

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

BÁRBARA SEABRA CARNEIRO

AVALIAÇÃO DO TREM-1 SOLÚVEL SÉRICO COMO MARCADOR DE ATIVIDADE
DE DOENÇA NA NEFRITE LÚPICA

MANAUS
2025

BÁRBARA SEABRA CARNEIRO

AVALIAÇÃO DO TREM-1 SOLÚVEL SÉRICO COMO MARCADOR DE ATIVIDADE
DE DOENÇA NA NEFRITE LÚPICA

Dissertação apresentada como requisito
para defesa do título de Mestre em
Ciências da Saúde no Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Amazonas. Nível
Mestrado Acadêmico. Linha de pesquisa:
1 – Pesquisa clínica e saúde pública.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

MANAUS
2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

-
- C289a Carneiro, Bárbara Seabra
Avaliação do TREM-1 solúvel sérico como marcador de atividade de
doença na nefrite lúpica / Bárbara Seabra Carneiro. - 2025.
72 f. : il., color. ; 31 cm.
- Orientador(a): Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Manaus, 2025.
1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Nefrite lúpica. 3. Atividade de doença.
4. sTREM-1. 5. Biomarcador. I. Lopes, Antonio Luiz Ribeiro Boechat. II.
Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. III. Título
-

BÁRBARA SEABRA CARNEIRO

AVALIAÇÃO DO TREM-1 SOLÚVEL SÉRICO COMO MARCADOR DE ATIVIDADE
DE DOENÇA NA NEFRITE LÚPICA

Dissertação apresentada como requisito
para defesa do título de Mestre em
Ciências da Saúde no Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Amazonas. Nível
Mestrado Acadêmico. Linha de pesquisa:
1 – Pesquisa clínica e saúde pública.

Aprovado em: 28/03/2025

Prof. Dr. Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Universidade Federal do Amazonas

Profa. Dra. Sandra Lúcia Euzebio Ribeiro
Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dr. Thiago Sotero Fragoso
Universidade Federal de Alagoas

AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus pela vida, pela saúde e pelo livramento. O último ano foi desafiador e o Senhor tem me amparado e me conduzido durante esse período, assim como Nossa Senhora do Perpétuo Socorro.

Gratidão à minha família, que é o meu maior suporte ao longo da vida. Agradeço pelo estímulo ao estudo e por me proporcionarem ser o que sou e estar onde estou. Minha mãe, Jane, é minha fortaleza, minha fonte de fé e coragem. Meu pai, João Bosco, é minha grande inspiração e, certamente, estou finalizando o mestrado porque ele é meu exemplo.

Gratidão ao meu noivo, Junior, pelo apoio incondicional. Agradeço pelo companheirismo e por estar aqui por mim sempre, segurando a minha mão em todos os momentos. Meu amor é meu grande amigo e parceiro e quem me incentiva diariamente.

Gratidão ao meu orientador, prof. Dr. Antonio Boechat, por me permitir trabalhar com uma das doenças que mais aprecio na reumatologia e por todo auxílio e estímulo no mestrado.

Gratidão à dona Mary e Andreia, minhas colaboradoras que coletaram as amostras de sangue e que estavam sempre dispostas a ajudar.

Gratidão à Cynthia, Raquel e laboratório do HUGV, por me ensinarem a processar as amostras e disponibilizarem o espaço, bem como à equipe do laboratório de Imunologia e Doenças infecciosas da UFAM.

Gratidão à profa. Dra. Aya Sadahiro e profa. Dra. Mariana Brasil, por realizarem as análises de sTREM-1 e pela receptividade e prontidão em colaborar.

Gratidão ao Ambulatório Araújo Lima, ao Serviço de Reumatologia e aos colegas reumatologistas e residentes, pelo apoio e auxílio no recrutamento dos participantes.

Gratidão ao prof. Dr. Luiz Fernando Passos e ao prof. Dr. Domingos Lima, por organizarem o ambulatório que me possibilitou realizar esta pesquisa e por serem modelos a seguir na Reumatologia.

Gratidão à EBSERH/HUGV, que me concedeu uma licença capacitação e me propiciou concluir esta pesquisa de forma mais adequada.

Gratidão ao apoio da CAPES, FAPEAM e POSGRAD.

Por fim, gratidão aos pacientes do ambulatório de Lúpus, que são os principais sujeitos nesta pesquisa e se mostraram prontamente disponíveis.

*“O correr da vida embrulha tudo,
a vida é assim:
esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.”*

João Guimarães Rosa

RESUMO

Contexto: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica de etiologia multifatorial, caracterizada por períodos de atividade e remissão. A nefrite lúpica representa uma das manifestações mais graves e é um dos principais determinantes de morbimortalidade no LES. A predição e confirmação de atividade na nefrite lúpica ainda é um desafio, sendo essencial a busca por biomarcadores confiáveis que auxiliem no monitoramento clínico. O receptor TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1) tem sido identificado como um amplificador da resposta inflamatória inata e já foi associado a diversas condições inflamatórias e autoimunes.

Objetivos: Avaliar o TREM-1 solúvel sérico (sTREM-1) como marcador de atividade de doença na nefrite lúpica, além de comparar os valores deste biomarcador em pacientes com nefrite ativa e LES inativo e com controles saudáveis e verificar a associação dos valores de sTREM-1 com o uso de medicações nestes pacientes.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional transversal, realizado no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV/UFAM). Os pacientes foram divididos em dois grupos (nefrite ativa e LES inativo) baseados em achados clínicos e laboratoriais. Os dados foram coletados a partir dos prontuários e amostras de sangue foram analisadas por ELISA para quantificação de sTREM-1. A análise estatística incluiu testes não paramétricos, curva ROC e modelos de regressão linear para avaliar a associação entre valores de sTREM-1 e uso de medicações.

Resultados: Foram incluídos 176 pacientes com LES, dos quais 85 apresentavam nefrite ativa e 91 encontravam-se com LES inativo, além de um grupo controle composto por 88 indivíduos saudáveis. Os resultados demonstraram que os valores séricos de sTREM-1 foram significativamente mais elevados nos pacientes com LES quando comparados aos controles saudáveis ($p < 0,0001$), com uma curva ROC indicando excelente capacidade discriminatória ($AUC = 1,00$). No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores de sTREM-1 entre os pacientes com nefrite ativa e aqueles com LES inativo ($p = 0,293$), sugerindo baixa capacidade deste biomarcador para identificar nefrite lúpica ativa. Além disso, observou-se uma associação entre níveis aumentados de sTREM-1 e o uso de tacrolimus no grupo com nefrite ativa ($p = 0,049$), enquanto o uso de antimaláricos esteve associado à redução dos níveis de sTREM-1 no grupo com LES inativo ($p = 0,007$).

Conclusão: Os resultados deste estudo indicam que, embora o sTREM-1 sérico seja um biomarcador que diferencia indivíduos com LES de controles saudáveis, sua utilidade na avaliação de atividade na nefrite lúpica ainda é limitada. A possível influência de medicações utilizadas no tratamento do LES sobre os valores séricos de sTREM-1 é uma descoberta. Este estudo é pioneiro na análise do sTREM-1 sérico em pacientes com LES na região Norte do Brasil e destaca a necessidade de novos estudos longitudinais para melhor compreensão do papel deste biomarcador na doença.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, Nefrite lúpica, atividade de doença, sTREM-1, biomarcador.

ABSTRACT

Context: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease of multifactorial etiology, characterized by periods of activity and remission. Lupus nephritis is one of the most severe manifestations and a major determinant of morbidity and mortality in SLE. Predicting and confirming disease activity in lupus nephritis remains a challenge, highlighting the need for reliable biomarkers to assist in clinical monitoring. The Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) has been identified as an amplifier of the innate inflammatory response and has been associated with various inflammatory and autoimmune conditions.

Objective: To evaluate soluble serum TREM-1 (sTREM-1) as a biomarker of disease activity in lupus nephritis, as well as to compare its levels between patients with active nephritis, inactive SLE, and healthy controls, and to assess the association between sTREM-1 levels and the use of medications.

Methodology: This was a cross-sectional observational study conducted at the rheumatology service of the Getúlio Vargas University Hospital (HUGV/UFAM). Patients were divided into two groups (active nephritis and inactive SLE) based on clinical and laboratory findings. Data were collected from medical records, and blood samples were analyzed using ELISA for sTREM-1 quantification. Statistical analysis included nonparametric tests, ROC curve analysis, and linear regression models to assess the association between sTREM-1 levels and medication use.

Results: A total of 176 SLE patients were included, of whom 85 had active nephritis and 91 had inactive SLE, in addition to a control group of 88 healthy individuals. The results showed that serum sTREM-1 levels were significantly higher in SLE patients compared to healthy controls ($p < 0.0001$), with a ROC curve indicating excellent discriminatory ability ($AUC = 1.00$). However, no statistically significant difference in sTREM-1 levels was observed between patients with active nephritis and those with inactive SLE ($p = 0.293$), suggesting a limited ability of this biomarker to identify active lupus nephritis. Additionally, an association was observed between increased sTREM-1 levels and tacrolimus use in the active nephritis group ($p = 0.049$), while antimalarial use was associated with lower sTREM-1 levels in the inactive SLE group ($p = 0.007$).

Conclusion: The findings of this study indicate that while serum sTREM-1 is a biomarker that distinguishes SLE patients from healthy controls, its utility in assessing disease activity in lupus nephritis remains limited. The potential influence of medications used in SLE treatment on sTREM-1 levels is a novel finding. This study is pioneering in analyzing serum sTREM-1 in SLE patients in the Northern region of Brazil and highlights the need for further longitudinal studies to better understand the role of this biomarker in the disease.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Lupus nephritis, Disease activity, sTREM-1, Biomarker.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma sobre elegibilidade e inclusão dos participantes	27
Figura 2. Capacidade discriminativa dos escores SLEDAI2K e SLE DAS para nefrite lúpica em atividade.....	34
Figura 3. Comparação do sTREM-1 sérico entre controles saudáveis e todos os participantes com LES.	37
Figura 4. Comparação do sTREM-1 sérico em participantes com LES inativo e participantes com nefrite ativa.	38
Figura 5. Modelos ajustados de associação de valores de sTREM-1 sérico com o uso de medicações.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados gerais dos participantes com LES incluídos	28
Tabela 2. Critérios de classificação EULAR/ACR 2019 para LES entre os participantes.....	29
Tabela 3. Registro de biópsias renais e classes de nefrite lúpica entre os participantes.....	30
Tabela 4. Dados clínicos e laboratoriais avaliados entre os participantes	31
Tabela 5. Métricas de avaliação de doença entre os participantes	32
Tabela 6. Categorias de SLEDAI2K e SLE DAS entre os participantes.....	33
Tabela 7. Valores de sensibilidade e especificidade calculados para diferentes cut-off do escore SLEDAI2K, considerando os grupos LES inativo e nefrite lúpica ativa.	34
Tabela 8. Valores de sensibilidade e especificidade calculados para diferentes cut-off do escore SLE DAS, considerando os grupos LES inativo e nefrite lúpica ativa.	35
Tabela 9. Uso prévio e atual de medicações entre os participantes.....	36
Tabela 10. Análises de regressão linear simples e múltipla da associação dos valores séricos de sTREM-1 e medicações em uso entre os participantes.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAL – Ambulatório Araújo Lima
ACR – *American College of Rheumatology*
AM – Amazonas
AUC – *Area Under the Curve*
CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
DAMP – *Damage-associated molecular pattern*
DAP12 – *DNAX activating protein of 12kDa*
DNA – *Deoxyribonucleic acid*
DORIS – *Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus*
EAS – Elementos Anormais do Sedimento
EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EULAR – *European Alliance of Associations for Rheumatology*
FAN – Fator Antinuclear
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HUGV – Hospital Universitário Getúlio Vargas
IC – Intervalo de confiança
IDE – *Integrated Development Environment*
IFN – Interferon
Ig – Imunoglobulina
IL – Interleucina
ISN – *International Society of Nephrology*
ITAM – *Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*
LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico
LLDAS – *Lupus Low Disease Activity State*
ln – Logaritmo natural
LUCAS – *Lupus Nephritis Class Assessment System*
MAPK – *Mitogen Activated Protein Kinase*
MHC – *Major Histocompatibility Complex*

MMP-9 – *Matrix Metalloproteinase-9*
NF- κ B – *Nuclear factor kappa B*
NK – *Natural Killer*
PAMP – *Pathogen-associated molecular pattern*
PCR – *Proteína C Reativa*
PGA – *Physician Global Assessment*
Q1 – *Primeiro quartil*
Q3 – *Terceiro quartil*
RNA – *Ribonucleic acid*
ROC – *Receiver Operating Characteristic*
RPS – *Renal Pathology Society*
SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
SLEDAI2K – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*
SLE DAS – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score*
SLICC – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*
sTREM-1 – *Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1*
TCLE – *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*
TCUD – *Termo de Compromisso de Utilização de Dados*
TGF – *Transforming Growth Factor*
TLR – *toll-like receptors*
TNF- α – *Tumor Necrosis Factor Alpha*
TREM – *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells*
UFAM – *Universidade Federal do Amazonas*
VPN – *Valor Preditivo Negativo*
VPP – *Valor Preditivo Positivo*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1. Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos gerais.....	15
2.2. Nefrite lúpica e biópsia renal	15
2.3. Métricas de avaliação de doença.....	16
2.4. Abordagem terapêutica no LES	18
2.5. Imunopatogênese do LES	18
2.6. TREM-1: estrutura e função	19
3. JUSTIFICATIVA.....	20
4. OBJETIVOS.....	21
4.1. Objetivo geral.....	21
4.2. Objetivos específicos	21
5. METODOLOGIA	22
5.1. Aspectos éticos.....	22
5.2. Tipo e local de estudo	22
5.3. População e amostra estudada	22
5.3.1. Critérios de inclusão	22
5.3.2. Critérios de exclusão	23
5.4. Coleta de dados	23
5.5. Variáveis de interesse	24
5.6. Análise dos dados	25
6. RESULTADOS	27
6.1. Seleção e inclusão dos participantes da pesquisa	27
6.2. Dados gerais dos participantes com nefrite lúpica e lúpus inativo	28
6.3. Critérios de classificação para LES entre os participantes	28
6.4. Características das biópsias renais entre os participantes	29
6.5. Dados clínicos e laboratoriais avaliados entre os participantes	30
6.6. Métricas de avaliação de doença entre os participantes.....	31
6.7. Medicações de uso prévio e atual entre os participantes	35

6.8. Comparação dos valores séricos de sTREM-1 entre controles saudáveis e o total de participantes com LES	36
6.9. Comparação dos valores séricos de sTREM-1 entre os grupos inativo e nefrite.....	37
6.10. Associação do uso de medicações com os valores séricos de sTREM-1	38
7. DISCUSSÃO.....	41
8. CONCLUSÃO	44
FINANCIAMENTO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXOS.....	49
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	50
ANEXO B – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO EULAR/ACR 2019 PARA LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	53
ANEXO C – SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY INDEX 2000 (SLEDAI2K)	55
ANEXO D – CLASSIFICAÇÃO DA GLOMERULONEFRITE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO SEGUNDO A INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY/RENAL PATHOLOGY SOCIETY (2023).....	57
ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE.....	59
ANEXO F – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD	63
ANEXO G – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	65
ANEXO H – INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE ELISA DE TREM-1.....	67
ANEXO I – CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	69
ANEXO J – PLANILHA DE ORÇAMENTO	71

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e sistêmica de etiologia multifatorial, caracterizada pelo desequilíbrio do sistema imune e produção de autoanticorpos. Esses anticorpos formam imunocomplexos que se depositam em diferentes localizações, resultando em inflamação, lesão tecidual e disfunção orgânica (BORBA NETO *et al*, 2023; ZELL, GRIFFITH, 2019).

Entre as manifestações mais graves, o envolvimento renal, particularmente a glomerulonefrite, destaca-se como um dos principais determinantes de morbimortalidade. Essa condição decorre da infiltração de células inflamatórias e deposição de complexos imunes nos glomérulos, promovendo inflamação e dano renal (DALL'ERA, WOFSY, 2021; SALMON, D'AGATI, 2019).

O LES tem evolução caracterizada por períodos de atividade e remissão, quando não há manifestações da doença. A avaliação da presença de atividade requer integração de dados clínicos, laboratoriais e métricas específicas. A natureza heterogênea da doença torna complexa a identificação de um biomarcador isolado de atividade (FARIAS, REIS-NETO, ARAUJO, 2022; LANNA, FERREIRA, TELLES, 2019).

Nesse contexto, o TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1), um receptor de superfície expresso em células mieloides, surge como um potencial marcador de atividade inflamatória. A sua ativação amplifica a resposta inflamatória inata, promovendo a liberação de mediadores como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (BOUCHON, DIETRICH, COLONNA, 2000; GAO *et al*, 2019).

Níveis elevados de TREM-1 solúvel (sTREM-1) foram associados à atividade de doenças autoimunes. Em um estudo, os níveis de sTREM-1 foram maiores em pacientes com infecção comparados àqueles com atividade de LES. Em outro, níveis altos de sTREM-1 foram observados em pacientes com LES ativo, independente de infecção concomitante (FORD, MCVICAR, 2009; KIM *et al*, 2009; MOLAD *et al*, 2013).

Além disso, abordagens terapêuticas direcionadas ao bloqueio do TREM-1 têm potencial em reduzir inflamação em modelos experimentais de nefrite imunomediada (DU *et al*, 2016). Portanto, a pergunta desta pesquisa é se o TREM-1 solúvel sérico em uma única dosagem é marcador de atividade de doença na nefrite lúpica, comparando pacientes com nefrite ativa e pacientes com LES inativo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos gerais

A taxa de sobrevida global em 5 anos no LES melhorou significativamente nos últimos 20 anos, alcançando 95%, e a sobrevida em 10 anos é de 90%, provavelmente devido ao diagnóstico mais precoce e ao manejo das comorbidades. Embora o aumento da sobrevida seja notável, os pacientes ainda apresentam diminuição da qualidade de vida, alta frequência de danos em órgãos-alvo, de morbidade e mortalidade (ZELL, GRIFFITH, 2019).

O LES pode afetar vários órgãos e sistemas, incluindo pele, mucosas, articulações, rins, cérebro, serosas, pulmões, coração e trato gastrointestinal. Estabelecer o diagnóstico pode ser difícil devido às manifestações diversas e ao curso clínico variável. Nenhum exame sozinho serve como teste diagnóstico definitivo, pois este é baseado no somatório de sintomas, sinais e achados laboratoriais característicos dentro do contexto clínico apropriado (DALL'ERA, WOFSY, 2021).

Os critérios de classificação foram desenvolvidos para fins de pesquisa, mas na prática clínica, devido à sua alta sensibilidade e especificidade, são utilizados para diagnóstico. Em 2019, foram estabelecidos os Critérios de Classificação EULAR/ACR, que exigem a positividade de FAN como critério de entrada. A partir da avaliação de sete domínios clínicos e três imunológicos, uma pontuação maior ou igual a 10 classifica a condição como LES (BORBA NETO *et al*, 2023).

2.2. Nefrite lúpica e biópsia renal

Aproximadamente 74% dos pacientes apresentarão alguma manifestação clínica ou laboratorial relacionada ao acometimento renal durante o curso da doença, cerca de 50% desenvolvendo nefrite clinicamente significativa. A apresentação pode variar de hematúria ou proteinúria assintomática até formas mais graves, como síndrome nefrótica ou glomerulonefrite rapidamente progressiva (SIEGEL, SAMMARITANO, 2024).

A presença de hematúria, leucocitúria e cilindrúria são parâmetros para caracterizar a atividade renal no LES. A proteinúria, seja medida em 24 horas ou pela relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina, é indicador sensível de dano glomerular e preditor de desfechos de longo prazo. Além disso, as concentrações aumentadas do anticorpo anti-DNA nativo e as frações do complemento (C3 e C4) reduzidas podem estar associadas à nefrite lúpica ativa (FAVA, PETRI, 2019).

Estima-se que até 90% dos pacientes apresentarão evidência de envolvimento renal na biópsia, sendo esta fundamental para confirmar o diagnóstico e classificar a nefrite lúpica, o que orienta o tratamento. A biópsia também permite avaliar a extensão e gravidade da doença. Quando não pode ser realizada, tenta-se inferir a classe histopatológica utilizando variáveis clínicas e laboratoriais (ALMAANI, MEARA, ROVIN, 2017).

A glomerulonefrite do LES é classificada pela Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) em seis categorias, com base nas alterações observadas na microscopia óptica, na coloração por imunofluorescência e na microscopia eletrônica. O sistema de classificação também determina a descrição de alterações tubulointersticiais e/ou vasculares, embora a classe de nefrite seja inteiramente baseada na patologia glomerular (SALMON, D'AGATI, 2019).

A nefrite mesangial (classes I e II) caracteriza-se por hematúria e proteinúria de baixo grau. Na nefrite proliferativa (classes III e IV) pode ser encontrada hipertensão arterial, sedimento urinário nefrítico, variados graus de proteinúria, baixos níveis de C3/C4 e títulos elevados de anti-DNA. A glomerulopatia membranosa (classe V) costuma apresentar proteinúria em faixa nefrótica, sedimento urinário inexpressivo, níveis de complemento geralmente normais e anti-DNA em baixo título se presente (WALLACE, WEISMAN, 2019).

O estudo LUCAS (*Lupus Nephritis Class Assessment System*) foi desenvolvido para validar um instrumento preditor de classe histológica proliferativa de nefrite. A validação mostrou alta sensibilidade e bom valor preditivo positivo. Demonstrou eficácia na diferenciação de classes histológicas, em episódios iniciais e em recidivas, podendo ser útil em ambientes onde a biópsia não estiver disponível (DE ARAUJO JUNIOR, 2024).

2.3. Métricas de avaliação de doença

O LES possui curso heterogêneo, tanto entre os pacientes quanto no mesmo indivíduo, com padrões variados de atividade, que podem ser monofásicos, crônicos ou cíclicos, com recaídas e remissões. Número significativo de pacientes apresenta doença continuamente ativa, enquanto pequena proporção experimenta longos períodos de quiescência. Apesar dos avanços terapêuticos que melhoraram a evolução, remissões completas e permanentes ainda são raras (YAZDANY, DALL'ERA, 2019).

O manejo do LES exige ferramentas para avaliar a atividade, monitorar a resposta ao tratamento e prever o prognóstico. Diversos índices foram desenvolvidos e validados para

medir atividade, estado de remissão e acúmulo de dano. Diferenciar entre manifestações de atividade e aquelas que representam danos é crucial. A atividade refere-se a sinais reversíveis, decorrentes da inflamação, enquanto o dano é irreversível e pode resultar da doença, de seus tratamentos ou de comorbidades (TOUMA, UROWITZ, 2019).

SLEDAI é um índice global que avalia atividade de doença nos últimos 10 dias, através de 24 medidas objetivas de manifestações clínicas e laboratoriais, com pesos diferentes a depender da gravidade. SLEDAI2K, revisão realizada em 2000, tem sido mais frequentemente utilizado, por sua facilidade e reprodutibilidade (JUNG *et al*, 2019).

SLE DAS foi criado para refinar os parâmetros do SLEDAI2K, incorporando medidas contínuas para proteinúria, contagem de articulações, leucócitos e plaquetas. Essas modificações resultaram em um índice de 17 itens, permitindo uma avaliação mais sensível e específica da atividade de doença (KOO, LU, 2023).

A definição final de remissão em LES, conforme a DORIS *Task Force*, é baseada no SLEDAI2K com SLEDAI clínico = 0, avaliação global do médico (PGA) abaixo de 0,5, e permite o uso de medicamentos como antimaláricos e glicocorticoides em doses baixas (prednisona ≤ 5 mg/dia) (VAN VOLLENHOVEN *et al*, 2021).

Estudos mostraram que um estado de baixa atividade da doença (LLDAS) pode reduzir igualmente o risco de danos futuros. LLDAS é definido como SLEDAI2K ≤ 4 sem atividade em órgãos importantes, sem nova atividade, PGA ≤ 1 , prednisona $\leq 7,5$ mg/dia e dosagens bem toleradas de imunossupressores (FANOURIKIS, BERTSIAS, BOUMPAS, 2021).

Dano refere-se ao desenvolvimento de sequelas decorrentes da atividade inflamatória do LES ou do tratamento, iniciado após o diagnóstico e presente por pelo menos 6 meses. O índice de dano SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index*) reflete o impacto da doença de maneira distinta da atividade, com o acúmulo precoce de danos associado ao aumento da mortalidade (FARIAS, REIS-NETO, ARAUJO, 2022).

O desenvolvimento de biomarcadores confiáveis e informativos tem sido foco de investigação no LES. A identificação de marcadores específicos para a nefrite lúpica é crucial para o diagnóstico precoce e o monitoramento da atividade da doença. Tem objetivo também de oferecer alternativas menos invasivas para avaliar a resposta terapêutica, o que poderia reduzir a necessidade de biópsias renais (SOLIMAN, MOHAN, 2017; RENAUDINEAU, BROOKS, BELLIERE, 2023).

2.4. Abordagem terapêutica no LES

As estratégias terapêuticas visam reduzir a carga global da inflamação sistêmica. Para alcançar esses objetivos é fundamental realizar avaliação precisa da atividade da doença, além de estratificação conforme a gravidade do envolvimento dos órgãos-alvo. O tratamento também envolve o uso de medicamentos seguros e eficazes para induzir remissão imediata e prevenir novas recaídas, além de prevenção e manejo de comorbidades (MOK *et al*, 2023).

A nefrite lúpica pode apresentar períodos de atividade com evolução rápida, exigindo o início imediato do tratamento, com uma fase inicial de imunossupressão mais intensa, seguida de uma fase de manutenção menos tóxica. O tratamento depende da classe histológica e da forma de apresentação da doença, das preferências do paciente e do acesso aos cuidados médicos. Os regimes terapêuticos incluem corticosteroides e imunossupressores, como ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e azatioprina (REIS-NETO *et al*, 2024).

As abordagens para o desenvolvimento de novos tratamentos incluem modificação das terapias imunossupressoras existentes; administração combinada ou sequencial de medicamentos; intervenção em etapas específicas da patogênese, como ativação de células T e B, prevenção da formação de complexos imunes, indução de tolerância antígeno-específica e interrupção de citocinas anormais (BERTSIAS, FANOURIAKIS, BOUMPAS, 2019).

2.5. Imunopatogênese do LES

A complexidade da imunorregulação anormal observada em pacientes com LES dificultou a identificação clara dos elementos críticos subjacentes à sua patogênese. Um avanço que contribuiu para a melhor compreensão foi a elucidação do papel central da ativação do sistema imune inato na regulação da resposta imune adaptativa, inflamação e reparação tecidual (CROW, 2021).

Alguns imunocomplexos, particularmente os que contêm proteínas de DNA ou RNA, ativam o sistema imune inato através de receptores toll-like 9 e 7. A ativação de células dendríticas resulta na produção de interferon tipo 1 e TNF- α , enquanto as células T produzem interferon gama (IFN- γ), IL-6 e IL-10. Assim, tanto a imunidade inata quanto a adaptativa resultam na produção contínua de autoanticorpos (LANNA, FERREIRA, TELLES, 2019).

O recrutamento de neutrófilos e monócitos é acentuado na glomerulonefrite lúpica ativa. Uma rede complexa de ativação de citocinas media o influxo dessas células, promovendo efeitos na proliferação mesangial, produção de matriz e formação de crescentes.

As citocinas inflamatórias e fibrogênicas reguladas positivamente incluem IL-1, receptor de IL-2, IL-6, IFN- α e γ , TNF- α e TGF- β (GUPTA, KAPLAN, 2019).

2.6. TREM-1: estrutura e função

TREM é uma família de receptores de superfície celular do tipo imunoglobulina (Ig), expressos em monócitos, neutrófilos e macrófagos. Esses receptores desempenham papel crucial em como o sistema imune responde a infecções e inflamações. Existem várias isoformas ativadoras e inibidoras codificadas por um cluster de genes ligados ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), sendo o TREM-1 e o TREM-2 melhor estudados (TESSARZ, CERWENKA, 2008; BARRAUD, GIBOT, 2011).

O TREM-1 possui um domínio extracelular que contém uma região do tipo Ig, responsável pelo reconhecimento de ligantes e pela interação com padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e patógenos (PAMPs). Ele atua em conjunto com outros receptores, como os Toll-like receptors, aumentando a sensibilidade a estímulos inflamatórios (COLONNA, 2003; ARTS *et al*, 2013).

O domínio transmembrana interage com a molécula adaptadora DAP12, que contém um motivo de ativação baseado em tirosina (ITAM), ativando vias de sinalização intracelular, como NF- κ B e MAPK, que regulam a expressão de genes pró-inflamatórios. Isso resulta na produção amplificada de citocinas e quimiocinas, incluindo TNF- α , IL-6 e IL-1 β (FAN *et al*, 2024; MURAKAMI, KOHSAKA, 2009).

O TREM-1 pode ser clivado da membrana celular e liberado na forma solúvel (sTREM-1). A detecção de sTREM-1 é não invasiva e pode ser feita em fluidos biológicos, como soro, plasma, líquido peritoneal ou urina. Estudos clínicos mostram uma correlação entre altos níveis de sTREM-1 e prognóstico ruim em doenças autoimunes, infecções e malignidades (GIBOT *et al*, 2004; LI *et al*, 2024).

Bloqueadores do TREM-1, como o peptídeo LR12, mostraram eficácia em estudos pré-clínicos para reduzir inflamação e melhorar a resposta imune antitumoral. Nangibotide é o primeiro candidato a medicamento direcionado ao TREM-1 a alcançar o desenvolvimento em fase clínica e tem sido estudado em choque séptico. Inibidores como o GF9 e o PY159 (anticorpo monoclonal agonista) apresentam potencial terapêutico para câncer e outras doenças inflamatórias. (LI *et al*, 2024; CUVIER *et al*, 2018).

3. JUSTIFICATIVA

Na capital do Estado do Amazonas, um serviço de atenção terciária atende elevado número de pacientes com doenças autoimunes complexas, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Entre os mais de 1000 pacientes com LES cadastrados no serviço de reumatologia de referência, o comprometimento renal clinicamente evidente é comum e representa uma das manifestações mais preocupantes da doença, pela possibilidade de evolução para disfunção renal, necessidade de diálise e aumento de mortalidade.

Embora avanços terapêuticos tenham melhorado o manejo, ainda é desafiador prever que pacientes desenvolverão nefrite lúpica, quais evoluirão com recaídas ou aqueles que apresentarão doença refratária. O diagnóstico e o monitoramento dependem de um conjunto de sinais clínicos e exames laboratoriais, assim como da biópsia renal, que é um procedimento invasivo e de acesso limitado. Nenhum marcador isolado é suficiente para determinar a atividade renal com precisão até o momento.

O desenvolvimento de marcadores específicos para diagnóstico e monitoramento, além de novos tratamentos tem focado em etapas-chave da patogênese da nefrite lúpica. Assim sendo, o receptor TREM-1 surge como um possível alvo, dada sua associação com processos inflamatórios exacerbados. Este estudo objetiva avaliar o TREM-1 solúvel sérico como marcador de atividade de doença na nefrite lúpica, comparando pacientes com comprometimento renal ativo com pacientes com LES inativo.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar o TREM-1 solúvel sérico como marcador de atividade de doença na nefrite lúpica.

4.2. Objetivos específicos

- Descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e das métricas dos participantes com LES;
- Comparar os valores de sTREM-1 sérico de participantes com LES e controles saudáveis;
- Comparar os valores de sTREM-1 sérico de participantes com nefrite lúpica ativa e LES inativo;
- Identificar associação entre os valores de sTREM-1 encontrados e as medicações em uso entre os participantes com LES.

5. METODOLOGIA

5.1. Aspectos éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e foi aprovado em julho de 2023 sob o número CAAE 69194523.4.0000.5020 (ANEXO A). A pesquisa foi conduzida de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e normativas do Conselho Nacional de Saúde.

5.2. Tipo e local de estudo

Estudo observacional transversal, realizado no serviço de reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL)/HUGV/UFAM.

5.3. População e amostra estudada

Neste serviço estão cadastrados 1025 pacientes que preencheram os critérios de classificação para LES. A amostragem foi feita por conveniência, composta por pacientes que estavam em acompanhamento ambulatorial durante o período do estudo, com diagnóstico de nefrite lúpica em atividade, comparados a pacientes com LES inativo, em uma distribuição 1:1.

5.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes maiores de 18 anos que:

- Apresentavam diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico baseado nos critérios de classificação EULAR/ACR de 2019 (ANEXO B);
- Apresentavam acometimento renal pela doença, definido através da presença de proteinúria de 24 horas maior que 500 mg (ou relação proteína/creatinina $> 0,5$), com ou sem alterações de sedimento urinário (hematúria, cilindros celulares ou leucocitúria), com SLEDAI2K (ANEXO C) maior ou igual a 4 – pacientes com nefrite em atividade;
- Apresentavam LES sem atividade nos últimos 6 meses de acompanhamento, com SLEDAI2K menor que 4 – grupo de comparação;

- Acompanhavam regularmente no AAL, com registro em prontuário correspondente ao período de 6 meses antes da coleta de amostra de sangue.

5.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que:

- Apresentavam diagnóstico de nefrite lúpica classe VI (ANEXO D) por meio de biópsia renal;
- Apresentavam outra causa mais provável para o quadro renal, dentre elas diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e síndrome do anticorpo antifosfolípideo;
- Apresentavam infecção de qualquer foco no dia da coleta da amostra de sangue;
- Tiveram registro de dados incompletos no prontuário, com comprometimento de dados da pesquisa no período avaliado, bem como prontuários extraviados.

5.4. Coleta de dados

Foi realizado levantamento através dos agendamentos ambulatoriais no período de novembro de 2023 a setembro de 2024 dos pacientes com diagnóstico de LES e nefrite lúpica. As datas das consultas subsequentes foram verificadas e os participantes foram convidados no dia das consultas, após a realização destas e preenchimento dos critérios de inclusão, a participarem do estudo. A formalização foi feita com a assinatura do TCLE (ANEXO E).

Procedeu-se então à coleta de 10 ml de sangue de veia periférica em tubo de coleta com gel e ativador de coágulo, com auxílio de duas colaboradoras. A equipe utilizou equipamentos de proteção individual, como luvas, máscara, gorro e avental descartável, como medidas de segurança para o manuseio de material biológico. A coleta foi padronizada para garantir uniformidade, com treinamento da equipe e protocolos previamente estabelecidos. O processamento das amostras foi realizado no laboratório do HUGV.

Constituído um biorrepositório, que é uma coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, após o devido consentimento do participante da pesquisa (através do TCLE), autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material.

As amostras encontram-se armazenadas no Laboratório de Imunologia e Doenças infecciosas do Programa de pós-graduação em Imunologia básica e aplicada da UFAM, em Manaus/AM, sob responsabilidade do orientador deste projeto, em freezer em temperatura de

-80° C, até a apresentação e publicação dos dados desta pesquisa. Após este prazo, este material biológico será destruído e o biorrepositório será encerrado.

O participante da pesquisa foi orientado que poderia retirar a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos o consentimento de guarda e utilização da amostra de sangue armazenada, valendo a desistência a partir da data de formalização, por escrito e com assinatura, cabendo aos pesquisadores a devolução. Caso nova pesquisa vier a ser realizada com o material, será submetida novamente à aprovação do CEP institucional.

Os prontuários dos participantes foram avaliados, para confirmar a regularidade no acompanhamento nos últimos 6 meses. O registro de dados foi realizado em instrumento de coleta específico (ANEXO G) e os dados referentes à identificação foram codificados para evitar a perda do anonimato. Obtidos então os dados sobre o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos participantes.

O processamento da amostra e quantificação de sTREM-1 sérico foi realizado por outras duas colaboradoras, no laboratório de Imunologia Molecular da UFAM, através de kit de ELISA da Thermofisher (catálogo nº EHTREM1 – 96 tests), conforme instruções do manual (ANEXO H). Utilizadas também, após assinatura de termo de consentimento, amostras de sangue de 88 controles saudáveis, pareadas pela idade, para comparação dos valores de sTREM-1 com o total de participantes com LES.

Os dados foram inseridos e armazenados em banco de dados no formato compatível com o software Microsoft Excel, depois de finalizada a coleta, protegido por senha, posteriormente preparado para a análise estatística. As amostras de sangue serão armazenadas até publicação dos dados deste trabalho. A consistência dos dados foi verificada antes da análise estatística, com inspeção manual e identificação de possíveis inconsistências.

5.5. Variáveis de interesse

Os principais dados avaliados foram sexo, idade, tempo de diagnóstico, procedência, critérios de classificação de LES, presença de biópsia renal, classificação histológica de nefrite, dados clínicos (presença de HAS e diálise) e laboratoriais (proteinúria, creatinina sérica, anti-DNA nativo, complemento sérico e urinálise), métricas de avaliação de doença, uso prévio e atual de medicações e valores de sTREM-1 sérico.

Entre as métricas utilizadas estavam: avaliação de atividade de doença (SLEDAI2K e SLE DAS); índices de remissão e baixa atividade (DORIS e LLDAS, respectivamente); índice

de dano SLICC; LUCAS, instrumento preditor de classe histológica proliferativa de nefrite; e inferência clínico-laboratorial de classe de nefrite pela própria autora.

Os desfechos avaliados foram: comparação dos escores SLEDAI2K e SLE DAS nos participantes com LES; comparação dos valores de sTREM-1 entre os controles saudáveis e o total de participantes com LES; comparação dos valores de sTREM-1 entre os grupos com nefrite ativa e LES inativo; associação dos valores de sTREM-1 com as medicações em uso nos grupos com nefrite ativa, LES inativo e em todos os participantes com LES.

5.6. Análise dos dados

O tamanho amostral foi calculado utilizando o G*Power para um teste t de comparação de médias entre dois grupos independentes (pacientes com nefrite lúpica ativa e pacientes com LES inativo). Foi utilizado um tamanho de efeito (Cohen's d) de 0,5, correspondente a um efeito médio, erro alfa de 0,05 (nível de significância de 5%) e poder estatístico de 95%. Com esses parâmetros, o cálculo resultou em 88 participantes por grupo, totalizando 176 participantes para o estudo, com um poder real de 95,14%.

As análises estatísticas foram realizadas na linguagem R por meio do IDE RStudio, na versão 2023.12.1 Build 402. O nível de significância adotado foi de 0,05 para todos os testes estatísticos. Para a descrição das características dos participantes, foram utilizadas análises exploratórias dos dados por meio de tabelas de contingência, nas quais a variável das colunas representou os grupos caso (nefrite ativa) e controle (LES inativo). Os percentuais apresentados foram calculados com base no número total de observações de cada coluna.

As variáveis qualitativas foram representadas pela contagem absoluta (n) e pela porcentagem (%). Para a comparação entre os grupos, foram aplicados o Teste do Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher. Já para as variáveis quantitativas, a representação foi feita por meio da mediana e do primeiro (Q1) e terceiro (Q3) quartis. Nesses casos, foi utilizado o Teste de Mann-Whitney. Foram ainda incluídas linhas identificadas como "Sem informação" para indicar dados ausentes.

Construídas curvas ROC para avaliação da capacidade discriminativa dos escores SLEDAI2K e SLE DAS no grupo nefrite ativa. Calculados por classificação binária e teorema de Bayes os valores de sensibilidade e especificidade para diferentes cut-off de escores SLEDAI2K e SLE DAS em todos os participantes com LES.

A comparação dos valores de sTREM-1 sérico entre os controles saudáveis e o total de participantes com LES foi realizada através de teste de Kruskal-Wallis, seguido de teste de comparações múltiplas não paramétricas. A representação dos dados foi feita através de boxplot e foi construída curva ROC para análise.

Para comparação dos valores de sTREM-1 entre os grupos nefrite e LES inativo, as análises foram iniciadas por meio da visualização da distribuição dos dados da variável sTREM-1 em visão estratificada por grupo. Dadas as características da distribuição dos dados, o teste utilizado para avaliar a diferença estatística entre as medidas resumo de cada grupo foi o teste de Mann-Whitney. Os dados foram representados por meio de boxplot e foi construída curva ROC para análise.

A associação dos valores séricos de sTREM-1 e as medicações em uso foi iniciada por meio da visualização da análise gráfica da distribuição dos dados da variável sTREM-1. Os dados apresentavam formato assimétrico com valores extremos. Para contornar essa questão foi utilizada nos dados a aplicação do logaritmo natural ($\ln$), que resultou em diminuição da dispersão e, assim, foi possível aplicar análises mais simples.

Procedeu-se com o modelo de regressão linear e foram utilizadas análises tomando como variável resposta o sTREM-1. A validação foi feita por meio do Half-Normal plots com envelope de simulações para verificar adequação. Foi realizada uma seleção de variáveis através de um algoritmo, começando com todas as medicações através de regressão linear simples, primeiro no grupo nefrite ativa, depois no grupo LES inativo e, por fim, uma regressão linear múltipla com todos os participantes.

6. RESULTADOS

6.1. Seleção e inclusão dos participantes da pesquisa

De 1025 pacientes cadastrados no ambulatório, 813 prontuários estavam disponíveis. 448 foram triados e encontravam-se elegíveis. Excluídos 268 participantes, que apresentavam atividade em outro órgão que não o rim, que tinham outro diagnóstico mais provável para glomerulonefrite, que apresentavam infecção ou que não consentiram participar da pesquisa.

Quatro participantes foram excluídos pela impossibilidade de coleta de sangue. Coletadas amostras de 176 participantes, inicialmente 88 classificados como sendo do grupo nefrite ativa e outros 88 com LES inativo. No entanto, após reavaliação, devido leucocitúria e hematúria de outra etiologia, 85 participantes foram classificados como tendo nefrite ativa e 91 como LES inativo (figura 1).

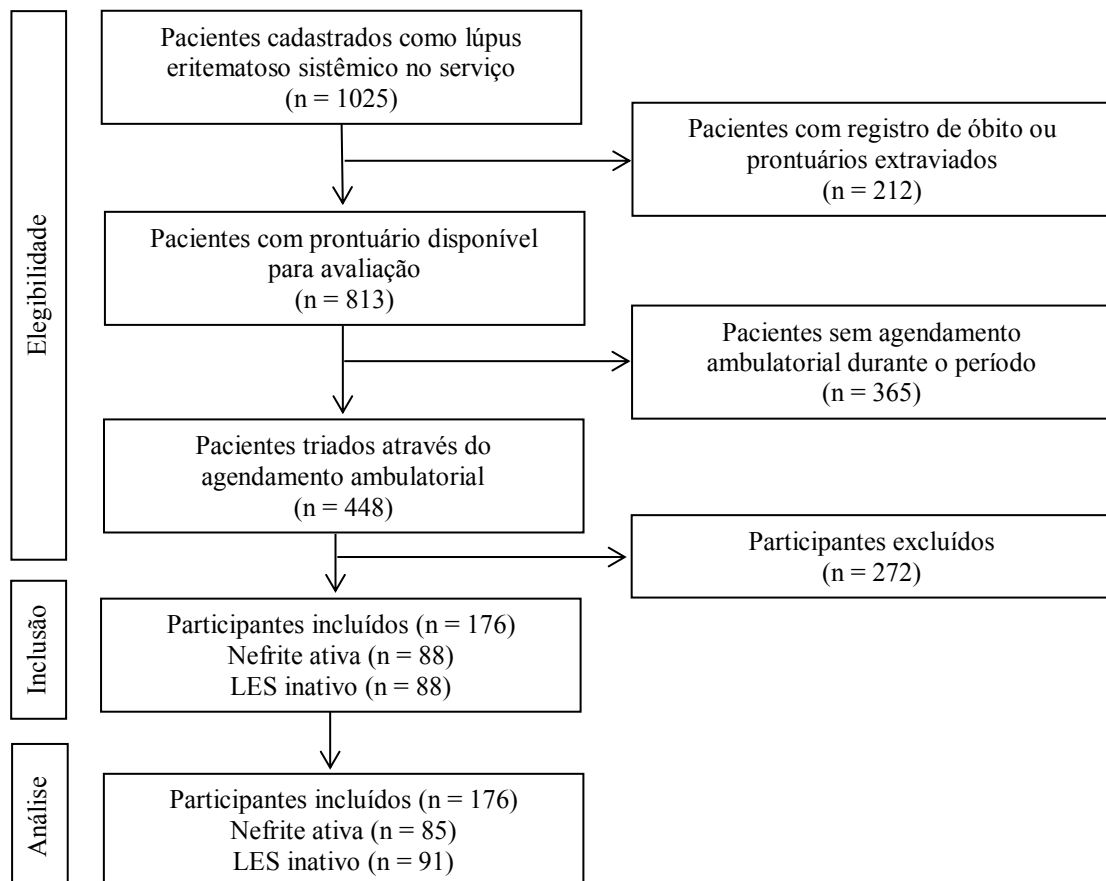


Figura 1. Fluxograma sobre elegibilidade e inclusão dos participantes

Fonte: Elaborado pela autora.

6.2. Dados gerais dos participantes com nefrite lúpica e lúpus inativo

O sexo feminino teve predomínio, com proporção de cerca de 9 mulheres para 1 homem, não se observando diferença entre os grupos. O grupo nefrite tinha idade menor e apresentava também menor tempo de doença comparado ao LES inativo. No entanto, a mediana de tempo de doença no grupo nefrite foi considerada elevada. Quanto à procedência, não houve diferença entre os grupos, apesar de se supor que haveria mais pacientes com nefrite na capital, devido melhor infraestrutura de saúde (tabela 1).

Tabela 1. Dados gerais dos participantes com LES incluídos

Características	Grupo		Total, N = 176 ¹	p-valor ²
	Inativo N = 91 ¹	Nefrite N = 85 ¹		
Sexo				0,700
Feminino	83 (91%)	76 (89%)	159 (90%)	
Masculino	8 (9%)	9 (11%)	17 (10%)	
Idade	42 (35; 53)	33 (25; 41)	38 (30; 48)	<0,001
Idade ao diagnóstico	29 (21; 38)	23 (18; 29)	26 (19; 33)	<0,001
Tempo de doença	13 (6; 20)	8 (4; 16)	11 (5; 18)	0,022
Procedência				0,600
Capital	73 (80%)	71 (84%)	144 (82%)	
Outros	18 (20%)	14 (16%)	32 (18%)	

¹ n (%); Mediana (Q1; Q3), onde Q1 é o 1º quartil e Q3 o 3º quartil.

² Teste de Quiquadrado; Teste Mann-Whitney.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.3. Critérios de classificação para LES entre os participantes

FAN nuclear homogêneo foi o mais frequente, sendo os padrões nucleolar e quasi-homogêneo os menos encontrados, este último provavelmente por ter sido mais recentemente identificado. Houve ainda denominação inadequada de alguns padrões (somente nuclear e nuclear pontilhado), possivelmente por falha na descrição do exame.

Os critérios clínicos mais encontrados foram manifestações cutâneas e artrite. Houve diferença entre os grupos em relação à artrite, mais frequente no grupo LES inativo, e serosite, mais presente no grupo nefrite. Algo a destacar é que quase 50% dos participantes do grupo LES inativo havia apresentado nefrite previamente. Como esperado, complemento baixo e anti-DNA reagente foram mais identificados no grupo nefrite (tabela 2).

Tabela 2. Critérios de classificação EULAR/ACR 2019 para LES entre os participantes

Características	Grupo		Total, N = 176 ¹	p-valor ²
	Inativo N = 91 ¹	Nefrite N = 85 ¹		
FAN padrão				0,700
Citoplasmático pontilhado reticular	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (1,2%)	
Nuclear	0 (0%)	2 (2,6%)	2 (1,2%)	
Nuclear homogêneo	42 (48%)	40 (51%)	82 (50%)	
Nuclear pontilhado	6 (6,9%)	4 (5,1%)	10 (6,1%)	
Nuclear pontilhado fino	15 (17%)	12 (15%)	27 (16%)	
Nuclear pontilhado fino denso	4 (4,6%)	2 (2,6%)	6 (3,6%)	
Nuclear pontilhado grosso	18 (21%)	16 (21%)	34 (21%)	
Nucleolar	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (0,6%)	
Quasi-homogêneo	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (0,6%)	
Sem informação	4	7	11	
Domínios clínicos				
Febre	7 (7,7%)	7 (8,2%)	14 (8,0%)	0,900
Hematológico	44 (48%)	47 (55%)	91 (52%)	0,400
Neurológico	11 (12%)	11 (13%)	22 (13%)	0,900
Cutâneo	85 (93%)	76 (89%)	161 (91%)	0,300
Serosite	26 (29%)	40 (47%)	66 (38%)	0,011
Articular	74 (81%)	51 (60%)	125 (71%)	0,002
Nefrite	45 (49%)	85 (100%)	130 (74%)	<0,001
Domínios imunológicos				
Anticorpos antifosfolípeos	8 (8,8%)	12 (14%)	20 (11%)	0,300
Complemento baixo	32 (35%)	60 (71%)	92 (52%)	<0,001
Anti-DNA nativo	39 (43%)	56 (66%)	95 (54%)	0,002
Anti-Sm	12 (13%)	15 (18%)	27 (15%)	0,400

¹ n (%).² Teste Exato de Fisher; Teste de Quiquadrado.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.4. Características das biópsias renais entre os participantes

No registro de biópsias renais realizadas foi encontrado maior número no grupo nefrite. Contudo, percentual considerável do grupo LES inativo também havia realizado. Das biópsias do grupo nefrite, 3 (10,3%) apresentaram resultado inconclusivo, número considerado relevante, já que se trata de um procedimento invasivo, não isento de risco. Os índices de atividade e cronicidade foram registrados em 23 (82,1%) participantes com classes

proliferativas, não havendo diferença quanto a estes índices entre os grupos, apesar de se acreditar que seriam mais elevados no grupo nefrite (tabela 3).

Tabela 3. Registro de biópsias renais e classes de nefrite lúpica entre os participantes

Características	Grupo		Total, N = 176 ¹	p-valor ²
	Inativo N = 91 ¹	Nefrite N = 85 ¹		
Biópsia renal	17 (19%)	29 (34%)	46 (26%)	0,020
Classe de biópsia				0,034
II	4 (24%)	1 (3,4%)	5 (10,9%)	
III	3 (18%)	2 (6,9%)	5 (10,9%)	
III/V	0 (0%)	1 (3,4%)	1 (2,1%)	
IV	9 (53%)	10 (34,5%)	19 (41,3%)	
IV/V	0 (0%)	3 (10,3%)	3 (6,5%)	
V	1 (5,9%)	9 (31%)	10 (21,7%)	
Inconclusiva	0 (0%)	3 (10,3%)	3 (6,5%)	
Índice de atividade	6 (4; 9)	5 (4; 11)	6 (4; 11)	0,900
Índice de cronicidade	0 (0; 4)	3 (2; 6)	2 (0; 5)	0,100
Sem informação	82	71	153	

¹ n (%); Mediana (Q1; Q3), onde Q1 é o 1º Quartil e Q3 o 3º Quartil.

² Teste de Quiquadrado; Teste Exato de Fisher; Teste de Mann Whitney.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.5. Dados clínicos e laboratoriais avaliados entre os participantes

Somente participantes do grupo nefrite estavam em hemodiálise, entretanto o percentual de 6% desta amostra foi considerado baixo. A elevação da pressão arterial foi mais frequente no grupo nefrite, bem como todos os dados laboratoriais avaliados. Anti-DNA nativo não foi feito em 38 (21,6%) participantes, sendo 14 (16,5%) no grupo nefrite, o que pode estar relacionado à dificuldade no acesso à realização do exame neste serviço.

A proteinúria de 24h foi o exame mais realizado para quantificação, enquanto a relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina foi avaliada em somente 30 (17%) participantes. Os valores de medianas destes exames foram consideravelmente mais elevados no grupo nefrite, o que permitiu classificar de forma adequada os dois grupos (tabela 4).

Tabela 4. Dados clínicos e laboratoriais avaliados entre os participantes

Características	Grupo		Total, N = 176 ¹	p-valor ²
	Inativo N = 91 ¹	Nefrite N = 85 ¹		
Diálise	0 (0%)	5 (5,9%)	5 (2,8%)	0,025
HAS	16 (18%)	47 (56%)	63 (37%)	<0,001
Sem informação	4	1	5	
EAS normal	83 (95%)	15 (18%)	98 (58%)	<0,001
Sem informação	4	2	6	
Hematúria	2 (2,3%)	28 (34%)	30 (18%)	<0,001
Cilindrúria	0 (0%)	16 (19%)	16 (9,4%)	<0,001
Leucocitúria	0 (0%)	44 (53%)	44 (26%)	<0,001
Complemento baixo	14 (16%)	41 (48%)	55 (32%)	<0,001
Sem informação	2	0	2	
Anti-DNA nativo reagente	26 (39%)	41 (58%)	67 (49%)	0,026
Sem informação	24	14	38	
Creatinina sérica	0,80 (0,60; 0,97)	0,91 (0,70; 1,40)	0,81 (0,66; 1,12)	<0,001
Sem informação	1	0	1	
Clearance de creatinina	97 (79; 113)	84 (53; 115)	90 (68; 113)	0,027
Relação proteína/creatinina	0,11 (0,06; 0,25)	2,14 (0,76; 4,90)	0,65 (0,17; 2,25)	<0,001
Sem informação	79	67	146	
Proteinúria de 24h	153 (115; 303)	1416 (905; 2500)	523 (153; 1440)	<0,001
Sem informação	14	4	18	

¹ n (%); Mediana (Q1; Q3), onde Q1 é o 1º Quartil e Q3 o 3º Quartil.

² Teste Exato de Fisher; Teste Quiquadrado; Teste de Mann Whitney.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.6. Métricas de avaliação de doença entre os participantes

Os índices de atividade (SLEDAI2K e SLE DAS) permitiram distinguir adequadamente os dois grupos avaliados, assim como os índices de remissão (DORIS) e baixa atividade de doença (LLDAS). Os participantes do grupo nefrite ativa apresentaram maiores valores de mediana de SLEDAI2K e SLE DAS e não preencheram critérios DORIS e LLDAS.

O índice de dano SLICC foi maior no grupo nefrite, possivelmente associado à gravidade da doença e ao tratamento utilizado. A inferência clínico-laboratorial de classe de

nefrite foi realizada somente nos participantes com nefrite, pois estes apresentavam alterações laboratoriais que possibilitaram a avaliação.

O instrumento preditor de classe proliferativa de nefrite lúpica (LUCAS) identificou valores mais elevados no grupo nefrite e também permitiu discriminar os dois grupos. Entretanto, como é necessário anti-DNA nativo, creatinina e EAS para o cálculo, os dados ausentes podem ter interferido no resultado encontrado (tabela 5).

Tabela 5. Métricas de avaliação de doença entre os participantes

Características	Grupo		Total, N = 176 ¹	p-valor ²
	Inativo N = 91 ¹	Nefrite N = 85 ¹		
SLEDAI2K	0 (0; 2)	10 (8; 14)	4 (0; 10)	<0,001
SLE DAS	0,4 (0,4; 1,3)	11,7 (9,7; 14,5)	2,1 (0,4; 11,5)	<0,001
LLDAS	77 (85%)	0 (0%)	77 (44%)	<0,001
DORIS	74 (81%)	0 (0%)	74 (42%)	<0,001
Dano SLICC	0 (0; 1)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	0,008
Classe clínica				
III	-	28 (33%)	28 (33%)	
III/V	-	1 (1,2%)	1 (1,2%)	
IV	-	39 (46%)	39 (46%)	
IV/V	-	15 (18%)	15 (18%)	
V	-	2 (2,4%)	2 (2,4%)	
LUCAS	12 (8; 36)	62 (30; 87)	33 (10; 74)	<0,001
Sem informação	28	16	44	

¹ Mediana (Q1; Q3), onde Q1 é o 1º Quartil e Q3 o 3º Quartil; n (%).

² Teste de Mann Whitney; Teste de Quiquadrado.

Fonte: Elaborado pela autora

Na tabela 6 foram avaliadas as categorias de SLEDAI2K e SLE DAS. Observa-se que o SLE DAS pareceu diferenciar melhor os participantes do grupo LES inativo do que o SLEDAI2K, pois o percentual de remissão foi mais alto no grupo LES inativo com o SLE DAS. No grupo nefrite ativa o percentual de moderada/grave atividade também foi mais elevado com o SLE DAS comparado ao SLEDAI2K.

Tabela 6. Categorias de SLEDAI2K e SLE DAS entre os participantes

Características	Grupo		Total, N = 176 ¹	p-valor ²
	Inativo N = 91 ¹	Nefrite N = 85 ¹		
SLEDAI2K atividade				<0,001
Muito grave	0 (0%)	5 (5,9%)	5 (2,8%)	
Grave	0 (0%)	29 (34%)	29 (16%)	
Moderada	0 (0%)	38 (45%)	38 (22%)	
Leve	35 (38%)	13 (15%)	48 (27%)	
Remissão	56 (62%)	0 (0%)	56 (32%)	
SLE DAS atividade				<0,001
Moderada/grave	0 (0%)	79 (93%)	79 (45%)	
Leve	1 (1,1%)	6 (7,1%)	7 (4,0%)	
Remissão	90 (99%)	0 (0%)	90 (51%)	

¹ n (%).² Teste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborado pela autora.

A figura 2 mostrou que o SLE DAS foi discretamente superior ao SLEDAI2K na discriminação de nefrite lúpica ativa com a comparação entre as curvas ROC ($p = 0,014$). Outra vantagem do SLE DAS é o menor tempo necessário para o cálculo devido à menor quantidade de itens deste escore comparado ao SLEDAI2K. Os valores de sensibilidade e especificidade calculados por classificação binária e teorema de Bayes para diferentes cut-off de SLEDAI2K e SLE DAS em todos os participantes estão demonstrados na tabela 7 e 8, respectivamente.

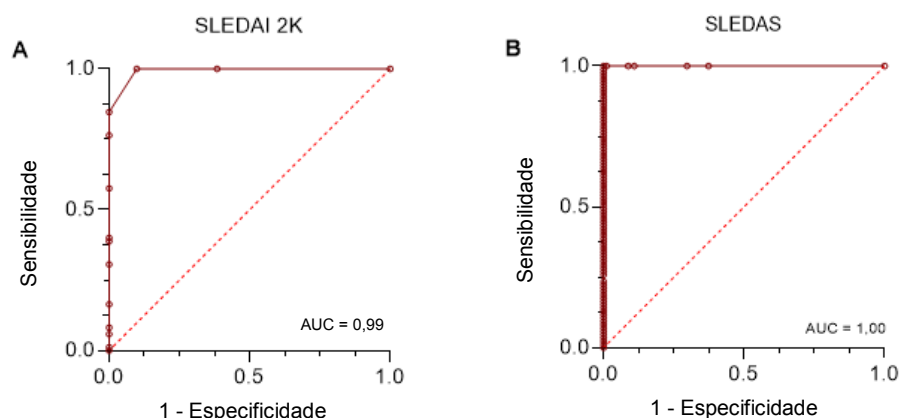


Figura 2. Capacidade discriminativa dos escores SLEDAI2K e SLE DAS para nefrite lúpica em atividade.

2A: Curva ROC para avaliar SLEDAI2K para nefrite lúpica com cut-off 4 mostrou sensibilidade de 100% e especificidade de 90,1%, VPP 90,43%, VPN 100%.

2B: Curva ROC para avaliar SLE DAS para nefrite lúpica com cut-off 2,48 mostrou sensibilidade de 100% e especificidade de 98,9%, VPP 98,8%, VPN 100%.

VPP = Valor Preditivo Positivo, VPN = Valor Preditivo Negativo.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 7. Valores de sensibilidade e especificidade calculados para diferentes cut-off do escore SLEDAI2K, considerando os grupos LES inativo e nefrite lúpica ativa.

Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Youden's	AUC	Escore
0	100%	0%	48,3%	-	0,000	0,992	1,000
2	100%	61,54%	70,83%	100%	0,615	0,992	1,615
4	100%	90,11%	90,43%	100%	0,901	0,992	1,901
6	84,71%	100%	100%	87,5%	0,847	0,992	1,847
8	76,47%	100%	100%	81,98%	0,765	0,992	1,765
10	57,65%	100%	100%	71,65%	0,576	0,992	1,576
11	40%	100%	100%	64,08%	0,400	0,992	1,400
12	38,82%	100%	100%	63,64%	0,388	0,992	1,388
14	30,59%	100%	100%	60,67%	0,306	0,992	1,306
16	16,47%	100%	100%	56,17%	0,165	0,992	1,165
18	8,24%	100%	100%	53,85%	0,082	0,992	1,082
20	5,88%	100%	100%	53,22%	0,059	0,992	1,059
28	1,18%	100%	100%	52%	0,012	0,992	1,012

VPP = Valor Preditivo Positivo, VPN = Valor Preditivo Negativo. Valores calculados por classificação binária e teorema de Bayes.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 8. Valores de sensibilidade e especificidade calculados para diferentes cut-off do escore SLE DAS, considerando os grupos LES inativo e nefrite lúpica ativa.

Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Youden	AUC	Escore
2,48	100%	98,9%	98,84%	100%	0,989	1,000	1,989
6,62	100%	100%	100%	100%	1,000	1,000	2,000
6,88	98,82%	100%	100%	98,91%	0,988	1,000	1,988
7,19	97,65%	100%	100%	97,85%	0,976	1,000	1,976
7,29	96,47%	100%	100%	96,81%	0,965	1,000	1,965
7,41	95,29%	100%	100%	95,79%	0,953	1,000	1,953

VPP = Valor Preditivo Positivo, VPN = Valor Preditivo Negativo. Valores calculados por classificação binária e teorema de Bayes.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.7. Medicções de uso prévio e atual entre os participantes

Quanto ao uso prévio de medicações, o grupo nefrite fez uso mais frequente de ciclofosfamida, como esperado, porém cerca de 1/3 dos participantes do grupo inativo também havia feito uso. Todos os outros imunossuppressores foram mais utilizados nos participantes com nefrite, exceto o metotrexato, que foi mais usado no grupo inativo, devido às manifestações clínicas mais frequentes neste grupo, e o rituximabe, que não apresentou diferença entre os grupos.

Com relação ao tratamento em uso, a maior parte dos participantes encontrava-se em uso de prednisona, porém esta foi mais frequente e com dose mais elevada no grupo nefrite. Não houve diferença na frequência de uso de rituximabe e antimaláricos entre os grupos, estes últimos porque são recomendados em todos os pacientes. O uso de antiproteínúricos e demais imunossuppressores foram mais frequentes nos participantes com nefrite, exceto a azatioprina, provavelmente por causa das características e gravidade deste grupo (tabela 9).

Tabela 9. Uso prévio e atual de medicações entre os participantes

Características	Grupo		Total, N = 176 ¹	p-valor ²
	Inativo	Nefrite		
	N = 91 ¹	N = 85 ¹		
Uso prévio				
Ciclofosfamida	29 (32%)	54 (64%)	83 (47%)	<0,001
Micofenolato	6 (6,6%)	23 (27%)	29 (16%)	<0,001
Azatioprina	25 (27%)	36 (42%)	61 (35%)	0,038
Metotrexato	17 (19%)	6 (7,1%)	23 (13%)	0,022
Rituximabe	5 (5,5%)	10 (12%)	15 (8,5%)	0,140
Tacrolimus	0 (0%)	6 (7,1%)	6 (3,4%)	0,012
Uso atual				
Prednisona	66 (73%)	79 (93%)	145 (82%)	<0,001
Dose de prednisona	5 (5; 5)	5 (5; 20)	5 (5; 10)	<0,001
Antimaláricos	65 (71%)	65 (76%)	130 (74%)	0,400
Antiproteinúricos	39 (43%)	68 (80%)	107 (61%)	<0,001
Ciclofosfamida	0 (0%)	7 (8,2%)	7 (4,0%)	0,005
Micofenolato	18 (20%)	52 (61%)	70 (40%)	<0,001
Azatioprina	19 (21%)	8 (9,4%)	27 (15%)	0,035
Rituximabe	0 (0%)	3 (3,5%)	3 (1,7%)	0,110
Tacrolimus	0 (0%)	8 (9,4%)	8 (4,5%)	0,002

¹ n (%); Mediana (Q1; Q3), onde Q1 é o 1º Quartil e Q3 o 3º Quartil.

² Teste de Quiquadrado; Teste Exato de Fisher; Teste de Mann Whitney.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.8. Comparação dos valores séricos de sTREM-1 entre controles saudáveis e o total de participantes com LES

A distribuição dos valores séricos de sTREM-1 foi avaliada por meio de boxplot (figura 3A), permitindo a visualização da dispersão dos valores nos controles saudáveis e no total de participantes com LES. Os resultados mostraram distinção evidente entre os grupos ($p < 0,0001$), com os controles saudáveis apresentando valores baixos de sTREM-1, enquanto os participantes com LES exibiram concentrações elevadas.

Para avaliar a capacidade de sTREM-1 em diferenciar controles saudáveis de indivíduos com LES foi construída uma curva ROC (figura 3B) e a área sob a curva obtida foi de 1,00, demonstrando excelente capacidade de discriminação do marcador ($p < 0,0001$). Para cut-off de 213,9 pg/mL a sensibilidade calculada foi 99,4 (IC 95%: 96,8 – 99,9%) e

especificidade 100% (95% – 100%). Apesar da alta capacidade discriminativa observada, é necessário considerar possíveis vieses interferindo nesses resultados, como os controles saudáveis selecionados e o processamento realizado nas amostras.

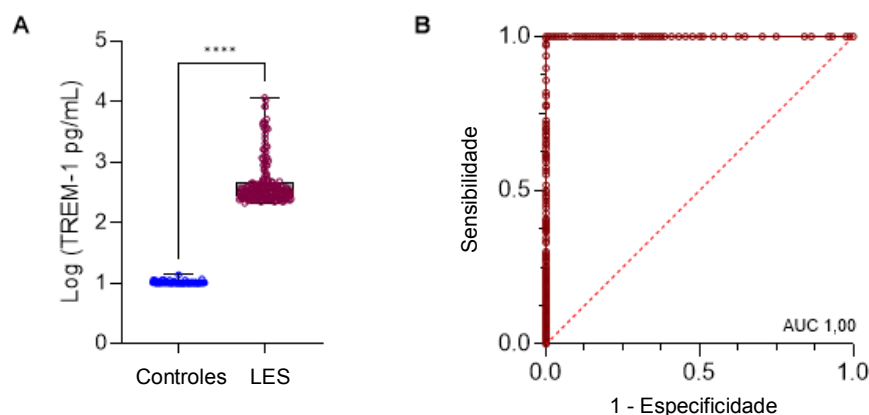


Figura 3. Comparação do sTREM-1 sérico entre controles saudáveis e todos os participantes com LES.

3A: Boxplot de sTREM-1 sérico nas duas populações.

3B: Curva ROC demonstrando a capacidade de discriminação do marcador sTREM-1 sérico em controles saudáveis e todos os participantes com LES.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.9. Comparação dos valores séricos de sTREM-1 entre os grupos inativo e nefrite

A análise da distribuição dos valores séricos de sTREM-1 entre os grupos com LES inativo e nefrite lúpica ativa foi realizada por meio de boxplot (figura 4A). Os resultados não mostraram distinção entre os grupos ($p = 0,293$), com valores obtidos de mediana de sTREM-1 de 344,84 pg/mL no grupo com LES inativo e de 327,81 pg/mL no grupo com nefrite ativa.

Para avaliar o desempenho diagnóstico do sTREM-1 na diferenciação entre pacientes com nefrite ativa e aqueles com LES inativo foi construída uma curva ROC (figura 4B). A área sob a curva obtida foi de 0,58 (IC 95%: 0,46 – 0,63), indicando uma capacidade baixa de discriminação entre os dois grupos. A curva ROC demonstra que, apesar da diferença nos valores de sTREM-1 entre os grupos, a capacidade deste biomarcador em diferenciar pacientes com nefrite ativa e lúpus inativo apresenta limitações significativas.

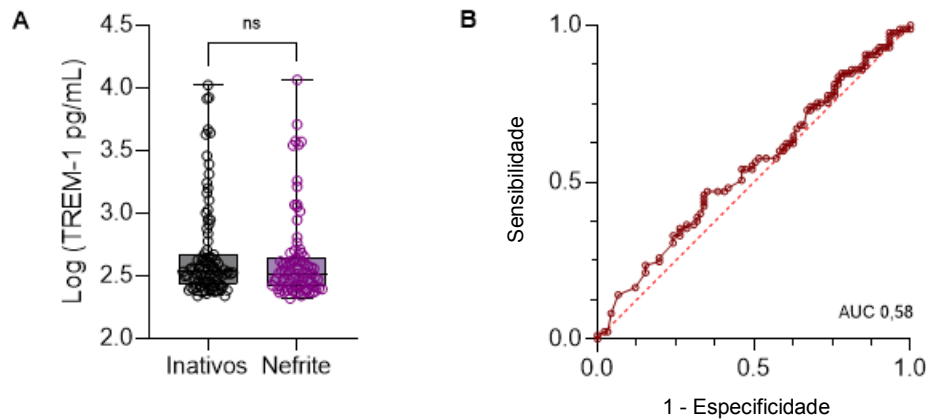


Figura 4. Comparação do sTREM-1 sérico em participantes com LES inativo e participantes com nefrite ativa.

4A: Boxplot de sTREM-1 sérico nas duas populações.

4B: Curva ROC demonstrando capacidade de discriminação do marcador sTREM-1 sérico em participantes com LES inativo e participantes com nefrite ativa.

Fonte: Elaborado pela autora.

6.10. Associação do uso de medicações com os valores séricos de sTREM-1

Na tabela 10 encontra-se descrito modelo de regressão linear que avaliou associação do uso de medicações com níveis séricos de sTREM-1. A medicação que apresentou significância estatística, resultando em aumento de sTREM-1 foi o tacrolimus no grupo nefrite ativa (coeficiente beta = 0,58, valor $p = 0,049$). Na figura 5A, observa-se que o valor ajustado de sTREM-1 foi maior em participantes do grupo nefrite que usavam tacrolimus.

Também se identificou significância estatística com o uso de antimaláricos, que resultou em redução dos valores séricos de sTREM-1 no grupo LES inativo (coeficiente beta = -0,54, valor $p = 0,007$). Verifica-se na figura 5B que o valor sérico ajustado de sTREM-1 foi menor nos participantes do grupo LES inativo que usavam antimaláricos.

Quando se avaliaram os valores séricos de sTREM-1, considerando todos os participantes com LES, constatou-se que antimaláricos e tacrolimus apresentaram significância estatística, encontrando-se redução de sTREM-1 com o uso de antimaláricos (coeficiente beta = -0,31, valor $p = 0,036$) e aumento de sTREM-1 com o uso de tacrolimus (coeficiente beta = 0,66, valor $p = 0,046$).

Nas figuras 5C e 5D, nota-se que o valor sérico ajustado de sTREM-1 foi maior no total de participantes com LES que usavam tacrolimus e menor nos que usavam antimaláricos. No entanto, esta última análise tem uma variável não significativa interferindo

nos resultados (antiproteinúricos, $p = 0,114$), se ela for retirada as outras duas perdem a significância estatística.

Tabela 10. Análises de regressão linear simples e múltipla da associação dos valores séricos de sTREM-1 e medicações em uso entre os participantes

Preditores	log(TREM-1)		
	Estimativas	IC	<i>p</i> -valor
A			
(Intercepto)	6,00	5,82 – 6,18	
Tacrolimus	0,58	0,00 – 1,16	0,049
B			
(Intercepto)	6,56	6,22 – 6,89	
Antimaláricos	-0,54	-0,94 – -0,15	0,007
C			
(Intercepto)	6,44	6,15 – 6,74	
Antimaláricos	-0,31	-0,60 – -0,02	0,036
Antiproteinúricos	-0,21	-0,47 – 0,05	0,114
Tacrolimus	0,66	0,05 – 1,35	0,046

A: Análise de regressão linear simples de valores de sTREM1 e medicações em uso no grupo nefrite ativa. Observações 85, R^2 -0,250.

B: Análise de regressão linear simples de valores de sTREM1 e medicações em uso no grupo LES inativo. Observações 91, R^2 -0,274.

C: Análise de regressão linear múltipla dos valores de sTREM1 e medicações em uso no total de participantes com LES. Observações 176, R^2 Nagelkerke 0,060.

Fonte: Elaborado pela autora.

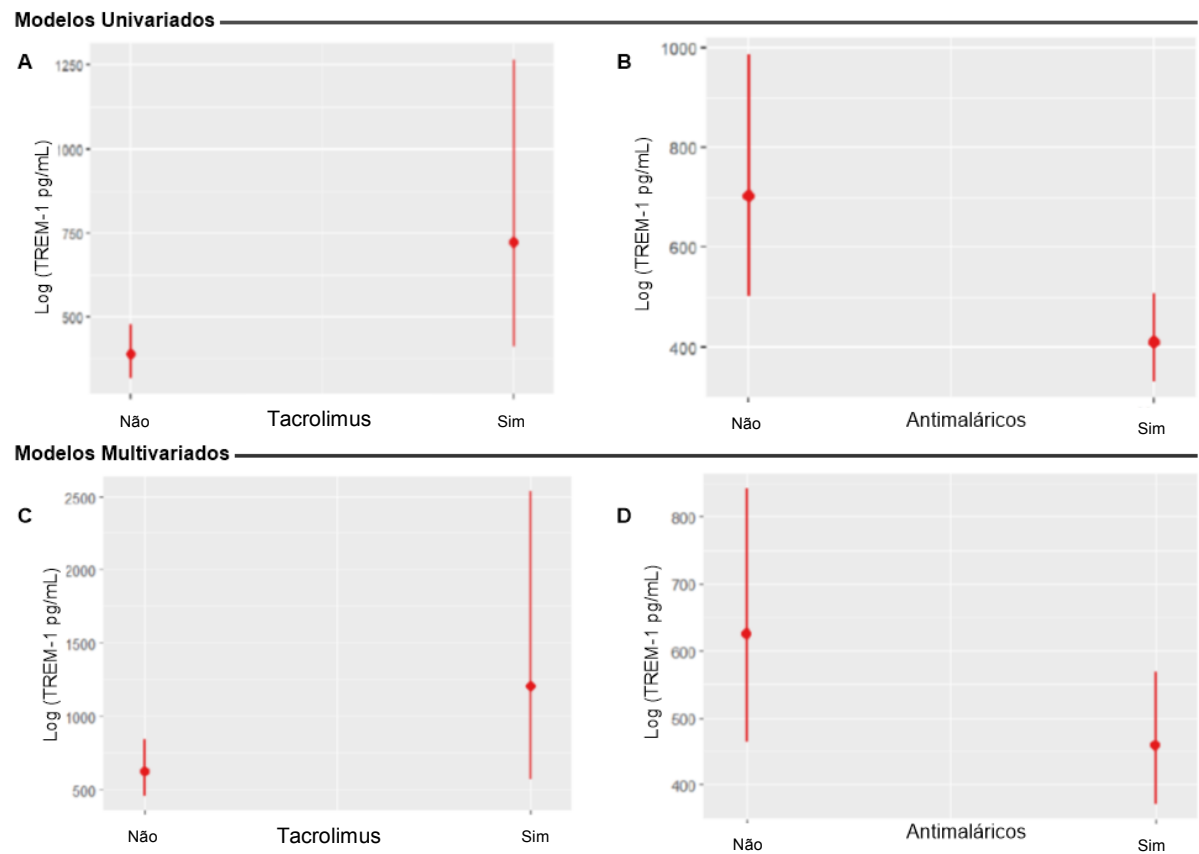


Figura 5. Modelos ajustados de associação de valores do log sTREM-1 sérico com o uso de medicações.

5A: Modelo univariado no grupo com nefrite lúpica ativa.

5B: Modelo univariado no grupo com LES inativo.

5C e 5D: Modelo multivariado no total de participantes com LES.

Fonte: Elaborado pela autora.

7. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o papel do sTREM-1 sérico como marcador de atividade de doença na nefrite lúpica em pacientes de um hospital terciário em Manaus/AM. Descreveu-se as características demográficas, clínicas, laboratoriais e de métricas destes pacientes comparados àqueles com LES inativo. Compararam-se os valores de sTREM-1 entre estes grupos e com controles saudáveis. Buscou-se associação dos valores de sTREM-1 e as medicações em uso nos grupos com nefrite ativa, LES inativo e no total de participantes.

Foram excluídos pacientes com infecção nesta pesquisa, pois em estudo de Kim *et al* (2009) que avaliou pacientes febris com LES, com objetivo de diferenciar entre infecção e atividade, demonstrou-se que os níveis séricos de sTREM-1 estavam elevados no grupo com infecção comparado ao grupo com atividade e controles saudáveis. Já Ajmani *et al* (2019), que também avaliaram o sTREM-1 na diferenciação entre infecção e atividade, não verificaram diferença significativa entre aqueles com atividade e com infecção.

No presente trabalho observaram-se valores elevados de sTREM-1 em participantes com LES em comparação a controles saudáveis, assim como Molad *et al* (2013) e Ajmani *et al* (2019) demonstraram, estes, contudo, avaliaram pacientes com infecção. Liu *et al* (2017), Bassyouni *et al* (2017) e Yue *et al* (2023) identificaram valores maiores de sTREM-1 em pacientes com LES do que em controles saudáveis, no contexto de avaliação de manifestações clínicas e atividade de doença, como neste estudo.

Yue *et al* (2023) demonstraram que a curva ROC de sTREM-1 na comparação de pacientes com LES e controles saudáveis a revelou como biomarcador valioso, com AUC de 0,95 (IC 95%: 0,91–0,99). Entretanto, algo a destacar são os valores encontrados nesta comparação na presente pesquisa e a curva ROC obtida (AUC de 1,00), o que pode estar relacionado ao processamento de sTREM-1 nesta amostra e à população de controles saudáveis selecionada.

Foram encontrados valores bastante homogêneos de sTREM-1 entre os controles saudáveis, o que se contrapõe aos estudos de Saurer *et al* (2012) e Molad *et al* (2013), que encontraram níveis heterogêneos de sTREM-1 no sangue de controles saudáveis, sugerindo que sTREM-1 pode não refletir apenas sua modulação pelas respostas inflamatórias, mas também pode ser influenciado por fatores inatos ou étnicos.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação dos valores séricos de sTREM-1 entre participantes com nefrite ativa e LES inativo neste estudo,

o que não permitiu estabelecer o papel do sTREM-1 como marcador de atividade na nefrite lúpica. Molad *et al* (2013) não evidenciaram correlação dos níveis de sTREM-1 com SLEDAI, níveis de complemento ou anti-dsDNA. Liu *et al* (2017) verificaram que os níveis de creatinina, PCR e anti-dsDNA estavam mais elevados no grupo com altos níveis de sTREM-1, indicando, segundo os autores, que os níveis de sTREM-1 foram correlacionados com atividade da doença. No entanto, somente a avaliação de creatinina, PCR e anti-dsDNA não permite a confirmação de atividade em pacientes com nefrite lúpica.

Yue *et al* (2023) observaram associação positiva entre níveis de sTREM-1 e SLEDAI, além de demonstrarem que aqueles com maiores níveis de sTREM-1 apresentaram valores mais baixos de C3 e níveis mais altos de creatinina. Bassyouni *et al* (2017) evidenciaram que os níveis de sTREM-1 estavam associados a alto escore SLEDAI e à presença de manifestações neuropsiquiátricas ($\text{Beta} = 0,234$, $p = 0,034$). Por outro lado, não encontraram associação com comprometimento renal, o que corrobora com os achados desta pesquisa.

Em modelo experimental de nefrite imunomediada, Du *et al* (2016) observaram que os níveis urinários de sTREM-1, mas não os níveis séricos, aumentaram significativamente em amostras da linhagem nefrítica suscetível à doença, indicando que a produção local de TREM-1 no rim inflamado pode contribuir para a patogênese.

Molad *et al* (2023) demonstraram que os níveis de sTREM-1 na urina e no plasma estavam elevados em pacientes com nefrite lúpica ativa e apresentaram correlação positiva significativa com escore mais alto do SLEDAI2K. Contudo, somente níveis urinários de sTREM-1 foram significativamente associados a escore mais alto de SLEDAI renal e grau mais elevado de proteinúria. Esses achados permitem notar que a detecção de sTREM-1 na urina pode ser mais adequada que a avaliação sérica em pacientes com nefrite lúpica.

Quanto à associação de níveis de sTREM-1 e medicações utilizadas, foram evidenciados valores mais altos de sTREM-1 com o uso de tacrolimus no grupo nefrite, o que é divergente do encontrado em estudo experimental. Em modelo murino, o tratamento com tacrolimus reduziu significativamente a expressão de DAP12, levando a redução na ativação dos receptores associados, dentre eles o TREM-1 (ZAWAWI *et al*, 2012).

Em modelo experimental de ceratite fúngica, o tacrolimus inibiu a ativação do TREM-1 em estágio inicial, reduzindo a produção de IL-1 β , TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias. No entanto, em estágio tardio, a expressão de TREM-1 aumentou mesmo com o tacrolimus, sugerindo que este fármaco tem um efeito transitório na regulação desta via

(HUANG *et al*, 2014). Como é utilizado na nefrite lúpica refratária, em pacientes que se encontram em estágios não iniciais da doença, isto pode ter influenciado nos valores elevados de sTREM-1 encontrados. Uma possibilidade aventada com estes achados é a realização de estudos avaliando o sTREM-1 como marcador neste perfil de pacientes.

O uso de antimaláricos no grupo inativo se associou a valores mais baixos de sTREM-1, o que corrobora com a continuidade da avaliação deste marcador no LES, já que esta é uma das principais medicações utilizadas na doença. Molad *et al* (2013) identificaram em modelo murino um novo mecanismo mediado por metaproteínase 9 (MMP-9) para a liberação de TREM-1 em macrófagos. A liberação de TREM-1 foi encontrada como positivamente correlacionada com a atividade da MMP-9 e foi inibida pela cloroquina (um inibidor do TLR9), o que sustenta os achados da presente pesquisa.

Bassyouni *et al* (2017) não encontraram diferenças significativas nos níveis de sTREM-1 em relação ao uso de medicações. Em estudo de Molad *et al* (2023), nem os níveis urinários nem os plasmáticos de sTREM-1 foram afetados pelo tratamento em curso, incluindo a dose diária de prednisona, micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, belimumabe e rituximabe, assim como a hidroxicloroquina. Este, portanto, é o primeiro estudo a identificar uma possível associação de sTREM-1 com o uso de medicações em pacientes com LES.

Entre as limitações do estudo, algo a salientar é que se trata de um estudo transversal, o que torna difícil classificar os participantes com nefrite ativa ou com LES inativo avaliando em um único momento, dada a variabilidade do curso da doença e a influência do tratamento instituído. Sendo assim, o ideal seria avaliar estes pacientes em um estudo longitudinal, a fim de concluir melhor sobre o papel de sTREM-1 na nefrite lúpica.

Outra informação a ressaltar é que foi evidenciada heterogeneidade significativa dos dados no grupo nefrite, o que pode estar relacionado aos participantes estarem em estágios diferentes da doença, alguns com diagnóstico recente, outros com algum grau de resposta após tratamento, uns com recaída e outros com doença refratária. Por isso, seria interessante classificar melhor os pacientes de acordo com o estágio da doença, já que foi observada associação de níveis altos de sTREM-1 com medicação utilizada para nefrite refratária.

8. CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo do Amazonas com o sTREM-1 sérico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Através dele permitiu-se descrever as características destes pacientes de um hospital terciário de Manaus/AM, demonstrar que o sTREM-1 sérico é elevado em pacientes com LES em comparação a controles saudáveis e identificar possíveis associações entre este marcador e medicações utilizadas para a doença, como o tacrolimus e os antimaláricos. No entanto, não se conseguiu evidenciar o papel do sTREM-1 sérico como marcador de atividade de doença na nefrite lúpica.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi financiado com recursos da própria autora, exceto os kits de ELISA para TREM-1, que foram adquiridos para projeto anterior do orientador.

REFERÊNCIAS

- AJMANI, Sajal *et al.* Utility of neutrophil CD64 and serum TREM-1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2019 Apr;38(4):997-1005.
- ALMAANI, Salem; MEARA, Alexa; ROVIN, Brad H. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 8;12(5):825-835.
- ARTS, Rob J. *et al.* TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J Leukoc Biol.* 2013 Feb;93(2):209-15.
- BARRAUD, Damien; GIBOT, Sébastien. Triggering receptor expressed on myeloid cell 1. *Crit Care Clin.* 2011 Apr;27(2):265-79.
- BASSYOUNI, Iman H. *et al.* Clinical Association of a Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Immunol Invest.* 2017 Jan;46(1):38-47.
- BERTSIAS, George; FANOURIAKIS, Antonis C.; BOUMPAS; Dimitrios T. Management of renal lúpus. In: HOCHBERG, MARC C. *et al.* (Org.). *Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2019. v. 2. p. 1165–1171.
- BORBA NETO, Eduardo F. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico. In: Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia*. 3. ed. MOREIRA, Caio; SHINJO, Samuel K.; PEREIRA, Ivânio A.; UGOLINI-LOPES, Michelle; HAX, Vanessa. Santana de Parnaíba [SP]: Manole; 2023. p. 440–457.
- BOUCHON, Axel; DIETRICH, Jes; COLONNA, Marco. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol.* 2000 May 15;164(10):4991-5.
- COLONNA, Marco. TREMs in the immune system and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jun;3(6):445-53.
- CROW, Mary K. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: FIRESTEIN, GARY S. *et al.* (Org.). *Firestein and Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021. p. 1396–1412.
- CUVIER, Valerie *et al.* A first-in-man safety and pharmacokinetics study of nangibotide, a new modulator of innate immune response through TREM-1 receptor inhibition. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;84(10):2270-2279.
- DALL'ERA, Maria; WOFSY, David. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. In: FIRESTEIN, GARY S. *et al.* (Org.). *Firestein and Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021. p. 1413–1436.

DE ARAÚJO JUNIOR, Antonio S. Coorte de validação de instrumento preditor de classe histológica proliferativa em pacientes com nefrite lúpica - estudo LUCAS (Lupus Nephritis Class Assessment System). 2024. XV, 32 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

DU, Yong *et al.* Blockade of CD354 (TREM-1) Ameliorates Anti-GBM-Induced Nephritis. *Inflammation*. 2016 Jun;39(3):1169-76.

FAN, Yuxi *et al.* Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in kidney diseases: A biomarker and potential therapeutic target. *Chin Med J (Engl)*. 2024 Jul 20;137(14):1663-1673.

FANOURIKIS, Antonis; BERTSIAS, George; BOUMPAS, Dimitrios T. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In: FIRESTEIN, GARY S. et al. (Org.). *Firestein and Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021. p. 1437–1459.

FARIAS, Lucas G.N.; REIS NETO, Edgard T.; ARAUJO, Nafice C. Métricas no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Paul Reumatol*. 2022 abr-jun;21(2):36-46.

FAVA, Andrea; PETRI, Michelle. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019 Jan;96:1-13.

FORD, Jill W.; MCVICAR, Daniel W. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Curr Opin Immunol*. 2009 Feb;21(1):38-46.

GAO, Sheng *et al.* The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan;18(1):25-35.

GIBOT, Sébastien *et al.* Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):451-8.

GUPTA, Sarthak; KAPLAN, Mariana J. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, MARC C. et al. (Org.). *Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2019. v. 2. p. 1154–1159.

HUANG, Weilan *et al.* Tacrolimus (FK506) suppresses TREM-1 expression at an early but not at a late stage in a murine model of fungal keratitis. *PLoS One*. 2014 Dec 2;9(12):e114386. doi: 10.1371/journal.pone.0114386. PMID: 25464008; PMCID: PMC4252117.

JUNG, Michelle *et al.* Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, MARC C. et al. (Org.). *Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2019. v. 2. p. 1165–1171.

KIM, Jeongha *et al.* Serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and pentraxin 3 (PTX3) as markers of infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 27: 773-778, 2009.

KOO, Malcom; LU, Ming-Chi. Performance of a New Instrument for the Measurement of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity: The SLE-DAS. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Nov 29;59(12):2097.

KRONBICHLER, Andreas *et al.* Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev*. 2019 May;18(5):510-518.

LANNA, Cristina C.D; FERREIRA, Gilda A.; TELLES, Rosa W. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Carvalho M.A.P, et al. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019. p. 676–739.

LI, Chenyang *et al.* TREM1: Activation, signaling, cancer and therapy. *Pharmacol Res*. 2024 Jun;204:107212.

LIU, Chi-Jui *et al.* Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) deficiency augments BAFF production to promote lupus progression. *J Autoimmun*. 2017 Mar;78:92-100.

MOLAD, Yair *et al.* Serum soluble triggering receptor on myeloid cells-1 (sTREM-1) is elevated in systemic lupus erythematosus but does not distinguish between lupus alone and concurrent infection. *Inflammation*. 2013 Dec;36(6):1519-24.

MOLAD, Yair; POKROY-SHAPIRA, Elisheva; CARMON, Vered. CpG-oligodeoxynucleotide-induced TLR9 activation regulates macrophage TREM-1 expression and shedding. *Innate Immun*. 2013 Dec;19(6):623-30.

MOLAD, Yair *et al.* Urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a novel biomarker for active lupus nephritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 May;41(5):1155-1162.

MOK, Chi C. *et al.* Treatment of lupus nephritis: consensus, evidence and perspectives. *Nat Rev Rheumatol* 19, 227–238 (2023).

MURAKAMI, Yousuke; KOHSAKA, Hitoshi. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as an inflammation amplifier. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2009 Aug;32(4):242-8.

PELHAM, Christopher J.; AGRAWAL, Devendra K. Emerging roles for triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family signaling in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Feb;10(2):243-56.

REIS-NETO, Edgard T. *et al.* II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. *Adv Rheumatol* 64, 48 (2024).

RENAUDINEAU, Yves; BROOKS, Wesley, BELLIERE, Julie. Lupus Nephritis Risk Factors and Biomarkers: An Update. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 25;24(19):14526.

SALMON, Jane E.; D'AGATI, Vivette D. Immunopathology of systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, MARC C. *et al.* (Org.) . *Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2019. v. 2. p. 1127–1141.

SAURER, Leslie *et al.* Elevated levels of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with IBD do not correlate with intestinal TREM-1 mRNA expression and endoscopic disease activity. *J Crohns Colitis*. 2012 Oct;6(9):913-23.

SIEGEL, Caroline H.; SAMMARITANO, Lisa R. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA*. 2024;331(17):1480–1491.

SOLIMAN, Samar; MOHAN, Chandra. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol*. 2017 Dec;185:10-20. doi: 10.1016/j.clim.2016.08.001.

TESSARZ, Anja S.; CERWENKA, Adelheid. The TREM-1/DAP12 pathway. *Immunol Lett*. 2008 Mar 15;116(2):111-6.

TOUMA, Zahi; UROWITZ, Murray B. Differential Diagnosis and Disease Associations. In: WALLACE, DANIEL J.; HAHN, BEVRA HANNAHS (Org). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. p. 598–605.

VAN VOLLENHOVEN, Ronald F. *et al.* 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021 Nov;8(1):e000538.

WALLACE, Daniel J.; WEISMAN, Michael H. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, MARC C. *et al.* (Org.) . *Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2019. v. 2. p. 1103–1115.

YAZDANY, Jinoos; DALL'ERA, Maria. Definition and Classification of Lupus and Lupus-Related Disorders. In: WALLACE, DANIEL J.; HAHN, BEVRA HANNAHS (Org). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. p. 15–22.

YUE, Chenran *et al.* Agomir miRNA-150-5p alleviates pristane-induced lupus by suppressing myeloid dendritic cells activation and inflammation via TREM-1 axis. *Inflamm Res*. 2023 Jul;72(7):1391-1408.

ZAWAWI, Muhamad S. *et al.* Regulation of ITAM adaptor molecules and their receptors by inhibition of calcineurin-NFAT signalling during late stage osteoclast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Oct 19;427(2):404-9.

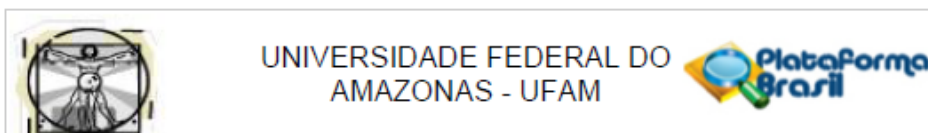
ZELL, JoAnn; GRIFFITH, Melissa. Systemic Lupus Erythematosus. In: WEST, Sterling G.; KOLFENBACH, Jason. *Rheumatology Secrets*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 136–156.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA TREM-1 SÉRICA COMO MARCADOR DE ATIVIDADE DE DOENÇA NA NEFRITE LÚPICA

Pesquisador: BARBARA SEABRA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 69194523.4.0000.5020

Instituição Proponente: Universidade Federal do Amazonas - UFAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.176.801

Apresentação do Projeto:

De acordo com o apresentado no arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2100874.pdf, gerado em 21/06/2023 15:09:57, o protocolo de pesquisa apresenta as características descritas a seguir:

Resumo

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma desordem reumática autoimune de etiologia não completamente estabelecida. A nefrite lúpica (NL) é um dos principais determinantes de morbimortalidade. No entanto, não há um marcador isolado para identificação de atividade de nefrite. Os dados relacionados à proteína TREM-1 no LES são escassos e há somente um estudo sobre sua

associação com as manifestações clínicas da doença. Contudo, TREM-1 parece ter um papel significativo no LES, uma doença em que as anormalidades na resposta imune desempenham um papel indispensável.

OBJETIVO: Avaliar a proteína TREM-1 sérica como marcador de atividade de doença em pacientes com nefrite lúpica acompanhados em um hospital terciário em Manaus/AM. **MÉTODO:** Estudo transversal, cuja amostra será composta de pacientes com nefrite lúpica em atividade, durante o período de julho/2023 a julho/2024, comparados a pacientes com doença controlada, com coleta de amostra de sangue para quantificação de TREM-1 e de dados demográficos e clínicos

Endereço: Rua Teresina, 4950

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

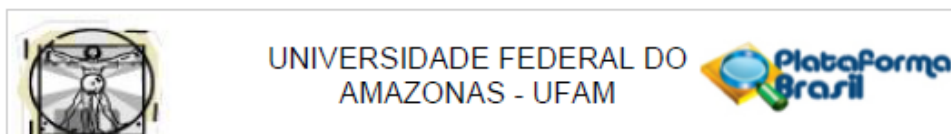
Município: MANAUS

Telefone: (62)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Continuação do Parecer: 6.176.801

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEM.docx	11:29:56	CARNEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoM23.docx	21/06/2023 11:28:59	BARBARA SEABRA CARNEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	InfraestruturaM.pdf	21/06/2023 11:28:01	BARBARA SEABRA CARNEIRO	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	21/06/2023 11:26:58	BARBARA SEABRA CARNEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termocompromisso.pdf	28/04/2023 23:51:29	BARBARA SEABRA CARNEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	29/03/2023 17:39:15	Barbara Carneiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 11 de Julho de 2023

Assinado por:

Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Teresina, 4950

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Telefone: (82)3305-1181

Município: MANAUS

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com

**ANEXO B – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO EULAR/ACR 2019 PARA LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO EULAR/ACR 2019
PARA LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Domínio	Critério	Pontuação
Critério de entrada	Fator antinuclear (FAN) ≥ 1:80 nas células HEp-2 ou equivalente positivo	Critério obrigatório
Domínios e critérios clínicos		
Constitucional	Febre	2
Hematológico	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Hemólise autoimune	4
Neuropsiquiátrico	Delirium	2
	Psicose	3
	Crise epiléptica	5
Mucocutâneo	Alopécia não cicatricial	2
	Úlceras orais	2
	Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	4
	Lúpus cutâneo agudo	6
Serosite	Derrame pleural ou pericárdico	5
	Pericardite aguda	6
Musculoesquelético	Envolvimento articular	6
Renal	Proteinúria > 0,5 g/24h	4
	Nefrite lúpica classe II ou V	8
	Nefrite lúpica classe III ou IV	10
Domínios e critérios imunológicos		
Anticorpos antifosfolípidos	Anticardiolipina	2
	Antibeta2glicoproteína I	
	Anticoagulante lúpico	
Complemento	C3 ou C4 baixos	3
	C3 e C4 baixos	4
Anticorpos específicos	Anti-dsDNA	6
	Anti-Sm	
Pontuação total		
Classificar como lúpus eritematoso sistêmico se pontuação ≥ 10		

Fonte: Adaptado de Borba Neto *et al*, 2023

**ANEXO C – SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY INDEX 2000
(SLEDAI2K)**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY INDEX 2000 (SLEDAI2K)

Pontuação	Descrição	Definição
8	Convulsão	Início recente. Excluídas causas metabólicas, infecciosas ou drogas
8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido a grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e drogas
8	Síndrome cerebral orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio ambiente em pelo menos dois dos seguintes parâmetros: distúrbio da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna ou atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir infecções, causas metabólicas ou drogas
8	Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citoides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coróide, neurite óptica. Excluir hipertensão, infecção e drogas
8	Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora de nervos cranianos
8	Cefaleia lúpica	Cefaleia intensa e persistente, pode ser do tipo enxaqueca, mas tem que ser refrataria ao uso de analgésicos narcóticos
8	Acidente vascular cerebral	Novo acidente vascular cerebral. Excluir aterosclerose
8	Vasculite	Úlceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite
4	Artrite	Mais de duas articulações com dor, edema ou derrame articular
4	Miosite	Fraqueza/dor muscular proximal associada ao aumento de CK-T/aldolase ou ENMG ou biópsia muscular compatível com miosite
4	Cilindrúria	Granular ou hemática
4	Hematúria	> 5 hemácias/cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa
4	Leucocitúria	> 5 leucócitos/cp. Excluir infecção
4	Proteinúria	> 0,5 g/24 h
2	Erupção cutânea (Rash)	Erupção cutânea (Rash) com sinais de inflamação
2	Alopecia	Queda de cabelo anormal difusa ou localizada
2	Úlcera mucosa	Úlceras orais ou nasofaríngeas
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural
2	Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos um dos seguintes distúrbios: derrame, atrito ou alterações no ECG ou no ECO
2	Complemento baixo	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite de normalidade do laboratório
2	Anti-DNA	Anti-DNA acima do valor normal do exame
1	Febre	> 38°C. Excluir infecção
1	Plaquetopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ . Excluir drogas
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir drogas

Fonte: Adaptado de Farias, Reis-Neto, Araujo, 2022.

**ANEXO D – CLASSIFICAÇÃO DA GLOMERULONEFRITE DO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO SEGUNDO A INTERNATIONAL SOCIETY OF
NEPHROLOGY/RENAL PATHOLOGY SOCIETY (2023)**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CLASSIFICAÇÃO DA GLOMERULONEFRITE DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO SEGUNDO A INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY/RENAL
PATHOLOGY SOCIETY (2023)

Classe I	Nefrite lúpica mesangial mínima	Glomérulos normais à microscopia óptica. Depósitos imunes mesangiais à imunofluorescência.
Classe II	Nefrite lúpica mesangial proliferativa	Hipercelularidade puramente mesangial em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial à microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais. Pode haver alguns depósitos subepiteliais ou subendoteliais isolados, visíveis à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, porém não à microscopia óptica.
Classe III	Nefrite lúpica focal	Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar; focal, segmentar ou global; ativa ou inativa, envolvendo menos de 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais.
Classe IV	Nefrite lúpica difusa	Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar; difusa, segmentar ou global; ativa ou inativa, envolvendo $\geq 50\%$ de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais.
Classe V	Nefrite lúpica membranosa	Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à microscopia óptica e à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação às classes III ou IV e pode evidenciar esclerose.
Classe VI	Nefrite lúpica com esclerose avançada	Mais de 90% dos glomérulos globalmente esclerosados, sem atividade residual.

Fonte: Adaptado de Borba Neto *et al*, 2023

ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

O(A) sr(a). está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa: AVALIAÇÃO DO TREM-1 SOLÚVEL SÉRICO COMO MARCADOR DE ATIVIDADE DE DOENÇA NA NEFRITE LÚPICA, que está sendo desenvolvido por Bárbara Seabra Carneiro, médica reumatologista do HUGV, sob orientação do prof. Dr. Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes.

O objetivo deste projeto é avaliar a proteína TREM-1 como marcador de atividade de doença na nefrite lúpica, comparando pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em atividade renal e pacientes com doença controlada, além de correlacionar o tratamento da doença com os valores encontrados deste possível marcador. O(A) sr(a). está sendo convidado(a) porque tem diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e encontra-se em acompanhamento neste ambulatório.

Caso aceite, a sua participação consiste no consentimento autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização da sua amostra de sangue e do seu material genético, além da autorização da revisão de seu prontuário para obtenção de dados clínicos e laboratoriais referentes às consultas nos últimos 6 meses. Sua amostra de sangue será utilizada para quantificação de sTREM-1 sérico, sendo usada somente para este fim.

As amostras de sangue e dados genéticos ficarão armazenados e serão processados no Laboratório de Imunologia e Doenças infecciosas do Programa de pós-graduação em Imunologia básica e aplicada da UFAM, em Manaus/AM, sob responsabilidade do orientador deste projeto, até a apresentação e publicação dos dados desta pesquisa (março de 2025). Após este prazo o material será destruído e a coleção de amostras, conhecido como biorrepositório, será encerrada. O(A) senhor (a) será informado se a sua amostra de sangue for perdida ou destruída antes do fim desta pesquisa.

Caso uma nova pesquisa venha a ser realizada com o material armazenado, será novamente submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e solicitado o seu consentimento para o uso de sua amostra. Seu nome, assim como os dados fornecidos, serão mantidos em sigilo absoluto. Solicitamos ainda sua permissão para divulgação dos resultados da pesquisa em eventos científicos nacionais e internacionais.

O(A) sr(a). tem plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma para o tratamento que recebe no serviço de reumatologia do Ambulatório Araújo Lima da Universidade Federal do Amazonas. A qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, o(a) sr(a). também pode retirar o consentimento de guarda e utilização de sua amostra de sangue e dados genéticos armazenados, valendo a desistência a partir da

data da comunicação da decisão e formalização desta por escrito e com assinatura, cabendo aos pesquisadores a devolução das amostras de sangue ao sr(a) ou seu representante legal.

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos aos participantes. O presente projeto tem possíveis riscos relacionados à coleta da amostra de sangue, dentre eles dor no local, hematoma, mal estar, etc. A fim de diminuir este risco a coleta será realizada por profissional experiente. Há também possibilidade de exposição da sua identidade, com perda do anonimato. No entanto, para evitar isso o seu nome não será inserido no formulário de pesquisa e o banco de dados será protegido por senha que somente os pesquisadores terão acesso.

Como a maior parte dos dados serão coletados diretamente dos prontuários, não haverá prejuízo no seu seguimento ambulatorial, visto que as datas das consultas permanecerão as mesmas e não serão solicitadas visitas adicionais ao ambulatório. Devido a isso não serão concedidos benefícios materiais ou financeiros. Contudo, com os resultados desta pesquisa, visamos identificar um possível novo marcador de atividade renal do lúpus eritematoso sistêmico, permitindo iniciar o tratamento mais precocemente e acarretando melhores desfechos da doença.

O(a) sr(a). terá acesso garantido aos resultados relacionados a esta pesquisa, tanto de forma individual quanto coletiva. Terá ainda a opção de tomar ou não conhecimento destas informações. Se tiver interesse, poderá receber uma cópia destes resultados. O(a) sr(a). dispõe do tempo que julgar necessário para que possa refletir sobre sua participação, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-lo(a) na tomada de decisão livre e esclarecida.

Caso o sr(a). venha a apresentar despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento. Será fornecida alimentação (almoço ou lanche), se precisar permanecer por mais tempo no ambulatório devido à pesquisa, e valor da passagem do transporte de ida e volta em dinheiro caso tenha que comparecer ao ambulatório em data diferente da consulta.

Estão assegurados ao sr(a). o direito a pedir indenizações e a cobertura material para reparação a dano causado pela pesquisa. Garantimos ao sr(a). a manutenção do sigilo e da privacidade de sua participação e de seus dados durante todas as fases da pesquisa e posteriormente na divulgação científica.

O(A) sr(a). pode entrar em contato com a pesquisadora responsável Bárbara Seabra Carneiro para informação adicional no endereço Rua Afonso Pena, 691, 1º andar, Centro, Manaus/Amazonas. CEP: 69020-160, pelo telefone (92) 3305-4795 ou pelo e-mail barbara_seabra@hotmail.com.

O(A) sr(a). também pode entrar em contato com o Comitê de Ética do Hospital Universitário Getúlio Vargas (CEP/UFAM) e com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), quando pertinente. O CEP/UFAM fica na Rua Tomás de Vila Nova, nº 4, Praça 14 de Janeiro, Manaus, Amazonas, Fone: (92) 3305-1181, ramal 2004, e-mail cep.ufam@gmail.com.

O Comitê de Ética em Pesquisa é um colegiado multidisciplinar e independente que recebe e avalia projetos de pesquisa envolvendo seres humanos e animais de acordo com as diretrizes e normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde. Foi criado para defender os interesses dos sujeitos em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos e científicos.

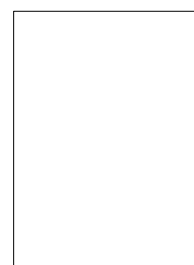
Este documento (TCLE) será elaborado em duas vias, que serão rubricadas em todas as suas páginas, exceto a com as assinaturas, e assinadas ao seu término pelo(a) sr(a)., ou por seu representante legal, e pelo pesquisador responsável, ficando uma via com cada um.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Li e concordo em participar da pesquisa, autorizando o uso do meu prontuário, bem como a coleta, armazenamento e utilização da minha amostra de sangue e material genético para fins específicos deste projeto de pesquisa.

Manaus, AM, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante



Impressão
dactiloscópica

Assinatura do pesquisador Responsável

ANEXO F – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD

Nós, pesquisadores abaixo relacionados envolvidos no projeto de pesquisa “AVALIAÇÃO DO TREM-1 SOLÚVEL SÉRICO COMO MARCADOR DE ATIVIDADE DE DOENÇA NA NEFRITE LÚPICA”, assinaremos esse TCUD para a salvaguarda dos direitos dos participantes da pesquisa.

As informações necessárias ao estudo estão contidas no prontuário dos pacientes cadastrados com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, nos arquivos do Ambulatório Araújo Lima do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), e se referem às características clínicas e laboratoriais de sua doença nos últimos 6 meses de acompanhamento que serão coletados no período de novembro/2023 a setembro/2024.

Teremos o compromisso em manter a confidencialidade sobre os dados coletados, como estabelecido na Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, e, ao publicar os resultados da pesquisa, manteremos o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados.

Nos comprometemos a codificar os dados de identificação do participante ao coletar os dados para nosso instrumento de coleta de dados, para aumentar a confidencialidade e assegurar o anonimato do participante.

Declaramos, ainda, estar cientes de que é nossa responsabilidade a integridade das informações e a privacidade dos participantes da pesquisa. Também nos comprometemos que os dados coletados não serão repassados a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa abaixo relacionada.

Estamos cientes do direito do participante da pesquisa a solicitar indenização por dano causado pela pesquisa (por exemplo, a perda do anonimato) nos termos da Resolução CNS nº. 466, de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406, de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Teremos compromisso ainda com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos na pesquisa citada acima aqui, e que somente serão coletadas após a aprovação do protocolo de pesquisa no Sistema CEP/CONEP.

Manaus,

Pesquisador	CPF	Assinatura
Bárbara Seabra Carneiro	910.307.902-30	
Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes	417.793.202-72	

ANEXO G – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO							
Código do paciente:			Idade:			Procedência:	
Sexo:			Ano do diagnóstico:			Data de coleta:	
FAN:		CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO EULAR/ACR 2019					Pontos:
(2)	Febre	(2)	Delirium	(8)	Biópsia renal II ou V	(2)	Alopecia
(3)	Leucopenia	(3)	Psicose	(10)	Biópsia renal III ou IV	(2)	Úlcera oral
(4)	Trombocitopenia	(5)	Convulsão	(5)	Derrame pleural/pericárdico	(4)	Lúpus cutâneo subagudo/discoide
(4)	Anemia hemolítica	(4)	Proteinúria >0,5g/24h	(6)	Pericardite	(6)	Lúpus cutâneo agudo
(6)	Artrite	(3)	C3 ou c4	(4)	C3 e C4	(2)	Anticoagulante lúpico
(6)	Anti-dsDNA	(6)	AntiSm	(2)	Antibeta2glicoproteína I	(2)	Anticardiolipina
COMPROMETIMENTO RENAL ()				DOENÇA CONTROLADA ()			
()	Hematúria	()	C3 baixo	()	Hipertensão arterial	()	Proteinúria
()	Cilindrúria	()	C4 baixo	()	Dislipidemia	()	Creatinina alterada
()	Leucocitúria	()	AntiDNA reagente	()	Hipoalbuminemia	()	Edema de membros inferiores
BIÓPSIA RENAL () Não realizada							
Data:		Classe:		Atividade:		Cronicidade:	
IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS PREVIAMENTE							
()	Ciclofosfamida	()	Micofenolato de mofetila/sódio	()	Azatioprina		
()	Metotrexato	()	Rituximabe	()	Tacrolimus/ciclosporina		
NA DATA DA COLETA				Proteína TREM-1 sérica:			
SLEDAI:		() Até 3 () 4 até 11 () Maior ou igual 12 () Não definido					
Manifestações:		() mucocutânea () articular () hematológica () neurológica () serosite					
Medicações em uso:		() prednisona – dose: () antimalárico () IECA () BRA					
		() ciclofosfamida () micofenolato () azatioprina () rituximabe () tacrolimus/ciclosporina					
Proteinúria de 24 horas:				Relação proteína/creatinina:			
Urinalise: () hematúria () cilindrúria () leucocitúria () proteinúria				Hipertensão arterial: () sim () não			
Complemento baixo: () sim () não				Anti-DNA nativo reagente: () sim () não			
Creatinina sérica:				Hipoalbuminemia: () sim () não			

Fonte: Elaborado pela própria autora

ANEXO H – INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE ELISA DE STREM-1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE ELISA DE STREM-1

invitrogen

PRODUCT INFORMATION SHEET

Human TREM-1 ELISA Kit

Catalog Number EHTREM1 (96 tests), EHTREM1X10 (10 x 96 tests)

Rev. 7

Product description

The Human TREM-1 ELISA Kit is a solid-phase sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) designed to detect and quantify the level of human TREM-1 in serum, plasma, and cell culture media.

Contents and storage

Upon receipt, store at 2-8°C for 6 months or -20°C for 1 year.

Components	Cat. No. EHTREM1 (96 tests)	Cat. No. EHTREM1X10 (10 x 96 tests)
Human TREM-1 Antibody Coated wells, 96-well plate	1 plate	10 plates
Human TREM-1 Biotin Conjugate	2 vials	20 vials
Human TREM-1 Standard, recombinant human TREM-1	2 vials	20 vials
Wash Buffer Concentrate (20X)	25 mL	12 x 25 mL
Assay Diluent A (contains 0.09% sodium azide)	30 mL	10 x 30 mL
Assay Diluent B (5X)	15 mL	10 x 15 mL
Streptavidin-HRP (500X)	0.2 mL	10 x 0.2 mL
TMB Substrate	12 mL	10 x 12 mL
Stop Solution	8 mL	10 x 8 mL
Adhesive Plate Covers	2	20



CAUTION! This kit contains materials with small quantities of sodium azide. Sodium azide reacts with lead and copper plumbing to form explosive metal azides. Upon disposal, flush drains with a large volume of water to prevent azide accumulation. Avoid ingestion and contact with eyes, skin and mucous membranes. In case of contact, rinse affected area with plenty of water. Observe all federal, state and local regulations for disposal.

Materials required but not supplied

- Distilled or deionized water
- Microtiter plate reader with software capable of measuring at 450 nm
- Plate washer-automated or manual (manifold dispenser)
- Calibrated adjustable precision pipettes and glass or plastic tubes for diluting solutions

Procedural guidelines

- Review the **Procedural guidelines** and **Plate washing directions** in the *ELISA Technical Guide* at thermofisher.com for details prior to starting the procedure.
- Reagents are lot-specific. Do not mix or interchange different reagent lots from various kit lots.

Prepare 1X Wash Buffer

1. Allow Wash Buffer Concentrate (20X) to reach room temperature and mix to redissolve any precipitated salts.
2. Dilute 20 mL of the Wash Buffer Concentrate into 380 mL of deionized or distilled water. Label as 1X Wash Buffer.
3. Store the concentrate and 1X Wash Buffer in the refrigerator. Use the diluted buffer within one month.

Prepare diluent

- Assay Diluent B should be diluted 5-fold with deionized or distilled water before use.

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Disponível em: <https://www.thermofisher.com/elisa/product/TREM1-Human-ELISA-Kit/EHTREM1>

ANEXO I – CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

ITEM	DESCRIÇÃO	Fevereiro/23 a Julho/23	Agosto/23 a Fevereiro/24	Março/24 a Setembro/24	Outubro/24 a Março/25
1	Revisão Bibliográfica				
2	Submissão ao CEP				
3	Recrutamento de pacientes ¹				
4	Coleta e armazenamento de amostras de sangue ¹				
5	Coleta de dados do prontuário ¹				
6	Análise Estatística				
7	Apresentação e publicação dos dados				

¹O recrutamento dos pacientes somente ocorrerá após a aprovação do protocolo no Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO J – PLANILHA DE ORÇAMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PLANILHA DE ORÇAMENTO

Descrição	Unidade	Quantidade	Custo unitário	Total
Papel A4	Resma	4	R\$ 25,00	R\$ 100,00
Caneta	Unidade	20	R\$ 3,00	R\$ 60,00
Pastas	Unidade	4	R\$ 4,00	R\$ 16,00
Impressões	Unidade	300	R\$ 1,00	R\$ 300,00
Fotocópias	Unidade	500	R\$ 0,25	R\$ 125,00
Grampeador	Unidade	2	R\$ 13,50	R\$ 26,00
Grampos	Caixa	3	R\$ 9,00	R\$ 36,00
Luva de procedimento	Caixa	5	R\$ 18,00	R\$ 90,00
Gorro descartável	Unidade	100	R\$ 10,50	R\$ 10,50
Avental descartável	Unidade	30	R\$ 21,00	R\$ 63,00
Máscara descartável	Caixa	5	R\$15,00	R\$ 75,00
Escalpe descartável	Unidade	300	R\$ 55,00	R\$ 165,00
Tubo de coleta	Unidade	300	R\$ 65,00	R\$ 195,00
Total				R\$ 1261,50

*Os kits de ELISA e materiais para processamento da amostra foram adquiridos para projeto anterior do orientador e não foram incluídos no orçamento deste projeto por este motivo.