtração glomerular, também contribuem para sua identificação, no entanto não são específicos para a doença. A patogênese da NL envolve mecanismos da imunidade inata e adaptativa, com destaque para os receptores Toll-Like (TLRs), responsáveis por reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e ao dano celular (DAMPs). A ativação da via de sinalização dos TLRs induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o Interferon tipo I (IFN-I) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). Quando ocorre ativação exacerbada ou disfunção na regulação dos TLRs, pode haver descontrole da imunidade inata e inflamação intrarrenal persistente, o que contribui para a progressão da lesão e deterioração funcional dos rins. Nesse contexto, a inflamação tubulointersticial configura um fator comum, na qual células tubulares proximais tornam-se suscetíveis à ativação por autoanticorpos, como IgG e anticorpos contra o DNA de dupla hélice (anti-dsDNA). Esse microambiente inflamatório, por sua vez, promove a fibrose e o remodelamento tecidual, levando à perda progressiva dos néfrons (Yu *et al.*, 2022, Yu *et al.*, 2017, Wen *et al.*, 2023)

O Membro 12 da família NLR contendo domínio pirina (*NLRP12*) é uma proteína da família de receptores semelhantes a NOD (NLR). O *NLRP12* é predominantemente expresso em células imunológicas, sendo sua expressão gênica, a nível de mRNA significativamente reduzida em resposta à exposição a patógenos, produtos derivados de patógenos e citocinas inflamatórias. Em células imunológicas, essa redução foi identificada como um regulador crucial dos sensores de ácidos nucleicos e das vias de sinalização envolvidas na produção de citocinas pró-inflamatórias (Zhong *et al.*, 2013).

No LES, foi identificada uma diminuição relevante na expressão gênica de

NLRP12 em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), quando comparadas a controles saudáveis. Essa baixa expressão correlacionou-se com níveis elevados de genes da assinatura do interferon tipo I (*IFN-I*), em especial do *IFN-α*, sugerindo a existência de um mecanismo de feedback negativo entre esses elementos. A ativação da via do *IFN-I* suprime a expressão de *NLRP12*, enquanto a menor expressão de *NLRP12*, por sua vez, compromete a regulação sobre sensores de ácidos nucleicos e vias inflamatórias. Esse ciclo contribui para a manutenção da inflamação crônica observada no LES. Nesse contexto, o *NLRP12* exerce sua função reguladora principalmente por meio da inibição das vias inflamatórias canônica e não canônica de NF-κB (fator nuclear kappa B), bem como da via MAPK/ERK (proteína quinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinal extracelular), atuando como um ponto de controle chave na modulação da resposta imune inata (Zhong et al., 2013; Tsao et al., 2023).

Ainda, é relatado que o *NLRP12* exerce um papel relevante na patogênese do LES e da NL, modulando a resposta inflamatória desencadeada pela presença de DNA de fita dupla (dsDNA) no citoplasma. Esse dsDNA pode ter origem de vírus invasores, células apoptóticas ou mitocôndrias danificadas, funcionando como um sinal de perigo que ativa vias inflamatórias. A atuação do *NLRP12* nessa modulação pode favorecer a autoinflamação característica do lúpus (Ke et al., 2024).

Dessa forma, pode-se destacar que a alteração na expressão do gene *NLRP12* pode influenciar os níveis da proteína correspondente, modulando as vias de sinalização imunológicas envolvidas na patogênese da NL. O aumento ou redução no nível dessa proteína pode afetar a homeostase do sistema imune, podendo contribuir tanto para a manutenção do equilíbrio imunológico quanto para a promoção da autoinflamação.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

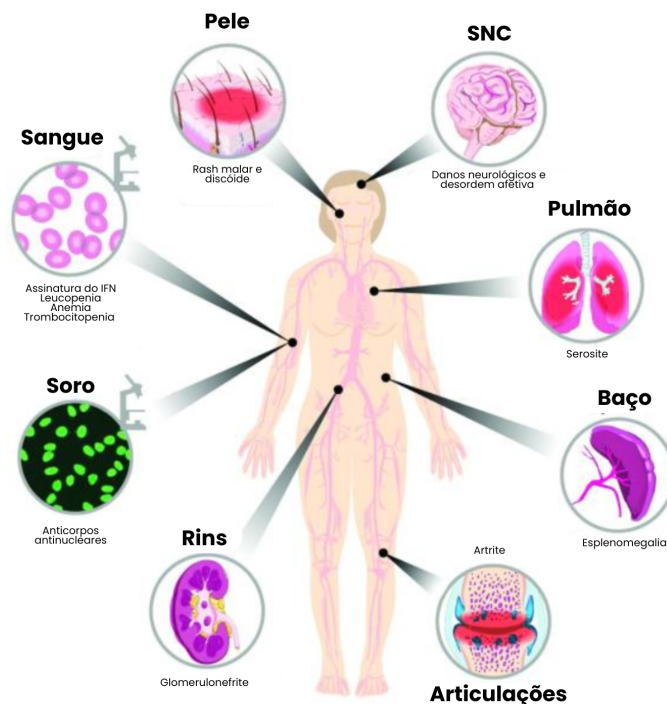
2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, inflamatória, crônica e multissistêmica, caracterizada por uma ativação imune exacerbada e marcada por heterogeneidade clínica e genética. Apresenta uma incidência anual variável, entre 0,3 e 31,5 casos por 100 mil pessoas, além de uma prevalência que permanece superior a 50 casos por 100 mil habitantes (Yu et al., 2021; Owen et al., 2023). A doença afeta predominantemente mulheres em idade fértil e possui uma etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, hormonais e ambientais (Refai et al., 2023).

Quanto às manifestações clínicas, o LES apresenta um amplo espectro, que varia desde sintomas leves até condições graves e potencialmente fatais, refletindo a complexidade de sua patogênese. O dano autoimune pode comprometer

diferentes órgãos ou tecidos do corpo, como a pele (erupções cutâneas), os rins (glomerulonefrite), o sistema nervoso central (transtornos neuropsiquiátricos), os pulmões (serosite) e as articulações (artrite), como pode ser observado na figura 1. A ocorrência e a intensidade dessas manifestações são influenciadas por fatores como idade, etnia, sexo, herança genética e condições socioeconômicas, os quais impactam tanto o surgimento dos sintomas quanto as possibilidades de diagnóstico e tratamento (Ameer *et al.*, 2022; Crampton *et al.*, 2014).

Figura 1 - Comprometimento multissistêmico no Lúpus Eritematoso Sistêmico



Fonte: Adaptado de Crampton *et al.*, 2014.

Acometimento de múltiplos órgãos e tecidos observada em pacientes com LES, incluindo alterações cutâneas, hematológicas, neurológicas, pulmonares, renais, articulares e esplênicas, além da presença de autoanticorpos no soro.

2.2 NEFRITE LÚPICA

A Nefrite Lúpica (NL) representa uma das complicações mais comuns e graves do LES, sendo caracterizada por uma glomerulonefrite secundária ao processo autoimune do LES (Lech *et al.*, 2013). Trata-se de uma manifestação heterogênea, resultante da interação de diversos fatores, incluindo mecanismos autoimunes, nos quais o sistema imunológico é ativado contra os próprios tecidos renais, acarretando inflamação e comprometimento progressivo da função renal (Parikh *et al.*, 2020). O processo inicial de dano envolve o depósito de imunocomplexos, a ativação do sistema complemento e a infiltração de células inflamatórias no tecido renal. Essas alterações resultam em lesões que

comprometem diferentes estruturas dos rins, como o túbulo-interstício, os glomérulos e a microvasculatura (Musa *et al.*, 2020).

A NL tende a se manifestar de forma silenciosa nas fases iniciais, mas progride rapidamente, apresentando quadros variados. Alterações urinárias, como proteinúria, com ou sem hematúria, e a presença de cilindros no sedimento urinário, são achados comuns na evolução da doença (Gouda *et al.*, 2022). Estima-se que cerca de 60% dos adultos com LES apresentem algum grau de comprometimento renal e, mesmo com o uso de terapias imunossupressoras e anti-inflamatórias, uma parcela desses pacientes podem evoluir para doença renal crônica (DRC) (Gebre-Mariam *et al.*, 2022). Nessa fase avançada da doença, quando os rins perdem de forma irreversível a capacidade de exercer suas funções, torna-se indispensável o uso de terapias de substituição da função renal, como a hemodiálise ou o transplante de rim (Maroz *et al.*, 2013).

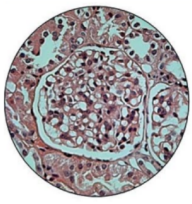
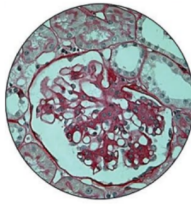
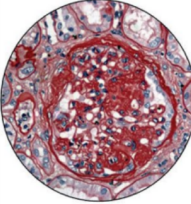
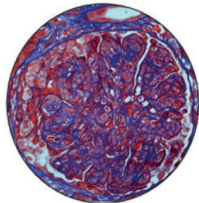
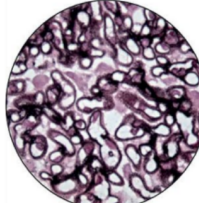
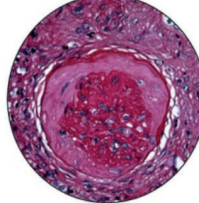
2.2.1 Diagnóstico e classificação da Nefrite Lúpica

Considerando a elevada frequência do acometimento renal observada em pacientes lúpicos, o rastreamento da NL configura-se como uma medida amplamente adotada na prática clínica. Esse rastreio inclui a verificação dos níveis de creatinina no sangue, a análise do sumário de urina e a investigação de marcadores imunológicos, como os anticorpos anti-DNA de fita dupla (anti-dsDNA) e as frações do complemento (Mok, 2010). Embora os dados clínicos e laboratoriais desempenhem um papel relevante na NL, esses parâmetros não são específicos da doença, e muitas vezes, não refletem o comprometimento renal. Por isso, a confirmação diagnóstica da NL requer a realização da análise histopatológica do tecido renal (Song *et al.*, 2020).

A análise histopatológica da NL, baseada na biópsia renal, é essencial para o diagnóstico e definição terapêutica. O sistema de classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS), atualizado em 2018 (Bajema *et al.* 2018), categoriza a NL em seis classes, de acordo com as alterações estruturais dos glomérulos e a presença de imunocomplexos. Na Classe I (mesangial mínima), os glomérulos parecem normais à microscopia óptica, mas há depósitos mesangiais na imunofluorescência. A Classe II (mesangial proliferativa) mostra proliferação mesangial e depósitos imunológicos. A Classe III (focal) acomete menos de 50% dos glomérulos, com inflamação e necrose segmentar. A Classe IV (difusa) afeta 50% ou mais dos glomérulos, com lesões mais intensas e infiltração de células imunes. A Classe V (membranosa) é caracterizada por espessamento das paredes dos capilares glomerulares devido à deposição subepitelial de imunocomplexos, frequentemente associada à síndrome nefrótica e podendo coexistir com lesões proliferativas. Por fim, a Classe VI (esclerótica avançada) exhibe esclerose em mais de 90% dos glomérulos, indicando dano irreversível. Os padrões

proliferativo (Classes III e IV) e membranoso (Classe V) são os mais clinicamente relevantes, por estarem associados a maior atividade inflamatória e pior prognóstico. A Figura 2 ilustra os diferentes padrões histopatológicos conforme a classificação ISN/RPS (Weening *et al.*, 2004; Musa *et al.*, 2020).

Figura 2 - Classificação histopatológica da Nefrite Lúpica.

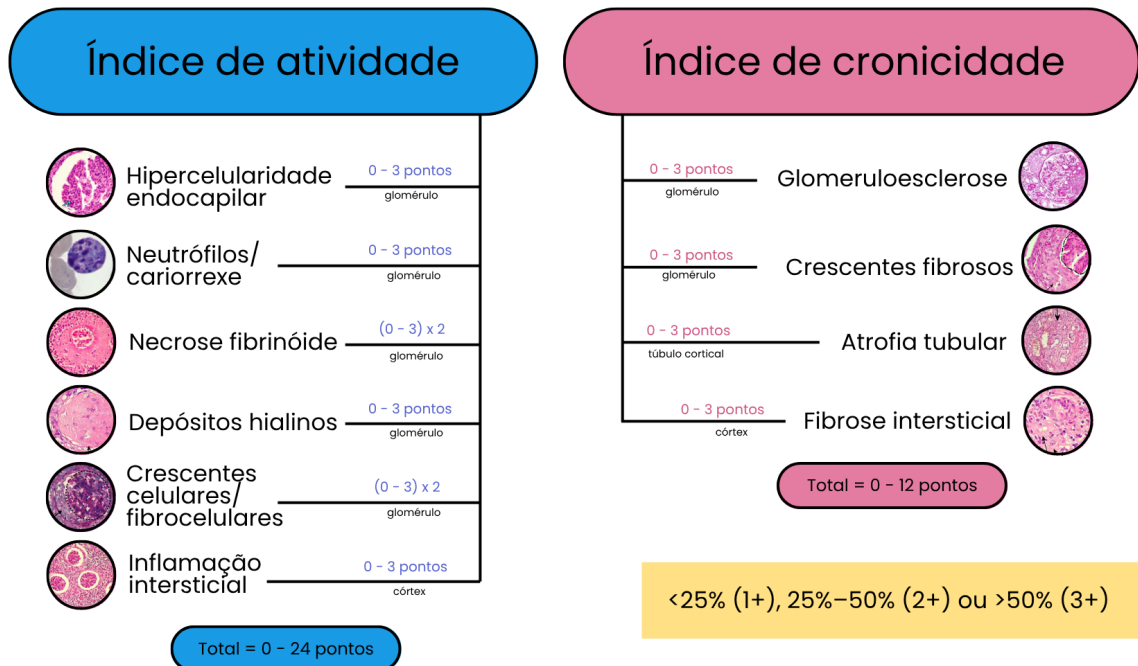
Classificação histopatológica da Nefrite Lúpica		
Classe I - Mesangial mínima	Classe II - Mesangial proliferativa	Classe III - Focal
		
Classe IV - Segmentar difusa	Classe V - Membranosa	Classe VI - Esclerótica avançada
		

Fonte: Adaptado de Pinheiro *et al.*, 2019.

As classes variam de acordo com o padrão de deposição de complexos imunes e o grau de comprometimento glomerular, sendo as formas proliferativas (III e IV) associadas a maior gravidade e risco de progressão, enquanto as formas mesangiais (I e II) e membranosa (V) apresentam curso clínico variável. A classe VI corresponde à glomeruloesclerose avançada, geralmente associada a doença renal terminal.

Em 2018, a ISN/RPS promoveu uma atualização na classificação da NL, com o objetivo de tornar as definições histopatológicas mais claras e uniformes, buscando diminuir as divergências entre os observadores. A nova proposta incorporou a análise dos compartimentos glomerular e tubulointersticial, além de estender a aplicação dos índices de atividade (IA) e cronicidade (IC) a todas as classes de NL, originalmente propostos pelo National Institute of Health (NIH). O IA passou a incluir, de forma estratificada, a necrose fibrinóide e, de forma específica, a presença de neutrófilos e cariorrexe, enquanto o IC passou a considerar a presença de crescentes fibrosas. Portanto, essas mudanças objetivaram aprimorar a correlação entre os achados histológicos e o quadro clínico dos pacientes. A Figura 3 apresenta a classificação do NIH (Choi *et al.*, 2023; Bajema *et al.*, 2018).

Figura 3 - Sistema de pontuação de atividade e cronicidade da Nefrite Lúpica proposto pelo NIH



Fonte: Adaptado de Bajema *et al.*, 2018.

Representação esquemática dos escores de atividade (0–24 pontos) e cronicidade (0–12 pontos) utilizados na avaliação histológica da Nefrite Lúpica. O índice de atividade inclui hiperplasia endocapilar, presença de neutrófilos/cariorrexe, necrose fibrinóide, depósitos hialinos, crescentes celulares/fibrocelulares e inflamação intersticial. O índice de cronicidade contempla glomerulosclerose, crescentes fibrosos, atrofia tubular e fibrose intersticial. A pontuação é atribuída de acordo com a porcentagem de estruturas acometidas: <25% (1+), 25–50% (2+) ou >50% (3+).

2.2.2 Patogênese da Nefrite Lúpica

A fisiopatologia da NL envolve, além da produção de autoanticorpos, a ativação não específica de células B autorreativas. Essa ativação contribui para o desenvolvimento de uma resposta policlonal de autoanticorpos resultando no padrão característico de depósitos imunes nos rins, conhecido como *full house*, caracterizado pela presença simultânea de IgA, IgG e IgM. Adicionalmente, as células B também desempenham papéis na apresentação de auto antígenos para células T autorreativas e possuem efeitos locais de caráter proinflamatório (Lech *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2020).

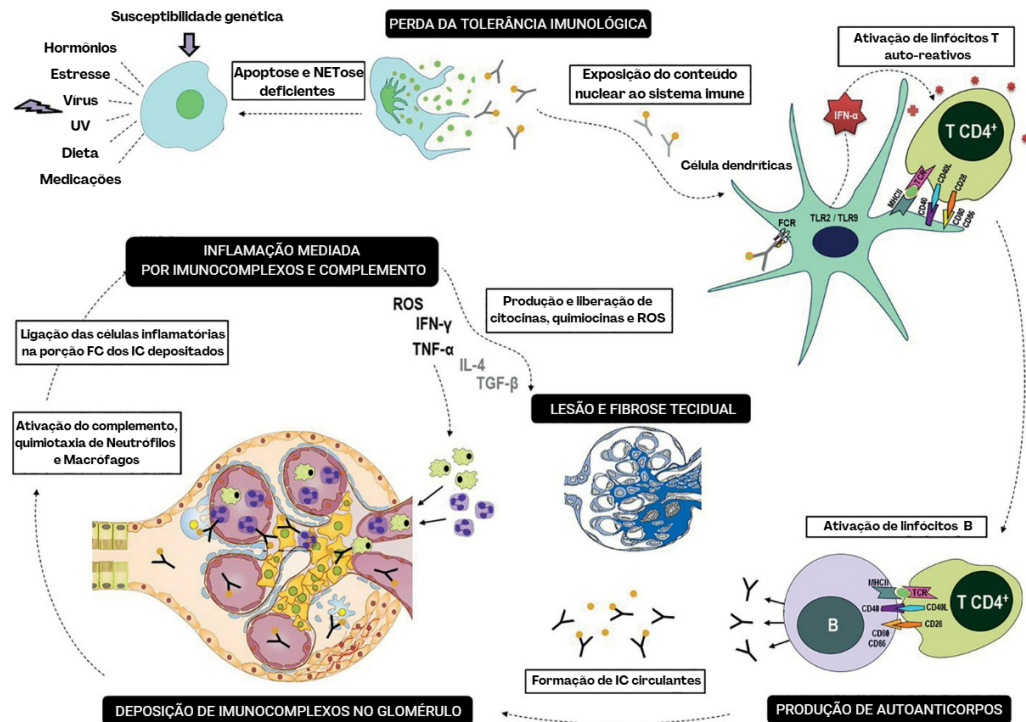
Alterações nos mecanismos de morte celular programadas, associadas à remoção ineficiente de detritos celulares, resultam no acúmulo prolongado de padrões moleculares associados a danos (DAMPs). Essas estruturas endógenas são liberadas por células danificadas ou mortas e, em condições fisiológicas, permanecem restritas ao interior celular, sem despertar resposta imunológica. No entanto, quando expostas ao meio extracelular, esses componentes passam a ser reconhecidos pelo sistema imune inato como sinais de perigo. Essa detecção ocorre

por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os do tipo Toll (TLRs) e os do tipo NOD (NLRs), cuja ativação leva à produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o interferon tipo I (IFN-I), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas como a IL-1 β , promovendo a amplificação da resposta inflamatória e o dano tecidual renal característico da NL (Mahajan *et al.*, 2016).

Os neutrófilos desempenham um papel central na inflamação, sendo recrutados para os tecidos-alvo, onde liberam armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). Essas estruturas são compostas por DNA, histonas e proteínas de origem citoplasmática e de grânulos dos próprios neutrófilos, sendo formadas por meio de um mecanismo específico de morte celular, a NETose. Em pacientes com LES, a depuração ineficaz dessas estruturas, associada à atividade reduzida da enzima DNase1, favorece a exposição de autoantígenos ao sistema imune. Esses autoantígenos são captados por células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas, que os processam e apresentam aos linfócitos T CD4⁺, contribuindo para sua ativação. Os linfócitos T ativados, por sua vez, participam da ativação dos linfócitos B, que passam a produzir autoanticorpos. Esses autoanticorpos formam imunocomplexos circulantes que se depositam nos glomérulos renais, ativando o complemento e promovendo a inflamação local (Hakim *et al.*, 2010). No contexto da NL, esse processo inflamatório é perpetuado por infiltrados celulares, incluindo neutrófilos e macrófagos, que amplificam o dano tecidual por meio da liberação de citocinas e espécies reativas de oxigênio (ROS) (Garcia-Romo *et al.*, 2011).

A lesão renal na NL está diretamente associada à ação de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas, que desempenham papel tanto na instalação quanto na progressão da lesão glomerular. Dentre essas, destacam-se a interleucina-4 (IL-4), o fator transformador de crescimento beta (TGF- β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon-gama (IFN- γ). No contexto da NL, essas citocinas promovem um ambiente inflamatório persistente, responsável pelo recrutamento de células imunes, ativação de células residentes renais e remodelamento tecidual. A IL-4 e o TGF- β atuam diretamente na proliferação de células mesangiais, endoteliais e epiteliais parietais, além de estimularem a síntese e o acúmulo de matriz extracelular. Por sua vez, o TNF- α e o IFN- γ contribuem para o agravamento do dano renal ao ativarem vias inflamatórias, induzirem estresse oxidativo e potencializarem a lesão podocitária. Além disso, níveis elevados de interferon tipo I, especialmente o IFN- α , têm sido associados a maior atividade clínica da doença, conforme indicado por escores como o SLEDAI. Pacientes com níveis detectáveis de IFN- α apresentam manifestações mais ativas, o que reforça a relação entre a desregulação da via do interferon, a inflamação sistêmica crônica e a progressiva disfunção renal observada na NL (Tsao *et al.*, 2023). Na Figura 5, encontra-se o esquema ilustrativo da patogênese da Nefrite Lúpica.

Figura 5 - Esquema da patogênese da Nefrite Lúpica



Fonte: Adaptado de Pinheiro *et al.*, 2019.

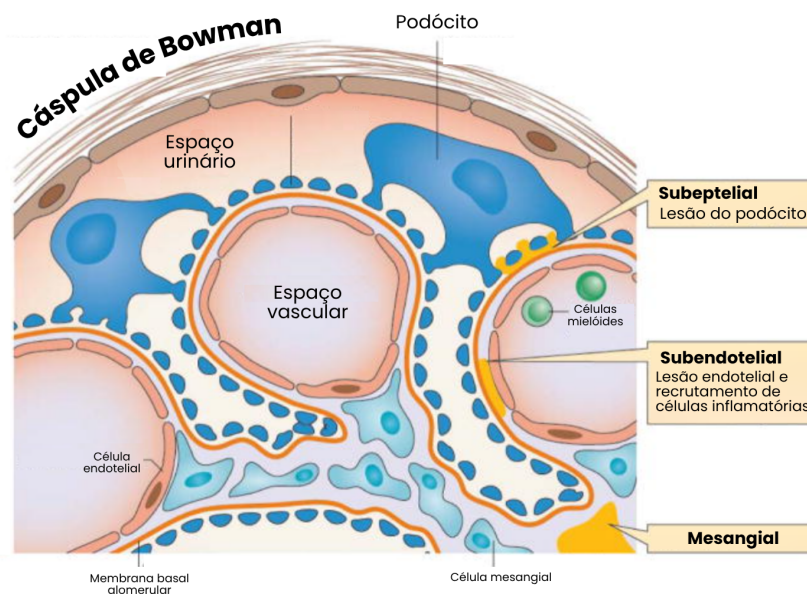
Fatores ambientais associados à suscetibilidade genética contribuem para disfunções em processos de apoptose e NETose, levando à exposição de autoantígenos nucleares ao sistema imune. Isso resulta na quebra da tolerância imunológica e ativação de linfócitos T CD4⁺ e B autorreativos, culminando na produção de autoanticorpos e formação de imunocomplexos (IC) circulantes. A deposição de IC nos glomérulos induz inflamação, ativação do complemento, recrutamento de células inflamatórias e liberação de citocinas e espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo lesão renal e fibrose tecidual.

Diante disso, a patogênese da NL envolve o depósito de ICs e a ativação do complemento no tecido renal, bem como a infiltração de células inflamatórias. Sabe-se que os ICs podem depositar-se em diferentes compartimentos do rim, como o mesângio, os espaços subendoteliais, subepiteliais e capilares peritubulares. A deposição de ICs no mesângio caracteriza as formas leves da NL (classes I e II), enquanto os depósitos subendoteliais são típicos das formas proliferativas (classes III e IV), associadas a maior gravidade clínica e risco de perda da função renal. Por outro lado, os depósitos subepiteliais estão relacionados à NL membranosa (classe V), de evolução geralmente mais lenta. Há também casos de sobreposição entre padrões proliferativos e membranosos, o que confere complexidade adicional ao espectro histológico da doença (Lech *et al.*, 2013).

O depósito de ICs nos glomérulos também pode ativar a cascata do complemento e as células renais intrínsecas, como podócitos, células endoteliais e

mesangiais, desencadeando a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Essa inflamação culmina na morte de podócitos, fibrose e progressiva disfunção glomerular. Na classe V, os ICs se depositam no espaço subepitelial, levando à lesão dos podócitos, porém com menor intensidade inflamatória. Vale ressaltar que, além da inflamação intrarrenal, a inflamação sistêmica, caracterizada pela ativação persistente de células T e B, liberação de autoanticorpos e aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes, também desempenha um papel importante na progressão da NL ao ampliar a resposta inflamatória nos tecidos renais (Davidson, 2015). A Figura 6 esquematiza a lesão glomerular na NL.

Figura 6 - Representação da lesão glomerular na NL



Fonte: Adaptado de Davidson, 2015.

Ilustração dos principais compartimentos glomerulares acometidos na NL, incluindo os espaços mesangial, subendotelial e subepitelial, que refletem diferentes padrões histopatológicos da doença. O depósito de imunocomplexos no tecido renal pode levar à ativação de células residentes (como podócitos, células endoteliais e mesangiais), culminando em liberação de citocinas, fibrose e disfunção glomerular progressiva.

Dessa forma, observa-se que a Nefrite Lúpica resulta de um processo multifatorial, que envolve desde a quebra da autotolerância imunológica até a deposição de imunocomplexos e ativação exacerbada de vias inflamatórias. Nos últimos anos, tem ganhado destaque o papel dos sensores imunológicos intracelulares, especialmente os inflamassomas, na perpetuação dessa resposta inflamatória renal.

2.2.3 Tratamento da Nefrite Lúpica

O tratamento da NL fundamenta-se no uso de imunossuppressores, cujo

principal objetivo é reduzir a inflamação renal e a produção de autoanticorpos, a fim de controlar o processo imunomediado e preservar a função renal. Objetivo terapêutico consiste em prevenir a perda progressiva de néfrons e o consequente desenvolvimento de DRC. Esse risco é particularmente elevado nos casos de NL proliferativa, correspondentes às classes III e IV da classificação ISN/RPS, nos quais os imunossupressores desempenham papel essencial. Vale destacar que, no momento do diagnóstico, os rins frequentemente já apresentam comprometimento significativo, decorrente do depósito de imunocomplexos nos glomérulos e da inflamação tubulointersticial (Tamirou *et al.*, 2021). O tratamento precoce é fundamental para reduzir o risco de lesão renal irreversível oriundo do processo autoimune. A intervenção rápida permite controlar a inflamação renal e limitar os danos glomerulares e tubulointersticiais (Bertsias *et al.*, 2012).

Pacientes das classes III e IV (proliferativas), com ou sem associação à classe V (membranosa), além dos casos de classe V pura, demandam terapia imunossupressora devido ao maior potencial de dano renal e pior prognóstico. Já os indivíduos das classes I e II, que geralmente apresentam função renal preservada, proteinúria leve e ausência de hipertensão arterial sistêmica ou sedimento urinário ativo, permanecem sob terapia imunossupressora convencional para o LES. Os pacientes com classe VI, que apresentam esclerose glomerular avançada e perda irreversível da função renal, não se beneficiam de imunossupressão, sendo indicadas medidas de suporte, como a terapia renal substitutiva (Klumb *et al.*, 2015; Hahn *et al.*, 2012).

A terapia da NL é dividida em duas fases principais: indução e manutenção. A indução, especialmente em casos graves, visa controlar rapidamente a inflamação e as lesões renais, geralmente por 3 a 6 meses, utilizando glicocorticoides em doses elevadas combinados com imunossupressores como ciclofosfamida (CY), micofenolato de mofetila (MMF), azatioprina (AZA), ciclosporina A ou tacrolimus. Essa associação tem o objetivo de conter a autoimunidade e interromper o processo inflamatório ativo (Quan *et al.*, 2022; Almaani *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2024). A fase de manutenção, por sua vez, tem como principal foco preservar a função renal a longo prazo e prevenir recaídas, sendo indispensável devido à característica recidivante da doença. Nesta etapa, utilizam-se doses mais baixas e constantes de imunossupressores, sendo o MMF e a AZA os medicamentos mais frequentemente prescritos. Embora não haja consenso definitivo quanto à duração dessa fase, na prática clínica ela costuma ser prolongada e ajustada conforme a evolução do paciente (Tamirou *et al.*, 2015).

A CY trata-se de um agente alquilante bastante utilizado no tratamento de indução da NL, como dito anteriormente. Seu mecanismo de ação baseia-se na interferência no pareamento de bases do DNA, o que leva à quebra das fitas e ao bloqueio da replicação celular, inibindo a proliferação de linfócitos B e T. Essa

inibição resulta na redução significativa do número dessas células, além de comprometer a produção de autoanticorpos, que desempenham papel central na fisiopatologia do LES. Nos pacientes com NL, o acúmulo de autoanticorpos e nucleossomos livres contribui para a formação e deposição de complexos imunes nos rins, agravando a inflamação. O uso combinado de CY e corticosteróides, como a prednisona, promove o controle da inflamação e, devido à sua ação imunossupressora, exerce efeitos tóxicos direcionados sobre órgãos imunológicos, como o timo e o baço, resultando na redução da produção de imunoglobulinas, especialmente IgG e IgM, e na inibição da função das células B por meio da supressão das células T auxiliares (Frangou *et al.*, 2021; Quan *et al.*, 2022).

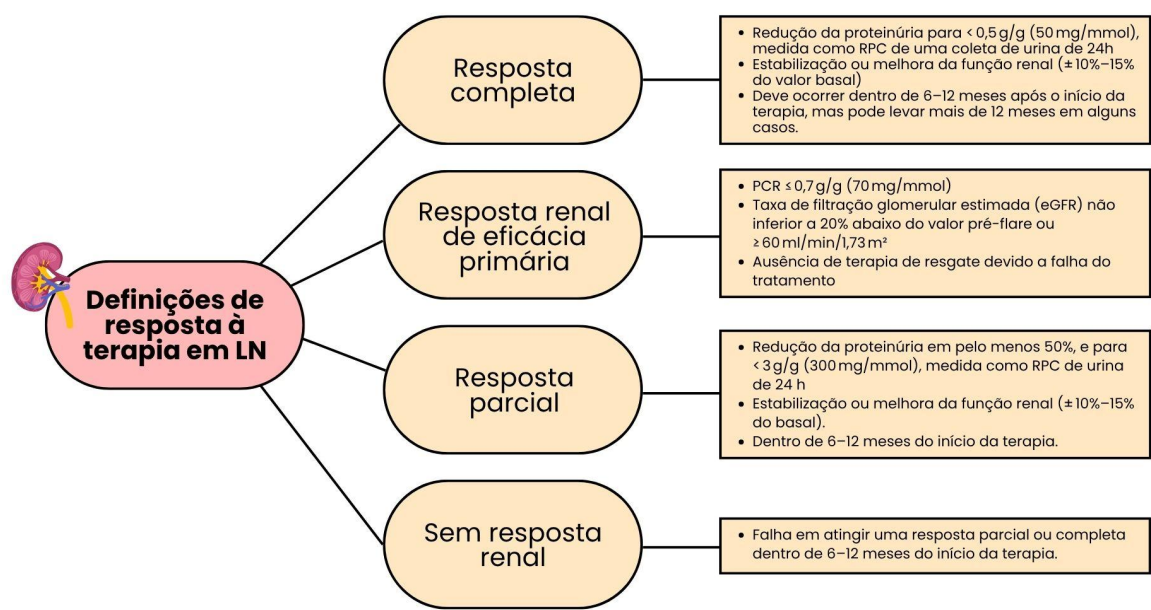
O micofenolato de mofetila (MMF) é um pró-fármaco inativo, convertido no organismo em ácido micofenólico (MPA). O MPA exerce efeito imunossupressor por meio da inibição seletiva, não competitiva e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), enzima fundamental na via de *síntese de novo* dos nucleotídeos de guanina. Essa via é importante em linfócitos ativados, tornando essas células alvos preferenciais do fármaco. Como consequência, o MMF promove a inibição da proliferação e maturação de linfócitos T e B, suprimindo as respostas imune celular e humoral (Krawczyk *et al.*, 2025; Tang *et al.*, 2015).

Depois que o tratamento é iniciado, os pacientes são acompanhados regularmente, a fim de monitorar a eficácia da terapia e o controle da doença. Embora a biópsia renal seja considerada o padrão-ouro para determinar a resposta renal, seu uso na rotina é limitado, pois se trata de um procedimento invasivo e de alto custo. Segundo as diretrizes conjuntas, atualizadas em 2019, pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) e pela Associação Renal Europeia - Associação Europeia de Diálise e Transplante (ERA-EDTA), a biópsia renal deve ser considerada sempre que houver evidências de comprometimento renal, como proteinúria persistente igual ou superior a 0,5 g/24 horas ou uma queda inexplicada na taxa de filtração glomerular (TFG) (Fanouriakis *et al.*, 2020). Embora a resposta clínica ao tratamento seja avaliada por meio da redução da proteinúria e da estabilização da função renal, esses parâmetros são limitados e não refletem o real estado inflamatório dos rins. Dados de biópsias renais seriadas revelaram que uma proporção considerável de pacientes que preenchem critérios clínicos de remissão ainda apresentam sinais de atividade histológica. Em um estudo envolvendo 195 pacientes com LES, 15% daqueles sem sinais clínicos de envolvimento renal apresentaram NL proliferativa (classe III ou IV) na biópsia renal (Obrisca *et al.*, 2022). De forma semelhante, De Rosa *et al.* demonstraram que, entre pacientes com proteinúria inferior a 0,5 g/dia, valor considerado de baixo risco, 85% apresentaram formas proliferativas de NL e um índice de atividade renal mediano entre 6 e 14. Esses achados reforçam a limitação dos parâmetros clínicos isolados e destacam a importância de manter um limiar baixo de proteinúria e/ou atividade

clínica para a indicação precoce da biópsia renal (De Rosa *et al.*, 2020).

As definições para as respostas ao tratamento na NL foram atualizadas pelo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) em sua diretriz de 2025. Essa padronização busca uniformizar a avaliação da eficácia terapêutica, o que facilita a comparação entre os estudos clínicos e a tomada de decisão na prática. As categorias de resposta incluem resposta completa, resposta parcial e ausência de resposta, incluindo ainda parâmetros específicos utilizados na definição de resposta renal de eficácia primária (RREP). Esse termo refere-se a pacientes que apresentam um desfecho renal favorável, com relação proteína-creatinina na urina (RPC) menor ou igual a 700 mg/g, uma TFG igual ou superior a 60 mL/min/1,73 m² ou sem deterioração superior a 20% em relação ao valor de TFG antes da crise. Na Figura 3 encontram-se as definições padronizadas do KDIGO 2025 para os principais termos de resposta ao tratamento (Kdigo, 2025; Torres *et al.*, 2024).

Figura 4 - Definições de resposta à terapia na Nefrite Lúpica



Fonte: Adaptado de Kdigo, 2025.

Esquema ilustrativo das categorias padronizadas para avaliação da resposta terapêutica na Nefrite Lúpica, conforme as diretrizes da KDIGO 2025. As respostas são classificadas em: resposta completa, resposta renal de eficácia primária, resposta parcial e ausência de resposta. Essas definições visam padronizar os desfechos clínicos e orientar decisões terapêuticas.

A condução terapêutica da NL exerce impacto direto no prognóstico e na evolução clínica dos pacientes. As taxas de resposta ao tratamento após um ano variam entre 30,4% e 66,2%, a depender do regime terapêutico adotado. Dados

apontam que a obtenção de uma resposta renal favorável está fortemente associada a um melhor desfecho clínico (Jiang *et al.*, 2023). No entanto, apesar dos avanços no manejo da NL, a literatura ainda evidencia elevados índices de ausência de resposta renal, o que reflete a grande variabilidade entre os pacientes. Nesse cenário, uma meta-análise envolvendo 223 pacientes com NL refratária revelou taxas de 27% de resposta parcial e 51% de resposta completa ao tratamento, demonstrando que, mesmo em contextos de doença refratária, uma parcela considerável dos pacientes ainda apresenta benefício terapêutico, embora uma proporção expressiva siga sem resposta adequada (Xagas *et al.*, 2024).

2.3 INFLAMASSOMA E NEFRITE LÚPICA

Os inflamassomas são complexos protéicos citoplasmáticos formados em resposta a estresses celulares, associados a agentes infecciosos ou alterações fisiológicas. Esses complexos são compostos por um sensor citosólico, uma proteína adaptadora ASC e a protease cisteína caspase-1 (Rathinam *et al.*, 2016). Com base em seus componentes e vias de ativação, os inflamassomas são classificados em canônicos e não canônicos. Os canônicos formam um complexo composto por um sensor citosólico da família NLR, a proteína adaptadora ASC e a caspase-1, sendo responsáveis pela ativação dessa enzima e produção de citocinas inflamatórias. Já os inflamassomas não canônicos atuam de forma independente de sensores NLR, sendo ativados por lipopolissacarídeos intracelulares, com participação da caspase-11 em camundongos e das caspases-4 e -5 em humanos (Leal *et al.*, 2023).

A capacidade de reconhecer sinais de perigo e iniciar rapidamente respostas inflamatórias torna os inflamassomas essenciais para o funcionamento eficaz da imunidade inata. Quando ativados por estímulos específicos, os sensores sofrem oligomerização e formam uma plataforma que recruta e ativa a caspase-1, uma enzima proteolítica essencial. A caspase-1, por sua vez, promove a clivagem das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18 em suas formas ativas e induz a piroptose, uma forma inflamatória de morte celular. A liberação dessas citocinas favorece o recrutamento de células do sistema imune, intensificando a resposta inflamatória (Guo *et al.*, 2015).

No contexto patológico, a ativação desregulada dos inflamassomas está fortemente implicada na patogênese do LES e da NL. Sensores da família NLR desempenham papel central ao detectar sinais de dano endógeno, promovendo a ativação e liberação de citocinas pró-inflamatórias, cujos níveis elevados no sangue correlacionam-se com a atividade inflamatória renal. A ativação dos inflamassomas ocorre em diversos tipos celulares, incluindo monócitos, macrófagos, podócitos e células epiteliais tubulares renais, o que contribui para a ampliação da inflamação e o dano tecidual (Chen *et al.*, 2023).

2.4 NLRP12

O Membro 12 da família NLR contendo domínio pirina (*NLRP12*) é uma proteína pertencente à família dos receptores semelhantes a NOD (NLR), com quatro subfamílias NLRA, NLRB, NLRC e NLRP, envolvidos na detecção de PAMPs e DAMPs (Tuladhar *et al.*, 2020). O gene *NLRP12* codifica uma proteína que apresenta uma arquitetura estrutural tripartida típica dessa família, composta por três domínios principais: um domínio de pirina (PYD) na região N-terminal, um domínio central de oligomerização e ligação a nucleotídeos (NACHT), e uma região C-terminal rica em repetições de leucina (LRR). Essa organização estrutural confere ao *NLRP12* a capacidade de reconhecer sinais de perigo celular, interagir com outras proteínas do sistema imune inato e modular a inflamação, evitando a ativação excessiva de vias inflamatórias (Huang *et al.*, 2023). Alterações no gene *NLRP12*, como mutações ou variantes funcionais podem comprometer essas funções regulatórias, resultando em inflamação persistente e descontrolada. Esse desbalanço pode associar-se ao desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas e autoimunes. Além disso, é importante destacar que o *NLRP12* foi descrito mais recentemente em comparação com outros membros da família NLRP, sendo considerado um dos últimos inflamassomas a ser identificado (Xu *et al.*, 2024). A figura 7 traz a representação esquemática dos membros dessa família.

Figura 7 - Esquema dos membros da família NLR



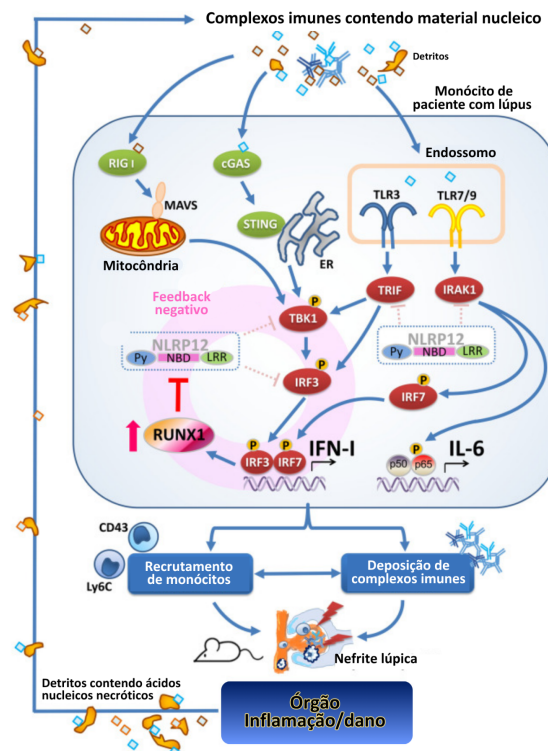
Fonte: Adaptado de Moossavi *et al.*, 2018

Representação esquemática dos principais membros da família dos receptores semelhantes a NOD (NLRs). As proteínas estão agrupadas em subfamílias (NLRP, NLRA, NLRB, NLRC e NLRX) e

classificadas de acordo com a organização dos seus domínios estruturais, incluindo o domínio de pirina (PYD), o domínio de ligação a nucleotídeos (NACHT), as repetições ricas em leucina (LRR), o domínio de recrutamento de caspase (CARD)

O *NLRP12* exerce um papel importante como regulador negativo da resposta imune inata, modulando a produção de interferons do tipo I (IFN-I). A figura 8 ilustra como detritos contendo material nucleico, oriundos de células necróticas, formam complexos imunes que são internalizados por monócitos, ativando PRRs, em endossomos, e os sensores citosólicos cGAS e RIG-I. Essas vias têm como ponto comum a ativação de adaptadores como STING, MAVS, TRIF e IRAK1, que promovem a ativação de TBK1 e IRFs (fatores reguladores do interferon), culminando na transcrição de genes para IFN-I e IL-6. Nesse contexto, o *NLRP12* atua negativamente na inflamação, inibindo a atividade dos fatores do interferon e reduzindo a produção exacerbada de IFN-I. É válido destacar que a expressão do *NLRP12* é regulada positivamente por RUNX1, formando um circuito de feedback negativo essencial para a homeostase imunológica. A desregulação desse controle, por tanto, favorece a perpetuação da resposta inflamatória e a deposição de complexos imunes em tecidos-alvo, como os rins (Tsao *et al.*, 2023). A Figura 8 ilustra o papel inibitório do *NLRP12* na resposta inflamatória.

Figura 8 - Representação esquemática do papel inibitório do *NLRP12* na inflamação



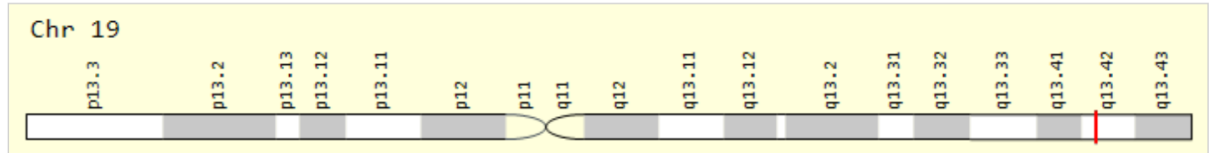
Fonte: Adaptado de Tsao *et al.*, 2023

O esquema ilustra os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) cGAS (cGMP-AMP sintase), RIG-I (gene induzido por ácido retinoico-I) e TLRs (receptor do tipo Toll); que ao detectarem DNA ou RNA, ativam adaptadores intracelulares como STING (estimulador de genes do interferon), MAVS

(proteína sinalizadora mitocondrial antiviral), TRIF (fator indutor de interferon relacionado ao TIR) e IRAK1 (quinase 1 associada ao receptor de IL-1). Essas vias ativam TBK1 (quinase ligada ao TANK), IRF3 e IRF7 (fatores reguladores do interferon 3 e 7), resultando na produção de IFN-I (interferon tipo I) e IL-6 (interleucina 6). O *NLRP12* (membro 12 da família NLR contendo domínio pirina) inibe TBK1 e IRF3, atenuando a inflamação.

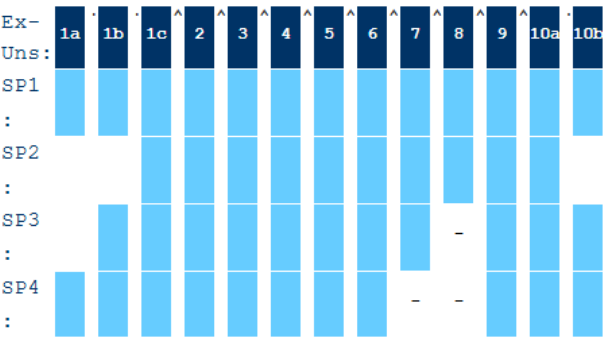
O gene *NLRP12* está localizado no braço longo do cromossomo 19, especificamente na região cromossômica 19q13.42. A figura 9 apresenta uma representação esquemática do cromossomo 19, na qual a posição do *NLRP12* está destacada por uma linha vermelha (Jacob *et al.*, 2019). O gene é composto por 10 éxons e dá origem a pelo menos quatro transcritos diferentes de mRNA (SP1 a SP4), por meio de splicing alternativo. Cada transcrito apresenta combinações distintas de éxons, o que pode resultar em isoformas proteicas com funções diferentes na imunorregulação. A principal forma da proteína *NLRP12*, o transcrito SP1, possui 348 aminoácidos. A Figura 10 traz os padrões SP para o gene *NLRP12*.

Figura 09 - Localização cromossômica do gene *NLRP12*



Fonte: GeneCards – The Human Gene Database: *NLRP12*, 2025.
Representação esquemática do cromossomo 19 humano, destacando, em vermelho, a localização do gene *NLRP12* na região q13.42, banda do braço longo (q).

Figura 10 - Padrões de emenda (SP) do Banco de Dados de Splicing Alternativo (ASD) para o gene *NLRP12*



Fonte: GeneCards – The Human Gene Database: *NLRP12*, 2025.
Representação esquemática da distribuição dos exons no gene *NLRP12*.

A expressão do *NLRP12* em tecidos humanos normais ocorre de forma predominante na medula óssea, baço, sangue total e em leucócitos, sugerindo um papel crucial na regulação da resposta inflamatória inata. Dados de RNA-Seq e

microarranjos demonstram níveis elevados de expressão também nos testículos, classificando-o como um gene de relevância em tecidos do sistema reprodutivo. Além disso, foi observada expressão moderada em tecidos internos, como tecido adiposo, rins, pulmões e expressão mínima ou ausente em tecidos do sistema nervoso central como cérebro e córtex (LifeMap Discovery, 2025; Gtex Portal, 2025).

2.4.1 *NLRP12* no LES e Nefrite Lúpica

No contexto do LES e de sua manifestação renal, a NL, o gene *NLRP12* tem se destacado como um importante modulador negativo da resposta inflamatória. Conforme demonstrado por Tsao *et al.*, 2023 sua baixa expressão em PBMCs de pacientes lúpicos tem sido associada à ativação imune exagerada e ao aumento da produção de interferons do tipo I (IFN-I), como o IFN- α , moléculas importantes na patogênese do LES. O mesmo estudo revelou que pacientes com níveis detectáveis de IFN- α apresentam maior atividade da doença (SLEDAI) em comparação àqueles com níveis indetectáveis, o que reforça a relação entre a expressão reduzida de *NLRP12*, a atividade persistente de IFN-I e a inflamação crônica. Além disso, o estudo revelou que essa regulação negativa da expressão de *NLRP12* é mediada por mecanismos epigenéticos dependentes de RUNX1 e pode ser induzida por IFN- α ou por estímulos virais e de ácidos nucleicos. De forma ainda mais específica, indivíduos com NL demonstraram níveis significativamente mais baixos de *NLRP12* em comparação àqueles sem envolvimento renal, sugerindo que essa molécula possa atuar como marcador específico da manifestação renal da doença. Ainda, o mesmo estudo avaliou modelos murinos de LES, e concluiu que a deficiência de *NLRP12* agravou os sinais clínicos da doença, com aumento da produção de IFN-I, maiores títulos de anti-dsDNA, deposição glomerular de imunocomplexos, expansão mesangial, elevação de creatinina sérica e proteinúria acentuada, confirmando o papel funcional dessa proteína na modulação da inflamação e da lesão renal lúpica (Tsao *et al.*, 2023).

Nesse sentido, o estudo de Ke *et al.*, 2024 demonstrou que a expressão do gene *NLRP12*, um receptor de reconhecimento padrão envolvido na regulação da inflamação, encontra-se significativamente aumentada tanto em PBMCs quanto em monócitos de pacientes com NL. Além disso, essa expressão correlacionou-se positivamente com os níveis de creatinina sérica e com a velocidade de hemossedimentação (VHS), ambos importantes marcadores laboratoriais de função renal e atividade inflamatória sistêmica (Ke *et al.*, 2024). Esses achados sugerem um possível papel pró-inflamatório do *NLRP12* no contexto da NL, contrastando com os resultados de Tsao *et al.*, 2023, que atribuíram a esse gene uma função imunorreguladora e protetora, associada à atenuação da atividade do interferon e a progressão da doença, como dito anteriormente.

As divergências entre esses estudos podem ser explicadas pelo tipo celular

analisado, o tamanho amostral, os critérios de inclusão dos pacientes e as metodologias utilizadas. No estudo de Ke *et al.*, 2023 as PBMCs e os monócitos foram coletados de duas coortes distintas, pacientes com LN e controles saudáveis, o que pode comprometer a comparabilidade entre esses dois tipos celulares. Os autores também destacam a necessidade de investigar se a expressão diferencial de genes relacionados a PRRs poderia contribuir para a distinção entre pacientes com nefrite lúpica, LES sem acometimento renal e outras doenças autoimunes ou renais. Tais limitações metodológicas justificam os resultados discrepantes na literatura (Ke *et al.*, 2024).

Assim, ressalta-se que variações na expressão do *NLRP12* pode influenciar, direta ou indiretamente, os níveis e a funcionalidade da proteína codificada, modulando vias centrais de sinalização imunológica, como as associadas ao interferon tipo I e à ativação inflamatória mediada por inflamassomas. Alterações nesse eixo regulatório podem comprometer a homeostase imune, favorecendo a ruptura da tolerância imunológica e contribuindo para a perpetuação de processos auto inflamatórios. Dessa forma, o *NLRP12* pode atuar como um elemento chave na transição entre estados de imunorregulação e imunopatologia, desempenhando papéis distintos conforme o microambiente celular, o estágio da doença e o perfil imunológico individual de cada paciente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil de expressão do gene *NLRP12* na resposta à terapia imunossupressora de pacientes com Nefrite Lúpica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a expressão do *NLRP12* em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com nefrite lúpica no início e durante 12 meses de tratamento imunossupressor;
- Comparar o perfil de expressão do *NLRP12* com parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com Nefrite Lúpica no início e durante o tratamento, bem como os achados histopatológicos das biópsias renais;
- Comparar o perfil de expressão do *NLRP12* de acordo com a classificação de resposta renal primária ao tratamento ;

4 METODOLOGIA

4.1 LOCAL DE ESTUDO, PACIENTES E AMOSTRAS

As amostras utilizadas foram provenientes do banco de RNA armazenado a -80°C no Setor de Biologia Molecular do Instituto Keizo Asami (iLIKA/UFPE), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Paula Sandrin Garcia, e correspondem às coletas realizadas em pacientes com Nefrite Lúpica entre janeiro de 2021 e setembro de 2023, no Setor de Nefrologia do Hospital das Clínicas (HC-UFPE). O estudo incluiu 20 pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados com Nefrite Lúpica confirmada por biópsia renal (classes III, IV e V).

Para cada paciente foram coletados 4 ml de sangue periférico, em tubos contendo EDTA. As coletas de sangue periférico e soro ocorreram no tempo inicial, referente ao momento da biópsia renal e início do tratamento com MMF e CY, assim como aos seis e doze meses após o início do tratamento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do HC-UFPE (CAAE: 89028325.7.0000.8807) e CONEP (número do parecer: 7.698.947) e as coletas foram realizadas após o consentimento dos pacientes e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A equipe de pesquisa cumpriu as exigências da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Para esse estudo, foram utilizados dados clínicos e sociodemográficos, incluindo sexo, idade ao diagnóstico de LES, presença ou ausência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), tempo desde o diagnóstico de LES até a identificação da NL, duração da NL e o Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI). Quanto aos dados laboratoriais, foram avaliados a proteinúria de 24 horas, creatinina sérica, albumina sérica, os componentes do sistema complemento C3 e C4, além da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), calculada pela equação CKD-EPI (CKD-EPI, 2021). As dosagens de proteinúria e creatinina sérica foram utilizadas como parâmetros para definir a resposta dos pacientes à terapia, conforme as diretrizes do Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2025).

Os pacientes com NL incluídos no estudo receberam terapia imunossupressora conforme o protocolo adotado pelo Serviço de Nefrologia do HC/UFPE. O esquema terapêutico foi iniciado com a administração intravenosa de metilprednisolona, seguida de prednisona por via oral. O tratamento de indução variou de acordo com a decisão do médico assistente, sendo empregadas infusões intravenosas de ciclofosfamida ou o uso de micofenolato de mofetila (MMF). A fase de manutenção foi conduzida com MMF. Além disso, os pacientes fizeram uso de hidroxicloroquina, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (IECA/BRA), além de tacrolimus e ciclosporina (TAC/CSA).

4.2 CARACTERIZAÇÃO DA COORTE

O estudo incluiu pacientes previamente analisados por Júnior, B *et al.*, 2024. O grupo classificado como com resposta renal de eficácia primária (CRREP) foi composto exclusivamente por mulheres, enquanto o grupo sem resposta (SRREP) apresentou predominância do sexo feminino, com apenas um participante do sexo masculino. As idades medianas foram de 30 anos no grupo CRREP e 28 anos no grupo SRREP (Tabela Suplementar 1 - Anexo A.) Ambos os grupos apresentaram NL ativa e não mostraram diferenças nos achados histológicos (Tabela suplementar 2 - Anexo B). Ademais, durante o seguimento os grupos mostraram distinção nos achados laboratoriais e clínicos, com valores mais altos de SLEDAI, proteinúria e creatinina e menor taxa de filtração glomerular estimada no grupo SRREP (Tabela suplementar 3 - Anexo C). Ao final do acompanhamento, os pacientes foram classificados de acordo com a Resposta Renal de Eficácia Primária (RREP). Para essa análise, os pacientes com níveis de proteinúria de 24 horas (PTN 24h) que estavam inferiores a 700 mg/dL aos 12 meses (12M) foram classificados como com RREP, enquanto aqueles com níveis iguais ou superiores a 700 mg/dL no mesmo período foram considerados sem RREP (SRREP). As análises dos grupos foram realizadas nos três momentos de coleta: tempo inicial (TI), seis meses (6M) e doze meses (12M).

4.3 SÍNTESE DE cDNA

Inicialmente, as amostras de RNA foram quantificadas a fim de garantir a padronização das concentrações utilizadas nos experimentos. A síntese de DNA complementar (cDNA), destinada à análise da expressão gênica, foi realizada utilizando o kit GoScript™ Reverse Transcription System (Promega, EUA) com primers Oligo (dT), seguindo as instruções do fabricante, utilizando uma concentração inicial de 500 ng de RNA. A reação de transcrição reversa foi conduzida no termociclador (Applied Biosystems™ Veriti™), sob as seguintes condições: um ciclo único a 25°C por 5 minutos, seguido de 42°C por 60 minutos e finalizado a 70°C por 15 minutos. Após a conclusão do protocolo, os cDNAs obtidos foram diluídos em 90 µL de água de injeção e armazenados a -20°C até a realização dos ensaios de qPCR.

4.4 ENSAIO DE EXPRESSÃO GÊNICA

Os níveis de mRNA foram determinados para o gene alvo *NLRP12*, utilizando sondas de ensaio Taqman® Gene Expression Assay (Thermo Fisher Scientific, MA, EUA). Para a normalização dos dados, foram utilizados dois genes de referência, *RPLP0* (Subunidade P0 da haste lateral da proteína ribossômica) e *EEF1A1* (Fator de Alongamento de Tradução Eucariótica 1 Alfa 1), previamente padronizados para

análise de expressão gênica em amostras de Nefrite Lúpica. As reações foram realizadas na plataforma Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System (ABI 7500, Thermo Fisher Scientific, MA, EUA), com triplicatas técnicas para cada amostra. Para calcular a variação da expressão, os valores do ciclo de quantificação (Cq) foram normalizados de acordo com Pfaffl (2001), utilizando um fator de normalização derivado da média geométrica dos níveis de quantificação dos genes de referência (Adeola, 2018). A reação de PCR em tempo real seguiu as seguintes condições: 95°C por 10 minutos, seguida de 40 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto.

A análise da expressão relativa do gene alvo em PBMCs de pacientes com NL foi realizada em três momentos distintos: no tempo inicial (TI), aos seis meses (6M) e aos doze meses (12M) após o início do tratamento. Para a avaliação longitudinal, a expressão relativa dos genes foi comparada entre os tempos 6M e 12M em relação ao TI, considerando os grupos com (CRREP) e sem (SRREP) Resposta Renal de Eficácia Primária. Além disso, foi realizada uma análise comparativa entre os grupos CRREP e SRREP, nos três momentos do estudo (TI, 6M e 12M).

4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados obtidos foram analisados pelo software GraphPadPrism® versão 8.0. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade dos dados. O valor de p foi obtido através do teste t pareado para os dados paramétricos e do teste de Mann-Whitney para os dados não paramétricos. Para a comparação entre grupos, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para os dados paramétricos e o teste de Friedman para os dados não paramétricos. A análise de correlação foi conduzida através dos testes Pearson para os dados paramétricos e Spearman para os dados não paramétricos. A significância estatística do estudo foi considerada com valor de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA DO *NLRP12*

Este estudo analisou os níveis de expressão do gene *NLRP12* em pacientes com NL ativa ao longo de 12 meses de tratamento imunossupressor. A avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais foi realizada por Júnior, B *et al.*, 2024 em três momentos: tempo inicial (referente ao momento da biópsia renal e início do tratamento), 6 meses e 12 meses de terapia. Os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos da biópsia renal inicial estão detalhados nas tabelas suplementares (Anexos A, B e C).

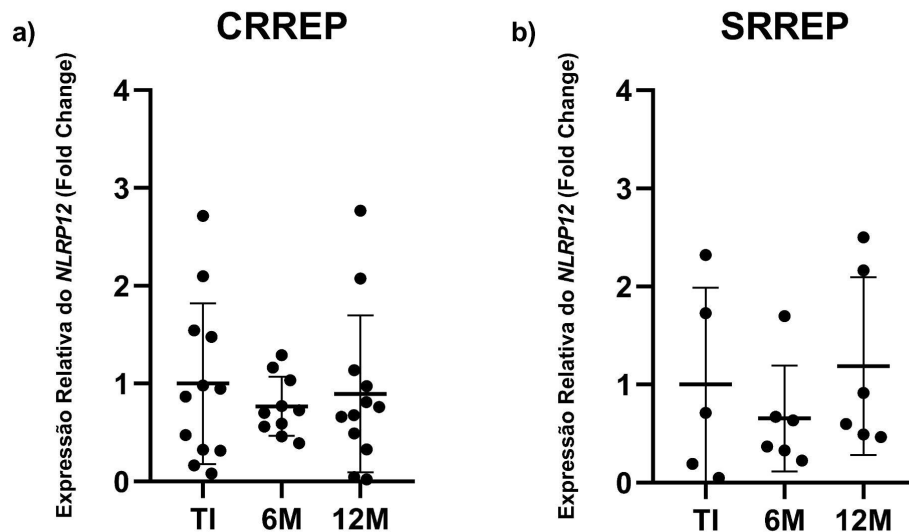
A expressão relativa do *NLRP12* foi avaliada em três momentos nos grupos CRREP e SRREP, de acordo com a resposta renal ao tratamento, considerando o tempo inicial (TI) como controle. No grupo CRREP (Figura 11a), observa-se que a expressão relativa do *NLRP12* se manteve estável ao longo dos tempos analisados TI (FC = $1 \pm 0,82$), 6M (FC = $0,77 \pm 0,30$) e 12M (FC = $0,89 \pm 0,80$), com discreta elevação ao final do acompanhamento, porém sem significância estatística ($p = 0,77$). De modo similar, no grupo SRREP (Figura 11b), a expressão reduziu em 6 meses (FC = $0,65 \pm 0,54$) em comparação com o tempo inicial (FC = $1 \pm 0,98$), mas apresentou um aumento aos 12 meses (FC = $1,18 \pm 0,90$), ainda que sem significância estatística ($p = 0,48$). Apesar de apresentarem pouca variação na expressão do *NLRP12*, observa-se uma maior dispersão dos dados no grupo SRREP, sobretudo aos 12 meses, o que sugere uma resposta mais heterogênea entre os pacientes que não responderam à imunossupressão.

De um ponto de vista focado na NL, o *NLRP12* atua como regulador negativo da inflamação, inibindo vias pró-inflamatórias (Xu *et al.*, 2024). Assim, sua estabilidade de expressão durante todo o tratamento pode indicar uma ativação insuficiente dessa via reguladora, contribuindo para a manutenção da atividade inflamatória. Essa interpretação ganha relevância quando se considera que o *NLRP12*, em diferentes contextos biológicos, também exerce funções moduladoras além da imunidade. Por exemplo, na osteoclastogênese, o *NLRP12* regula negativamente a via NF- κ B alternativa, de modo que sua deficiência resulta em aumento do número de osteoclastos e redução da massa óssea, evidenciando um papel na remodelação óssea e na osteólise focal (Krauss *et al.*, 2015). Dessa forma, tanto na inflamação renal da NL quanto na homeostase óssea, o *NLRP12* se destaca como um elemento modulador crucial, cuja disfunção contribui para a persistência da resposta inflamatória.

Esse perfil mais inflamatório do grupo SRREP é evidenciado por achados

como persistência de proteinúria elevada, hipoalbuminemia e altos escores de SLEDAI observados nesse grupo de pacientes quando comparados aos CREEP. Aos 6 meses de tratamento, os pacientes do grupo SRREP apresentaram níveis mais elevados de proteinúria de 24 horas ($3,6 [0,9-4,1]$) e menores concentrações de albumina sérica ($3,1 \pm 0,7$), contrastando com os valores do grupo CRREP, proteinúria ($0,4 [0,2-1,0]$) e albumina sérica ($3,7 \pm 0,4$). Aos 12 meses, essas diferenças persistiram, o grupo SRREP manteve níveis elevados de proteinúria ($2,4 \pm 1,5$), albumina sérica reduzida ($3,4 \pm 0,7$) e um escore de atividade da doença (SLEDAI) maior ($6 [4-6]$), em relação ao grupo CRREP que apresentou proteinúria baixa ($0,4 [0,2-1,0]$), níveis de albumina sérica mais elevados ($3,7 \pm 0,4$) e escore SLEDAI reduzido ($0 [0-2]$).

Figura 11 - Expressão Relativa do gene *NLRP12* em pacientes de acordo com a resposta renal primária durante 12 meses de tratamento.



Fonte: Autor (2025).

CRREP= Com Resposta Renal de Eficácia Primária; SRREP= Sem Resposta Renal de Eficácia Primária. TI: Tempo Inicial; 6M: 6 Meses; 12M: 12 Meses.

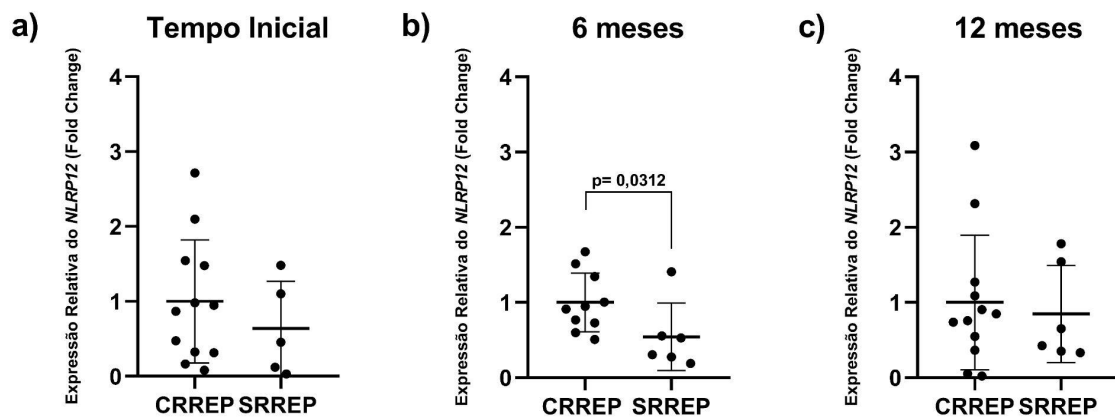
Adicionalmente, realizamos uma análise comparativa dos níveis de expressão do *NLRP12* entre os grupos CRREP e SRREP, a fim de observar possíveis padrões de expressão que auxiliassem na distinção dos grupos. Os resultados obtidos estão dispostos na Figura 12, onde grupo CRREP foi utilizado como controle comparativo para avaliar a expressão do gene *NLRP12* nos diferentes tempos (tempo inicial, 6 meses e 12 meses).

No tempo inicial, observou-se menor expressão de *NLRP12* no grupo SRREP ($FC = 0,64 \pm 0,63$) em comparação ao CRREP ($FC = 1 \pm 0,82$; $p=0,48$), embora sem significância estatística (Figura 12 a). Aos seis meses de tratamento (Figura 12b), o

grupo SRREP apresentou níveis de expressão relativa do *NLRP12* ($FC = 0,54 \pm 0,45$) significativamente mais baixos em comparação ao grupo CRREP ($FC = 1 \pm 0,39$; $p = 0,0312$). Essa diferença sugere que a menor expressão do gene no grupo sem resposta renal pode estar relacionada a uma ativação insuficiente da via reguladora anti-inflamatória, e contribui para a resistência terapêutica. Esse achado pode ser interpretado em paralelo com evidências de modelos experimentais de colite, no qual a baixa expressão de *NLRP12* resultou em exacerbação da inflamação intestinal e maior predisposição à tumorigênese associada à colite, reforçando seu papel essencial como regulador negativo da via NF- κ B e modulador crítico da homeostase imune (Zaki *et al.*, 2011).

Dessa forma, essa expressão observada no grupo SRREP indica uma redução na atividade do mecanismo inibitório, levando a persistência de um estado inflamatório, mesmo após seis meses de terapia imunossupressora. Essa interpretação é sustentada pelos achados de Tsao *et al.* (2023), que demonstraram que níveis reduzidos de *NLRP12* em células mononucleares do sangue periférico estão associados à hiperativação da via do IFN-I, maior atividade da doença e agravamento do dano renal (Tsao *et al.*, 2023).

Figura 12 - Expressão Relativa do gene *NLRP12* representada da comparação entre os grupos com resposta e sem resposta no tempo Inicial (a), aos 6 meses (b), e aos 12 meses (c)



Fonte: Autor (2025).

CRREP= Com Resposta Renal de Eficácia Primária; SRREP= Sem Resposta Renal de Eficácia Primária.

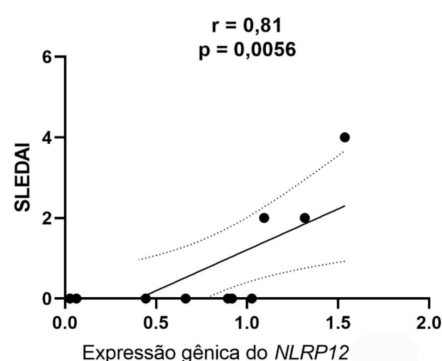
Aos doze meses de tratamento (Figura 12c), a expressão relativa do gene *NLRP12* permaneceu menor no grupo SRREP ($FC = 0,84 \pm 0,64$) em comparação ao grupo CRREP ($FC = 1 \pm 0,89$), embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,68$). A persistência dessa tendência reforça o padrão observado anteriormente, no qual o grupo SRREP apresentou níveis mais baixos de

expressão gênica ao longo dos três momentos avaliados. Embora a diferença estatística só tenha sido evidente aos 6 meses, a manutenção de uma menor expressão no grupo SRREP sugere uma menor ativação do *NLRP12* em comparação aos pacientes com resposta.

5.2 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO

As análises de correlação foram testadas entre os níveis de expressão de *NLRP12* e os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos da biópsia renal inicial presentes nas tabelas suplementares (Anexos A, B e C) para os dois grupos de pacientes CRREP e SRREP. A análise de correlação realizada no grupo CRREP aos seis meses de tratamento revelou uma correlação positiva forte entre a expressão do gene *NLRP12* e o escore do SLEDAI ($r = 0,81$; $p = 0,0056$), conforme demonstrado na Figura 13. Esse resultado indica que, no grupo CRREP, quanto maiores os níveis de expressão do *NLRP12*, maior a atividade clínica da doença. Dado o papel do *NLRP12* como inibidor da sinalização inflamatória do interferon, o aumento de sua expressão representa um mecanismo compensatório de contenção inflamatória, ativado pela persistência da inflamação sistêmica, mesmo após meses de imunossupressão. Esse mecanismo pode ser entendido como uma tentativa do sistema imune em restabelecer o controle homeostático. Esses achados estão de acordo com a literatura, que aponta o *NLRP12* como um gene de expressão dinâmica, cujo papel pode variar conforme o microambiente inflamatório e o tipo de estímulo imunológico (Tuladhar *et al.*, 2020). Ademais, não foi observada correlação significativa entre a expressão do gene *NLRP12* e o escore de SLEDAI no grupo SRREP, tampouco entre sua expressão e os achados histopatológicos das biópsias renais.

Figura 13 - Correlação entre a expressão do *NLRP12* e SLEDAI aos 12 meses de tratamento com imunossupressores.



Fonte: Autor (2025). *NLRP12* = Membro 12 da família NLR contendo domínio pirina; SLEDAI= Índice

de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico; r = coeficiente de correlação; p = valor de p .

6 CONCLUSÃO

- Este estudo não observou alterações significativas na expressão do *NLRP12* ao longo de um ano de tratamento imunossupressor.
- Os níveis do *NLRP12* apresentaram correlação positiva com a pontuação do SLEDAI, sugerindo um possível papel desse gene no controle da atividade inflamatória sistêmica persistente. Entretanto, não foram observadas correlações significativas entre o *NLRP12* e os achados histopatológicos das biópsias renais ou com parâmetros laboratoriais ao longo do acompanhamento.
- O grupo SRREP apresentou níveis mais baixos de expressão ao longo de todo o período analisado, quando comparado ao grupo CRREP, com diferença significativa aos 6 meses, indicando associação entre a baixa expressão do *NLRP12* e a ausência de resposta terapêutica.

REFERÊNCIAS

- ADEOLA, F. Normalization of Gene Expression by Quantitative RT-PCR in Human Cell Line: comparison of 12 Endogenous Reference Genes. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 28, n. 6, p. 741–748, 1 nov. 2018.
- AMEER, M. A. et al. An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management. **Cureus**, v. 14, n. 10, p. 116, 15 out. 2022.
- ANTON-PAMPOLS, P. et al. The Role of Inflammasomes in Glomerulonephritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, p. 4208–4208, 11 abr. 2022.
- ARNAUD, L.; CHASSET, F.; MARTIN, T. Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. **Autoimmunity Reviews**, v. 23, n. 10, p. 103648, 27 set. 2024.
- ARTHUR, J. C. et al. Heat shock protein 90 associates with monarch-1 and regulates its ability to promote degradation of NF-kappaB-inducing kinase. **Journal of immunology** (Baltimore, Md. : 1950), v. 179, n. 9, p. 6291–6, jan. 2007.
- BAJEMA, I. M. et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. **Kidney International**, v. 93, n. 4, p. 789796, abr. 2018.
- BERTSIAS, G. K. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, n. 11, p. 17711782, 31 jul. 2012.
- BRENT, L. H. Lupus Nephritis Guidelines: **Guidelines Summary**. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/330369-guidelines?utm_source=>. Acesso em: 1 jul. 2025.
- BUSTIN, S. A. et al. The MIQE guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-time PCR experiments. **Clinical chemistry**, v. 55, n. 4, p. 611622, 2009. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.
- CHANG, A.; CLARK, M. R.; KO, K. Cellular aspects of the pathogenesis of lupus nephritis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 33, n. 2, p. 197204, 30 dez. 2020.
- CHEN, B.; WANG, Y.; CHEN, G. New Potentiality of Bioactive Substances: Regulating the NLRP3 Inflammasome in Autoimmune Diseases. **Nutrients**, v. 15, n. 21, p. 4584–4584, 28 out. 2023.
- CHOI, S.-E.; FOGO, A. B.; LIM, B. J. Histologic evaluation of activity and chronicity of lupus nephritis and its clinical significance. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 42, n. 2, p. 166173, 31 mar. 2023.

CHUNG, M. K. et al. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among Korean women in childbearing years: A nationwide population-based study. **Lupus**, v. 30, n. 4, p. 674–679, 18 jan. 2021.

CRAMPTON, S. P.; MORAWSKI, P. A.; BOLLAND, S. Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus. **Disease Models & Mechanisms**, v. 7, n. 9, p. 10331046, 21 ago. 2014.

DAFHNE MIRANDA-HERNÁNDEZ et al. Prognostic Factors for Treatment Response in Patients With Lupus Nephritis. **Reumatología Clínica (English Edition)**, v. 10, n. 3, p. 164–169, 9 jan. 2014.

DAVIDSON, A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 3, p. 143153, 19 nov. 2015.

DE ROSA, M. et al. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis. **Kidney International Reports**, v. 5, n. 7, p. 10661068, jul. 2020.

DIMITRI BULTÉ et al. Inflammasomes: Mechanisms of Action and Involvement in Human Diseases. **Cells**, v. 12, n. 13, p. 1766–1766, 3 jul. 2023.

Embryonic Development Database - LifeMap Discovery. Disponível em: <<https://discovery.lifemapsc.com/>>.

FANOURIKIS, A. et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, n. 6, p. 713-723, 2020.

GARCIA-ROMO, G. S. et al. Netting Neutrophils Are Major Inducers of Type I IFN Production in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. **Science Translational Medicine**, v. 3, n. 73, 9 mar. 2011.

GEBRE-MARIAM TSEGAY HAILU et al. Management practice and treatment outcomes of adult patients with Lupus Nephritis at the Renal Clinic of St. Pauls Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Nephrology**, v. 23, n. 1, 17 jun. 2022.

GLADMAN, D. D.; IBÁÑEZ, D.; UROWITZ, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **The Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 2, p. 288–291, 1 fev. 2002.

GOUDA, W. et al. Silent Lupus Nephritis: Renal Histopathological Profile and Early Detection with Urinary Monocyte Chemotactic Protein 1. **Open Access Rheumatology: Research and Reviews**, v. Volume 14, p. 161170, set. 2022.

GRELONI, G. et al. Value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. **Lupus Science & Medicine**, v. 1, n. 1, p. e000004, abr. 2014.

GTEx Portal. Disponível em: <<https://www.gtexportal.org/home/gene/NLRP12>>. Acesso em: 14 jul. 2025.

GUO, H.; CALLAWAY, J. B.; TING, J. P-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. **Nature Medicine**, v. 21, n. 7, p. 677–687, 29 jun. 2015.

HAKKIM, A. et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 21, p. 9813–9818, 3 maio 2010.

HAHN, B. H. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 6, p. 797808, 3 maio 2012.

HOI, A. et al. Systemic lupus erythematosus. **Lancet**, v. 403, n. 10441, 1 abr. 2024.

HUANG, L. et al. The role of NLRP12 in inflammatory diseases. **European Journal of Pharmacology**, v. 956, p. 175995–175995, 1 out. 2023.

JIANG, N. et al. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 13 out. 2023.

JÚNIOR, B. M. DA S. Avaliação da expressão diferencial dos genes mediados pela via inflamatória do myd88 na resposta terapêutica de pacientes com nefrite lúpica. Dissertação—Universidade Federal de Pernambuco: [s.n.].

KDIGO. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>>.

KE, P.-F. et al. Identification of pattern recognition receptor genes in peripheral blood mononuclear cells and monocytes as biomarkers for the diagnosis of lupus nephritis. **Clinica Chimica Acta**, v. 554, p. 117785117785, 1 fev. 2024.

KLUMB, E. M. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 1, p. 121, jan. 2015.

KRAUSS, J. L. et al. NLRP12 provides a critical checkpoint for osteoclast differentiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 33, p. 10455–10460, 3 ago. 2015.

LEAL, V. N. C.; PONTILLO, A. Canonical Inflammasomes. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 2696, p. 1–27, 2023.

LECH, M.; ANDERS, H.-J. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, n. 9, p. 13571366, 8 ago. 2013.

Lupus | UNC Kidney Center. Disponível em: <<https://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerular-disease/lupus/>>.

MAHAJAN, A.; HERRMANN, M.; MUNOZ, L. E. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. **Frontiers in Immunology**, v. 7, 8 fev. 2016.

MANSOUR MBENGUE et al. Proliferative Glomerulonephritis: Risk Factor for Hypertension in Lupus. **International Journal of Hypertension**, v. 2021, p. 1–4, 15 abr. 2021.

MAROZ, N.; SEGAL, M. S. Lupus Nephritis and End-stage Kidney Disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 346, n. 4, p. 319323, 1 out. 2013.

MOK, C. C. Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2010, p. 111, 2010.

MORONI, G. et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 34, n. 3, p. 530539, 1 set. 1999.

MOOSSAVI, M. et al. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer. **Molecular Cancer**, v. 17, n. 1, 17 nov. 2018.

MUSA, R.; BRENT, L. H.; QURIE, A. **Lupus Nephritis**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>>. Acesso em: 22 jun. 2025.

NLRP12 Deficiency Mice Present Severer Lupus Nephritis in a Pristane-Induced Lupus Like Model - ACR Meeting Abstracts. Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/nlrp12-deficiency-mice-present-severer-lupus-nephritis-in-a-pristane-induced-lupus-like-model/?utm_source=>. Acesso em: 12 jul. 2025.

NLRP12 NLR family pyrin domain containing 12 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/91662>>. Acesso em: 12 jul. 2025.

NORMAND, S. et al. Proteasomal degradation of NOD2 by NLRP12 in monocytes promotes bacterial tolerance and colonization by enteropathogens. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 11 dez. 2018.

OBRISCA, B. et al. A Histology-Guided Approach to the Management of Patients with Lupus Nephritis: Are We There Yet? **Biomedicines**, v. 10, n. 6, p. 1409, 15 jun. 2022.

OWEN, K. A. et al. Molecular pathways identified from single nucleotide polymorphisms demonstrate mechanistic differences in systemic lupus erythematosus patients of Asian and European ancestry. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 5339, 1 abr. 2023.

PARIKH, S. V. et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 2, mar. 2020.

PARK, D.-J. et al. Chronicity index, especially glomerular sclerosis, is the most powerful predictor of renal response following immunosuppressive treatment in

patients with lupus nephritis. **International journal of rheumatic diseases**, v. 21, n. 2, p. 458–467, fev. 2018.

PEREIRA, M. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: additional histopathological lesions. **Archives of Medical Science**, v. 19, n. 5, p. 13981409, 23 jun. 2020.

PFAFFL, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. **Nucleic Acids Research**, v. 29, n. 9, p. 45e45, 1 maio 2001.

PINHEIRO, S. V. B. et al. Pediatric lupus nephritis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 2, p. 252265, jun. 2019.

PINTO PEÑARANDA, L. F. et al. Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. **Reumatología Clínica**, v. 10, n. 3, p. 147–151, maio 2014.

PLATNICH, J. M.; MURUVE, D. A. NOD-like receptors and inflammasomes: A review of their canonical and non-canonical signaling pathways. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 670, p. 414, jul. 2019.

POLYCARPO, S. B.; KIRSZTAJN, G. M. Renal outcomes in the long-term follow-up of lupus nephritis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 47, n. 3, 16 abr. 2025.

RATHINAM, VIJAY A. K.; FITZGERALD, KATHERINE A. Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. **Cell**, v. 165, n. 4, p. 792–800, maio 2016.

REFAI, R. H. et al. Environmental risk factors of systemic lupus erythematosus: a casecontrol study. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 10219, 23 jun. 2023.

SATISH, S.; DEKA, P.; SHETTY, M. S. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 9, n. 03, p. 149155, jul. 2017.

SAXENA, R.; MAHAJAN, T.; MOHAN, C. Lupus nephritis: current update. **Arthritis Research & Therapy**, v. 13, n. 5, p. 240, 2011.

SIEGEL, C. H.; SAMMARITANO, L. R. Systemic Lupus Erythematosus. **JAMA**, v. 331, n. 17, 8 abr. 2024.

SONG, K. et al. Analysis of clinical and laboratory characteristics and pathology of lupus nephritis-based on 710 renal biopsies in China. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 11, p. 33533363, 20 maio 2020.

SUNDARAM, B. et al. The NLR family of innate immune and cell death sensors. **Immunity**, v. 57, n. 4, p. 674–699, 1 abr. 2024.

TAMIROU, F.; HOUSSIAU, F. A. Management of Lupus Nephritis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 4, p. 670, 9 fev. 2021.

TAYLOR, E. B.; RYAN, M. J. Understanding mechanisms of hypertension in systemic lupus erythematosus. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 11, n. 1, p. 20–32, 31 jul. 2016.

The Status, Quality, and Expansion of the NIH Full-Length cDNA Project: The Mammalian Gene Collection (MGC). **Genome Research**, v. 14, n. 10b, p. 2121–2127, 15 out. 2004.

TORRES, E. et al. II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. **Advances in rheumatology**, v. 64, n. 1, 18 jun. 2024.

TSAO, Y.-P. et al. NLRP12 is an innate immune checkpoint for repressing IFN signatures and attenuating lupus nephritis progression. **Journal of Clinical Investigation**, v. 133, n. 3, 1 fev. 2023.

TULADHAR, S.; KANNEGANTI, T.-D. NLRP12 in innate immunity and inflammation. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 76, p. 100887, dez. 2020.

UniProt. Disponível em: <<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P59046/entry#function>>. Acesso em: 12 jul. 2025.

WAKASUGI, D. et al. Frequency of Class III and IV Nephritis in Systemic Lupus Erythematosus Without Clinical Renal Involvement: An Analysis of Predictive Measures. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 1, p. 7985, 15 nov. 2011.

WEENING, J. J. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **Kidney international**, v. 65, n. 2, p. 521530, 2004. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.

WEN L. et al. Toll-like receptores 7 and 9 regulate the proliferation and differentiation of B cells in systemic lupus erythematosus. **Frontiers in Immunology** 14, 2023.

XAGAS, E. et al. Evidence based treatment for lupus nephritis: present perspectives and challenges. **Frontiers in Nephrology**, v. 4, 6 ago. 2024.

XU, Z. et al. NLRP inflammasomes in health and disease. **Molecular biomedicine**, v. 5, n. 1, 22 abr. 2024.

YASSER BAWAZIR. Clinicopathological correlation of patients with lupus nephritis: Data from a tertiary center in Saudi Arabia. **Medicine**, v. 103, n. 14, p. e37821–e37821, 5 abr. 2024.

YU, C. et al. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. **Journal of Autoimmunity**, v. 132, p. 102871102871, 1 out. 2022.

YU, F. et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nature reviews*. **Nephrology**, v. 13, p. 483495, 2017.

YU, H.; NAGAFUCHI, Y.; FUJIO, K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 928, 22 jun. 2021.

ZHONG, Y.; KINIO, A.; SALEH, M. Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases. **00 Frontiers in Immunology**, v. 4, 2013.

ZICKERT, A. et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. **Lupus Science & Medicine**, v. 1, n. 1, p. e000018, ago. 2014.

ANEXO A – TABELA SUPLEMENTAR 1

Tabela suplementar 1 - Características iniciais dos pacientes com Nefrite Lúpica ativa

Características	CRREP N = 13	SRREP N = 7	p-value
Idade (anos)	30 (24-39)	28 (26-43)	0.8618*
Masculino/Feminino	0/13	1/6	0.3500 [‡]
Etnia, n (%)			
Branco	4 (30.8)	4 (57.1)	0.3563 [‡]
Não-branco	9 (69.2)	3 (42.9)	
Duração de LES (meses)	30 (16-146)	67 (33-114)	0.5486 [‡]
Duração de LN, (meses)	10.7 ± 7.9	44.3 ± 42.6	0.0115*
Hipertensão, n (%)	3 (23.1)	4 (57.1)	0.1736 [‡]
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
IMC (Kg/m ²)	23 (22-24)	25 (20-27)	0.7569 [‡]
Creatinina sérica (mg/dL)	0.7 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.7)	0.0664 [‡]
TGFe (ml/min/1.73m ²)	115 (76-121)	69 (44-103)	0.1191 [‡]
Proteinúria (g/24h)	3.6 ± 2.8	3.9 ± 2.6	0.7975*
Albumina sérica (g/dL)	2.8 ± 0.6	2.5 ± 0.8	0.4926*
C3 (mg/dL)	50 ± 24	54 ± 21	0.6278*
C4 (mg/dL)	7.5 (5.2-12.5)	8.0 (4.0-12.0)	0.9515 [‡]
SLEDAI	15 ± 4	14 ± 5	0.8107*
Imunossupressão prévia, n (%)	4 (30.7)	5 (71.4)	0.1597 [‡]
Uso de IECA/BRA, n (%)	10 (76.9)	7 (100)	0.5211 [‡]
Uso de Hidroxicloroquina, n (%)	13 (100)	7 (100)	
Tratamento imunossupressor inicial			
Dose de corticóide (mg/kg/dia)	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.4417*
Pulsos de Metilprednisolona	6 (46.2)	6 (85.7)	0.1577*
Ciclofosfamida, n (%)	8 (61.6)	4 (57.1)	>0.999 [‡]
MMF, n (%)	5 (38.4)	3 (42.9)	
Dose de MMF (g/dia), média ± SD	2 (2-3)	3 (2-3)	0.5238 [‡]

Fonte: Júnior, B *et al.*, 2024. Valores expressos como mediana com intervalo (percentil 25 a 75) ou média ± desvio padrão (DP). *Teste-T [‡]Teste Mann-Whitney [†]Teste Exato de Fisher. CRREP, resposta renal de eficácia primária; LES, lúpus eritematoso sistêmico; LN, nefrite lúpica; IMC, índice de massa corporal; Cr, creatinina; TGFe, taxa de filtração glomerular estimada; SLEDAI, índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; MMF, micofenolato de mofetila. A TGFe foi calculada pela equação da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); hipertensão foi definida como PA sistólica ≥ 140 ou diastólica 90 mmHg ou tratamento com medicamentos anti-hipertensivos.

ANEXO B – TABELA SUPLEMENTAR 2

Tabela suplementar 2 - Características histopatológicas de biópsia renal de pacientes com Nefrite Lúpica ativa

Características histopatológicas	CRREP	SRREP	p-value
	N=13	N=7	
Classificação			
NL classe III ± V, n (%)	4 (30.7)	1 (14.3)	0.6126 [‡]
NL classe IV ± V, n (%)	7 (53.9)	4 (57.1)	>0.999 [‡]
NL classe V, n (%)	2 (15.4)	2 (28.6)	0.2487 [‡]
Índice de atividade	9 ± 4	7 ± 3	0.5540 [*]
Índice de cronicidade	2 (1-3)	3 (0-4)	0.7729 [‡]
% Glomerulosclerose global	0.0 (0.0-1.7)	0.0 (0.0-22)	0.3673 [‡]
Hipercelularidade endocapilar, n (%)	10 (76.9)	2 (28.6)	0.0623 [‡]
% Hipercelularidade endocapilar	22.2 (2.9-48.2)	0 (0.0-31.7)	0.0886 [‡]
Depósitos hialinos subendotelial, n (%)	5 (38.5)	2 (28.6)	>0.999 [‡]
% Depósitos hialinos subendotelial,	0 (0-14.2)	0 (0-24)	0.8667 [‡]
Crescentes celulares/fibrocelulares, n (%)	9 (69.2)	4 (30.8)	0.6514 [‡]
% Crescentes celulares/fibrocelulares	16.7 (0.0-40.8)	14.3 (0.0-46.1)	0.4518 [‡]
Inflamação intersticial, n (%)	7 (53.9)	3 (42.9)	>0.999 [‡]
% Inflamação intersticial e atrofia tubular	10 (0-10)	10 (0-50)	0.8920 [‡]

Fonte: Júnior, B *et al.*, 2024. NL = Nefrite Lúpica; III + V = Classe 3 conjugada com a Classe 5; IV + V = Classe 4 conjugada com a Classe 5. V = Classe 5 pura. Valores expressos como mediana com intervalo (percentil 25 a 75) ou média ± desvio padrão (DP).^{*}Teste-T [‡]Teste Mann-Whitney [‡]Teste Exato de Fisher. CRREP, resposta renal de eficácia primária.

ANEXO C – TABELA SUPLEMENTAR 3

Tabela suplementar 3 - Acompanhamento de 20 pacientes com NL após 6 meses e 12 meses da realização da biópsia e do início da terapia imunossupressora.

	CRREP	SRREP	p-value
	N= 13	N= 7	
6 meses			
Creatinina sérica (mg/dL), <i>média ± SD</i>	0.68 ± 0.12	0.94 ± 0.35	0.1046*
TGFe (ml/min/1.73m ²),	114.6 ± 15.0	88.9 ± 29.1	0.0165*
Proteinúria (g/24h), <i>média ± SD</i>	0.4 (0.2-1.0)	3.6 (0.9-4.1)	0.0037*
Albumina sérica (g/dL), <i>média ± SD</i>	3.7 ± 0.4	3.1 ± 0.7	0.0218*
C3 (mg/dL), <i>média ± SD</i>	92.0 ± 18.7	86.3 ± 19.5	0.5917*
C4 (mg/dL), <i>mediana (intervalo)</i>	15.6 ± 6.2	18.7 ± 9.0	0.4863*
SLEDAI, <i>mediana (intervalo)</i>	2 (0-4)	4 (2-6)	0.1105*
Uso de IECA/BRA, n (%)	12 (92.3)	6 (85.7)	>0.999*
Uso de Hidroxicloroquina, n (%)	13 (100)	7 (100)	
Terapia Imunossupressora			
Dose de corticóide (mg/kg/dia)	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.8553*
Ciclofosfamida, n (%)	1 (7.7)	2 (28.5)	0.2702†
MMF, n (%)	12 (92.3)	5 (71.4)	
MMF dose (g/dia), <i>média ± SD</i>	2.0 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	0.5225*
12 months			
Creatinina sérica (mg/dL), <i>média ± SD</i>	0.71 ± 0.16	0.94 ± 0.43	0.2247*
TGFe (ml/min/1.73m ²),	108.1 ± 16.2	91.4 ± 34.4	0.1573*
Proteinúria (g/24h), <i>média ± SD</i>	0.3 ± 0.2	2.4 ± 1.5	0.0001*
Albumina sérica (g/dL), <i>média ± SD</i>	4.0 ± 0.25	3.4 ± 0.7	0.0096*
C3 (mg/dL), <i>média ± SD</i>	97.9 ± 11.9	91.4 ± 19.2	0.4648*
C4 (mg/dL), <i>mediana (intervalo)</i>	17.3 ± 6.7	19.3 ± 12.7	0.7172*
SLEDAI, <i>mediana (intervalo)</i>	0 (0-2)	6 (4-6)	0.0004*
Uso de IECA/BRA, n (%)	11 (84.6)	7 (100)	0.5211†
Uso de Hidroxicloroquina, n (%)	13 (100)	7 (100)	
Terapia Imunossupressora			
Dose de corticóide (mg/kg/dia)	0 (0.0-0.15)	0.1 (0.0-0.3)	0.2866*

Ciclofosfamida, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	
MMF, <i>n</i> (%)	13 (100)	7 (100)	
MMF dose (g/dia), <i>média</i> ± <i>SD</i>	1.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.5-2.0)	0.2642*

Fonte: Júnior, B *et al.*, 2024. Valores expressos como mediana com intervalo (percentil 25 a 75) ou média ± desvio padrão (DP). *Teste-T *Teste Mann-Whitney †Teste Exato de Fisher. CRREP, resposta renal de eficácia primária; LES, lúpus eritematoso sistêmico; LN, nefrite lúpica; IMC, índice de massa corporal; Cr, creatinina; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; SLEDAI, índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; MMF, micofenolato de mofetila. A TFGe foi calculada pela equação da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); hipertensão foi definida como PA sistólica ≥ 140 ou diastólica 90 mmHg ou tratamento com medicamentos anti-hipertensivos



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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação longitudinal das vias de sinalização do interferon em pacientes com Nefrite Lúpica

Pesquisador: BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 89028325.7.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.698.947

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa projeto de doutorado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco - LIKA/UFPE; estudo pretende contribuir na compreensão das vias inflamatórias da nefrite lúpica, como as vias de sinalização do interferon (IFN), que tem participação importante na fisiopatologia da NL. O papel da expressão dos genes relacionados a assinatura do IFN no sangue periférico como preditor de resposta ao tratamento imunossupressor ainda é pouco estudado. O estudo propõe avaliar a expressão de genes e proteínas relacionados a via de sinalização e a assinatura do interferon em pacientes portadores de NL acompanhados no ambulatório de glomerulopatias do HC-UFPE, que estão realizando as avaliações clínicas e laboratoriais conforme o protocolo do ambulatório de glomerulopatias do HC-UFPE e não precisam comparecer a consultas extras devido aos estudos.

Este parecer avalia a respostas as pendencias apresentadas em parecer circunstanciado do CEP número 7.613.628.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Avaliar a expressão de genes e proteínas relacionados a via de sinalização e a assinatura do interferon para monitoramento de resposta terapêutica e identificação de recidivas na nefrite lúpica.

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: 7.698.947

Específicos:

- a) Avaliar o perfil de expressão de genes relacionados a produção e assinatura do IFN em PBMC (células mononucleares de sangue periférico) em pacientes com NL em atividade e sequencialmente após tratamento de indução;
- b) Comparar a expressão de genes relacionados a assinatura do IFN entre as classes histológicas da NL, com o índice de atividade de doença (SLEDAI) e índice de atividade histopatológico;
- c) Avaliar a expressão do IFN em soro em pacientes com NL em atividade e sequencialmente após tratamento de indução em relação a resposta renal ao tratamento;
- d) Comparar o perfil de expressão do IFN em PBMC e soro com achados na biópsia inicial e subsequentes, realizadas na rotina do serviço;
- e) Comparar todos os dados obtidos a fim de estabelecer a eficiência da utilização dos fluídos corporais (sangue e soro) como preditores de resposta ao tratamento imunossupressor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A. Riscos

O estudo contará com o acesso aos prontuários dos pacientes, por conseguinte, coleta dos seus dados pessoais sensíveis, apresentando como risco o vazamento das informações, no entanto, todas as medidas de sigilo e proteção de dados serão tomadas de acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). Ademais, as coletas de sangue periférico podem ocasionar hematomas na região da punção.

B. Benefícios

O estudo tem por finalidade contribuir na elucidação de genes e mecanismos envolvidos no desencadeamento e tratamento da nefrite lúpica, a fim, de predizer novos alvos como biomarcadores de acompanhamento e resposta à terapia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados coletados serão armazenados em pastas de arquivo, no formato de fichas, sob a responsabilidade do pesquisador Braziliano Miguel da Silva Júnior no setor de Biologia Molecular do Instituto Keizo Asami (iLIKA), pelo período mínimo de 5 anos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados novo orçamento, que corrige pendência anterior. Processo de recrutamento dos indivíduos saudáveis que farão parte do estudo foi apresentado.

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: 7.698.947

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_2557240.pdf	05/06/2025 16:33:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Interferon_Braziliano_2025_alteracoes_destacadas.docx	05/06/2025 16:32:31	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Interferon_Braziliano_2025_alteracoes_Destacadas.pdf	05/06/2025 16:30:07	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendenciasassinado.pdf	05/06/2025 16:28:28	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	FICHA_GRUPO_CONTROLE.pdf	05/06/2025 16:19:10	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Orçamento	Orcamento_atualizado.pdf	05/06/2025 16:15:38	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartas_de_anuencia_atualizado.pdf	26/05/2025 14:29:03	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Orçamento	Orcamento_Projeto_CEP_Interferon_Braziliano_2025.pdf	26/05/2025 14:26:23	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Interferon_Braziliano_2025.docx	26/05/2025 14:25:52	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	declaracao_de_vinculo_maria_carollayne.pdf	20/05/2025 16:03:48	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido_maiores18anos_novo.docx	20/05/2025 11:25:06	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	CURRICULO_Braziliano_Miguel.pdf	20/05/2025 11:13:13	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Braziliano_novo_as	20/05/2025	BRAZILIANO	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: 7.698.947

Folha de Rosto	sinado.pdf	11:08:51	MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	declaracao_vinculo_Braziliano.pdf	19/05/2025 10:48:05	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	FICHA_COLETA.pdf	19/05/2025 10:47:18	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Maria_Carollayne_Goncalves_Leite.pdf	16/05/2025 09:53:38	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Camila_Barbosa_Lyra_de_Oliveira.pdf	13/05/2025 10:55:36	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Gisele_Vajgel_Fernandes.pdf	13/05/2025 10:54:57	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Paula_Sandrin_Garcia.pdf	13/05/2025 10:53:53	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_E_CONFIDENCIALIDADE_DO_PESQUISADOR assinado.pdf	13/05/2025 08:14:59	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Parecer Anterior	CEP_CONEP_Projeto_tirosina_quinase s.pdf	13/05/2025 08:12:06	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5649208_E3.pdf	13/05/2025 08:06:41	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito
Cronograma	Cronograma_projeto_interferon_2025.pdf	13/05/2025 07:53:20	BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 09 de Julho de 2025

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



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



Continuação do Parecer: 7.698.947

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