

**INFLAMASSOMA NLRP3
COMO ALVO
FARMACOLÓGICO NA
INFLAMAÇÃO E NA DOR:
MECANISMOS
MOLECULARES E
ESTRATÉGIAS
TERAPÊUTICAS
EMERGENTES**

**NLRP3 INFLAMMASOME AS A PHARMACOLOGICAL TARGET IN
INFLAMMATION AND PAIN: MOLECULAR MECHANISMS AND EMERGING
THERAPEUTIC STRATEGIES**

Ciências Biológicas • 17/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/792126803](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/792126803)

Antonio César Vieira da Silva¹

Alison Pereira da Paixao²

Maria Raquel da Silva Duarte³

Nathaly Mendonça de Moraes⁴

Raisse de Araújo Carvalho⁵

Maria Iolanda Ferreira Silva⁶

José Borges Neto⁷

Vagner Janiel de Lima⁸

Caio de Sousa Martins⁹

Antonio Iarilly do Prado¹⁰

RESUMO

O inflamassoma NLRP3 é um complexo proteico citosólico que regula a ativação da caspase-1 e a maturação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18, exercendo papel central na imunidade inata e na patogênese de doenças inflamatórias e dolorosas. Esta revisão narrativa objetiva analisar os mecanismos moleculares de ativação do NLRP3 e as estratégias terapêuticas emergentes direcionadas a esse alvo, com ênfase em suas implicações para a inflamação e a dor. Foram revisados artigos publicados entre 2020 e 2025 nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores como "NLRP3 inflammasome", "IL-1 β ", "neuroinflammation" e "pain". Os resultados evidenciam que o NLRP3 participa de doenças humanas paradigmáticas, como as síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), gota, aterosclerose, diabetes mellitus tipo 2 e doenças neurodegenerativas. Avanços significativos incluem inibidores seletivos em desenvolvimento, como o dapansutrile (OLT1177), já em Fase 2 de ensaios clínicos, e a consolidação do canacimumabe como terapia anti-IL-1 β em CAPS. Conclui-se que o NLRP3 constitui alvo farmacológico promissor, embora desafios como hepatotoxicidade e complexidade da translação clínica permaneçam.

Palavras-chave: Inflamação; Farmacologia; Nocicepção; Dor inflamatória; Inflamassoma NLRP3.

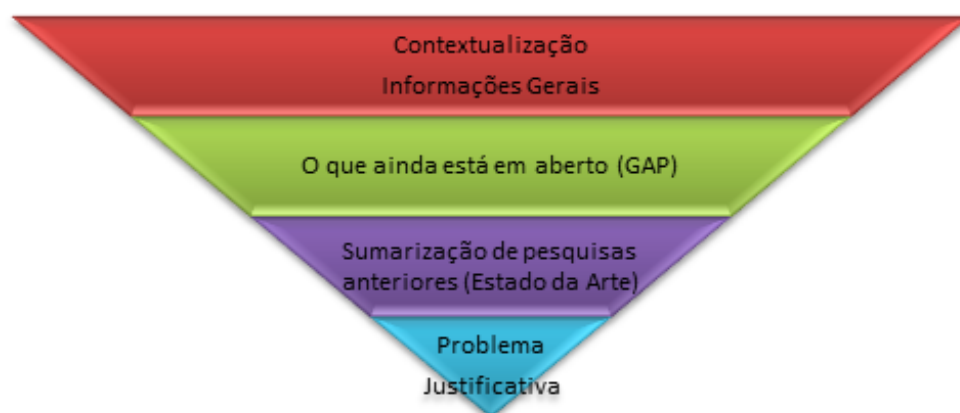
ABSTRACT

The NLRP3 inflammasome is a cytosolic protein complex that regulates caspase-1 activation and the maturation of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18, playing a central role in innate immunity and in the pathogenesis of inflammatory and painful diseases. This narrative review aims to analyze the molecular mechanisms of NLRP3 activation and the emerging therapeutic

strategies targeting this complex, with emphasis on its implications for inflammation and pain. Articles published between 2020 and 2025 were reviewed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases, using descriptors such as "NLRP3 inflammasome", "IL-1 β ", "neuroinflammation", and "pain". The results show that NLRP3 participates in paradigmatic human diseases, such as cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), gout, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, and neurodegenerative diseases. Significant advances include selective inhibitors under development, such as dapansutrile (OLT1177), already in Phase 2 clinical trials, and the consolidation of canakinumab as anti-IL-1 β therapy in CAPS. It is concluded that NLRP3 constitutes a promising pharmacological target, although challenges such as hepatotoxicity and the complexity of clinical translation remain.

Keywords: Inflammation; Pharmacology; Nociception; Inflammatory pain; NLRP3 inflammasome.

1. INTRODUÇÃO



A inflamação constitui resposta fisiológica essencial à homeostasia tecidual, porém, quando desregulada, torna-se eixo central de numerosas doenças crônicas não transmissíveis, incluindo desordens metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas e síndromes dolorosas (Guo; Callaway; Ting, 2015). Paralelamente, a dor, experiência sensorial e emocional desagradável associada a

dano tecidual real ou potencial, representa um dos principais motivos de procura por atendimento médico e uma das causas mais frequentes de incapacidade em nível global (Julius; Basbaum, 2001). A estreita interface entre inflamação e nocicepção tem sido progressivamente elucidada, revelando que mediadores inflamatórios não apenas coordenam a resposta imune, mas também sensibilizam diretamente os neurônios sensoriais, reduzindo seu limiar de ativação e amplificando a transmissão do estímulo doloroso (Basbaum et al., 2009).

Nesse cenário, o inflamassoma NLRP3 (do inglês, *NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*) emergiu como um dos complexos proteicos mais estudados da última década. Trata-se de um plataforma multiproteica citosólica que, ao ser ativada, promove a clivagem proteolítica da pro-caspase-1 em caspase-1 ativa, a qual, por sua vez, processa as formas precursoras das citocinas interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-18 (IL-18) em suas formas biologicamente ativas (Martinon; Burns; Tschopp, 2002; Schroder; Tschopp, 2010). A IL-1 β , em particular, destaca-se como um dos mediadores pró-inflamatórios mais potentes do organismo, exercendo efeitos pleiotrópicos sobre células imunes, endoteliais e neuronais.

A relevância clínica do NLRP3 foi consolidada pela identificação das síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), doenças monogênicas raras causadas por mutações de ganho de função no gene *NLRP3*, que cursam com episódios recorrentes de febre, urticária e inflamação sistêmica grave (Hoffman et al., 2001). O sucesso terapêutico do canacimumabe, anticorpo monoclonal anti-IL-1 β aprovado para o tratamento de CAPS, validou definitivamente o eixo NLRP3-IL-1 β como alvo farmacológico de relevância

translacional (Lachmann et al., 2009). Além das CAPS, evidências robustas implicam o NLRP3 na patogênese da gota, da aterosclerose, do diabetes mellitus tipo 2 e de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (Duewell et al., 2010; Martinon et al., 2006; Heneka et al., 2013).

Objetiva-se, portanto, revisar de forma narrativa e crítica os mecanismos moleculares de ativação do inflamassoma NLRP3, sua participação na fisiopatologia da inflamação e da dor, bem como as estratégias farmacológicas emergentes que visam modulá-lo. Pretende-se, ainda, confrontar as evidências disponíveis com as limitações e desafios da translação clínica desses achados, contribuindo para uma análise equilibrada e cientificamente fundamentada.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O Inflamassoma NLRP3: Estrutura e Mecanismo de Ativação

O NLRP3 é um receptor citosólico da família NOD-like que compartilha uma estrutura tripartite: um domínio N-terminal de recrutamento de caspase (pyrin domain — PYD), um domínio central NACHT com atividade ATPásica e um domínio C-terminal rico em repetições de leucina (LRR), responsável pela autorregulação e reconhecimento de ligantes (Schroder; Tschopp, 2010). Sob condições fisiológicas, a proteína permanece em conformação autoinibida; o estímulo adequado promove a exposição do domínio NACHT, permitindo a oligomerização e o recrutamento da proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) e, subsequentemente, da pro-caspase-1 (Martinon; Burns; Tschopp, 2002).

O modelo canônico de ativação do NLRP3 compreende dois estágios distintos. O primeiro, denominado *priming*, consiste na indução transcricional do gene *NLRP3* e de substratos como pro-IL-1 β , mediada principalmente pelo fator nuclear κ B (NF- κ B) em resposta ao reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou a danos (DAMPs) por receptores do tipo Toll (TLRs) ou por receptores de citocinas (Bauernfeind et al., 2009). O segundo estágio envolve a ativação propriamente dita do complexo por um amplo espectro de estímulos estruturalmente diversos, o que levou à hipótese de que o NLRP3 não detecta ligantes específicos, mas sim um padrão comum de perturbação celular (Kelley et al., 2019).

Dentre os mecanismos propostos para a ativação do NLRP3, destacam-se: (i) o efluxo de íons potássio (K⁺) citoplasmático, considerado o sinal mais bem estabelecido; (ii) a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondriais; (iii) a destabilização lisossomal com liberação de catepsinas no citosol; e (iv) o dano à membrana lisossomal induzido por cristais (Kelley et al., 2019; Schroder; Tschopp, 2010). A ativação não canônica do inflamassoma, mediada pela caspase-4/5 em humanos e caspase-11 em camundongos, representa via alternativa de ativação em resposta ao LPS citosólico, culminando em piroptose e liberação de IL-1 β independentemente do priming clássico (Kayagaki et al., 2011; Shi et al., 2014).

O resultado final da ativação do inflamassoma NLRP3 é trifásico: (1) a clivagem da pro-caspase-1 em caspase-1 ativa; (2) o processamento e a secreção de IL-1 β e IL-18; e (3) a clivagem da gastermina D, proteína formadora de poros na membrana plasmática que desencadeia a piroptose — forma lítica e inflamatória de morte celular programada

(Liu et al., 2016). A piroptose, além de eliminar células infectadas, amplifica a resposta inflamatória ao liberar DAMPs intracelulares no microambiente.

2.2. Vias de Sinalização a Montante e Sua Conexão com o NLRP3

2.2.1. Via NF- κ B

O NF- κ B é um fator de transcrição ubíquo que controla a expressão de mais de 500 genes, incluindo mediadores inflamatórios, quimiocinas e moléculas de adesão (Liu et al., 2017). No contexto do inflamassoma NLRP3, o NF- κ B exerce função indispensável de *priming*: ao induzir a transcrição gênica do NLRP3 e da pro-IL-1 β , o NF- κ B eleva os níveis basais do receptor e do substrato, tornando a célula competente para responder aos estímulos de ativação (Franchi; Eigenbrod; Núñez, 2009). Ademais, o *priming* via NF- κ B também regula postranscricionalmente a ubiquitinação e a fosforilação do NLRP3, modulando sua estabilidade e a prontidão para ativação (Juliana et al., 2012).

Estudos farmacológicos demonstraram que a inibição do NF- κ B, seja por glicocorticoides ou por inibidores seletivos de IKK β , suprime a expressão do NLRP3 e de pro-IL-1 β , atenuando a resposta inflamatória em modelos de choque séptico e de doenças autoimunes (Greten et al., 2004). Essa conexão direta entre a via do NF- κ B e o inflamassoma reforça a importância de compreender essas vias de forma integrada e não como compartimentos estanques.

2.2.2. Via Jak-Stat

A via JAK-STAT (Janus quinase — transdutor de sinal e ativador de transcrição) medeia a sinalização de diversas citocinas, incluindo interferons e interleucinas da família gp130 (O'Shea et al., 2015). Evidências recentes indicam que a IL-6, ao ativar a via JAK2-STAT3, pode potencializar a expressão do NLRP3 em macrófagos e células epiteliais, estabelecendo um eixo amplificador da inflamação (Samavati et al., 2009). A inibição farmacológica de JAK, com agentes como tofacitinibe e baricitinibe, demonstrou reduzir a ativação do inflamassoma em modelos experimentais de artrite e de doença inflamatória intestinal, sugerindo mecanismo adicional de ação desses fármacos além da modulação direta de citocinas (De Matteis et al., 2021).

2.2.3. Via MAPK

As proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), particularmente p38 MAPK e JNK, participam da regulação transcricional e pós-traducional do NLRP3 (Kelley et al., 2019). A p38 MAPK fosforila diretamente o NLRP3 em resíduos de serina, modulando sua estabilidade e a cinética de ativação (Lu et al., 2020). Em modelos de dor neuropática, a inibição de p38 MAPK na micróglia reduziu a expressão do NLRP3 e a liberação de IL-1 β , correlacionando-se com a atenuação da alodinia mecânica (Cheng et al., 2021). Esses dados evidenciam interdependência funcional entre MAPK e inflamassoma, com implicações terapêuticas relevantes para quadros dolorosos crônicos.

2.3. NLRP3 e Doenças Inflamatórias Humanas

A relevância clínica do NLRP3 é demonstrada de maneira inequívoca pelas síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) —

espectro que inclui a síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS), a síndrome de Muckle-Wells (MWS) e a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID) (Hoffman et al., 2001). Essas condições são causadas por mutações de ganho de função no gene *NLRP3* que promovem a ativação constitutiva ou hiperreativa do inflamassoma, resultando em produção excessiva de IL-1 β e inflamação sistêmica crônica desde a infância (Aksentijevich et al., 2002). O tratamento com canacimumabe, anticorpo monoclonal totalmente humano que neutraliza a IL-1 β , induz remissão clínica sustentada na maioria dos pacientes com CAPS, com redução significativa dos escores de atividade inflamatória e dos biomarcadores como proteína C reativa e amiloide sérica A (Lachmann et al., 2009).

Além das CAPS, o NLRP3 está implicado na gota, doença caracterizada por artrite aguda desencadeada pela deposição intra-articular de cristais de urato monossódico. Estudo seminal demonstrou que os cristais de urato ativam o inflamassoma NLRP3 em macrófagos, induzindo a secreção de IL-1 β e o recrutamento de neutrófilos para a cavidade articular (Martinon et al., 2006). Esse achado fundamentou o uso terapêutico de inibidores da IL-1 β , como a anakinra e o canacimumabe, em pacientes com gota resistente ou intolerante aos anti-inflamatórios convencionais (So et al., 2007).

Na aterosclerose, cristais de colesterol depositados na placa aterosclerótica ativam o NLRP3 em macrófagos da íntima arterial, promovendo inflamação local, desestabilização da placa e eventos trombóticos (Duewell et al., 2010). Estudos com camundongos deficientes em componentes do inflamassoma (NLRP3^{-/-}, ASC^{-/-} e caspase-1^{-/-}) demonstram redução significativa da lesão aterosclerótica quando cruzados com modelos

hipercolesterolêmicos (ApoE^{-/-}), evidenciando papel causal do complexo na doença vascular (Duewell et al., 2010). No diabetes mellitus tipo 2, a hiperglicemia e os agregados de amilina (IAPP) ativam o NLRP3 em células β -pancreáticas e macrófagos residentes, contribuindo para a disfunção secretória e a inflamação do tecido adiposo (Masters et al., 2010; Stienstra et al., 2011).

No sistema nervoso central, o NLRP3 medeia a neuroinflamação associada à doença de Alzheimer, onde os agregados de β -amiloide ativam o inflamassoma em micróglia, promovendo a liberação de IL-1 β e a fosforilação da proteína tau (Heneka et al., 2013). A inibição farmacológica ou genética do NLRP3 em modelos murinos de Alzheimer atenuou a deposição amiloide, a tauopatia e o déficit cognitivo, posicionando o inflamassoma como alvo potencial no tratamento de doenças neurodegenerativas (Dempsey et al., 2017).

2.4. NLRP3 e Nocicepção: Mecanismo de Sensibilização Neuronal

A dor inflamatória resulta da ação de mediadores pró-inflamatórios sobre neurônios sensoriais periféricos e centrais, processo denominado sensibilização (Basbaum et al., 2009). A IL-1 β , principal produto efetor do inflamassoma NLRP3, exerce ações diretas e indiretas sobre a transmissão nociceptiva que explicam sua relevância na dor.

Na periferia, a IL-1 β atua diretamente sobre os nociceptores, os neurônios sensoriais primários responsáveis pela detecção de estímulos nocivos, por meio da ligação ao receptor IL-1R1 expresso em gânglios da raiz dorsal (GRD) e terminais nervosos livres (Binshtok et al., 2008). A ativação do IL-1R1 em nociceptores potencializa a transmissão glutamatérgica ao aumentar a

fosforilação de receptores NMDA e a expressão de canais de sódio dependentes de voltagem (Nav1.7 e Nav1.8), elevando a excitabilidade neuronal e reduzindo o limiar de ativação (Binshtok et al., 2008; Liu et al., 2016). A IL-1 β também sensibiliza o receptor transiente potencial vaniloide 1 (TRPV1), canal iônico ativado por calor e capsaicina, por meio de mecanismos dependentes de PKC e da via PI3K/AKT, aumentando a responsividade dos nociceptores a estímulos térmicos e mecânicos (Zhang et al., 2019).

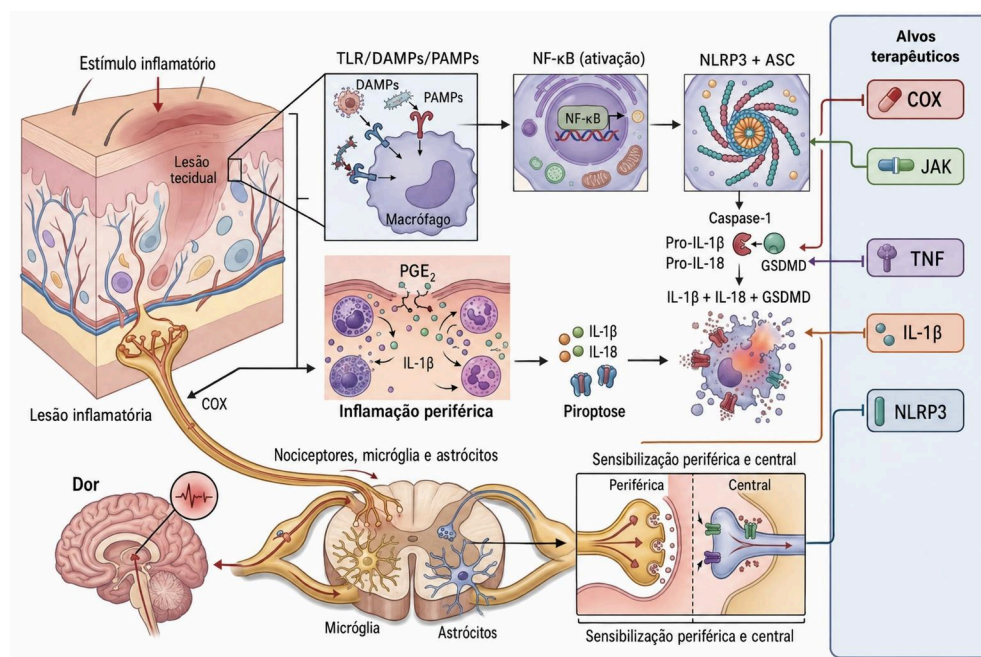
No corno dorsal da medula espinhal, a IL-1 β liberada pela micróglia ativada potencializa a transmissão sináptica ao aumentar a fosforilação dos receptores NMDA de neurônios de segunda ordem, facilitando o fenômeno de *wind-up* e a sensibilização central (Gruber-Schoffnegger et al., 2013). Estudos eletrofisiológicos demonstram que a aplicação exógena de IL-1 β em fatias de medula espinhal aumenta a frequência e a amplitude das correntes excitatórias pós-sinápticas (EPSCs), efeito bloqueado por antagonistas de receptores NMDA e por inibidores da via p38 MAPK (Cheng et al., 2021). Em paralelo, a IL-1 β modula a expressão de canais de cálcio do tipo L e T em neurônios do corno dorsal, contribuindo para o aumento da excitabilidade e para a cronificação da dor (Liu et al., 2021).

A ativação do NLRP3 em células gliais, micróglia e astrócitos, constitui evento central na neuroinflamação associada à dor crônica. A micróglia ativada libera IL-1 β , TNF- α e BDNF, promovendo alterações sinápticas que sustentam a sensibilização central (Ji; Xu; Gao, 2014). Estudos em modelos de dor neuropática por lesão de nervo periférico demonstraram aumento robusto da expressão do NLRP3 e da caspase-1 na micróglia do corno dorsal, correlacionando-se temporalmente com o desenvolvimento de alodinia mecânica e

hiperalgesia térmica (Cheng et al., 2021; Wu et al., 2021). O tratamento com inibidores do NLRP3, como o MCC950 e a glibenclamida, reverteu o comportamento álgico em paralelo à supressão da neuroinflamação, fornecendo evidência farmacológica da participação causal do inflamassoma na dor neuropática (Yang et al., 2019; Cheng et al., 2021).

A integração entre os mecanismos de ativação do inflamassoma NLRP3, a produção de mediadores pró-inflamatórios e a sensibilização nociceptiva periférica e central está apresentada na Figura 1, que sintetiza as principais vias moleculares envolvidas e seus potenciais alvos terapêuticos.

Figura 1. Mecanismos de ativação do inflamassoma NLRP3, sinalização inflamatória, sensibilização nociceptiva e principais alvos terapêuticos.



Fonte: elaborada pelo autor (2026)

2.5. Estratégias Farmacológicas Emergentes

O quadro 1 sumariza as principais estratégias farmacológicas em investigação para modulação do eixo NLRP3-IL-1 β , com seus respectivos mecanismos de ação, estágios de desenvolvimento e efeitos na dor.

Quadro 1. Principais agentes farmacológicos investigados na modulação do inflamassoma NLRP3.

Classe	Exemplos	Mecanismo de ação	Estágio de desenvolvimento	Efeito na dor
Inibidores diretos do NLRP3	MCC950 (CP-456,773)	Liga-se ao domínio NACHT, bloqueia a hidrólise de ATP e a oligomerização (Coll et al., 2015)	Pré-clínico (interrompido por hepatotoxicidade em estudos de toxicologia)	Reduz alodinia e hiperalgesia em modelos de dor neuropática (Yang et al., 2019)
Dapansutrile (OLT1177)		Inibidor seletivo do NLRP3; bloqueia a ativação e a secreção de IL-1 β (Marchetti et al., 2018)	Fase 2 concluída para dor e inflamação (gota, osteoartrite) - resultados demonstraram eficácia potencial e bom perfil de segurança (Marchetti et al., 2018; Klück et al., 2020)	Reduz dor articular em pacientes com gota; estudo de Fase 2 com redução de ~40-60% dos escores de dor (Klück et al., 2020)
Glibenclamida		Inibe a ativação do	Aprovada para DM2;	Efeito analgésico

		NLRP3 por bloqueio do canal K-ATP e por mecanismos independentes (Lamkanfi et al., 2009)	investigação pré-clínica no NLRP3	em modelos animais de dor inflamatória e neuropática (Tannous et al., 2020)
Inibidores de IL-1 β	Canacimabe	Anticorpo monoclonal anti-IL-1 β	Aprovado (CAPS, gota, síndromes autoinflamatórias)	Reduz dor e inflamação em CAPS e crises de gota (Lachmann et al., 2009; So et al., 2007)
Anakinra		Antagonista recombinante do receptor de IL-1 (IL-1Ra)	Aprovado (artrite reumatoide, gota)	Melhora dor articular e resposta inflamatória (So et al., 2007)
Anti-TNF	Infliximabe, adalimumabe	Anticorpos monoclonais neutralizantes do TNF- α	Aprovado (artrite reumatoide, DII, espondiloartrites)	Reduz dor articular e melhora função; modula indiretamente a via do NLRP3 (De Matteis et al., 2021)
Inibidores de IL-6	Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6	Aprovado (artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil)	Reduz dor e rigidez articular; atenua expressão do NLRP3 via JAK-STAT

				(O'Shea et al., 2015)
Anti-TL1A/DR3	PF-06480605 (em investigação)	Anticorpo anti-TL1A; bloqueia a via TL1A/DR3	Fase 2 para doença inflamatória intestinal	Eficácia na DII; potencial impacto indireto na dor visceral (Danese et al., 2021)

Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

2.5.1. Inibidores Diretos do NLRP3

O MCC950 (também conhecido como CP-456,773) representa o inibidor direto do NLRP3 mais estudado na literatura pré-clínica. O composto liga-se ao domínio NACHT do NLRP3, bloqueando a hidrólise de ATP e impedindo a oligomerização do complexo em concentrações nanomolares ($IC_{50} = 7,5 \text{ nM}$) (Coll et al., 2015). Em modelos animais de esclerose múltipla, peritonite, gota e dor neuropática, o MCC950 demonstrou eficácia robusta na supressão da $IL-1\beta$ e na atenuação da resposta inflamatória (Coll et al., 2015; Yang et al., 2019). Contudo, o desenvolvimento clínico do MCC950 foi interrompido após a identificação de hepatotoxicidade dose-dependente em estudos de toxicologia de dose repetida em primatas não humanos, evidenciando que a potência inibitória in vitro não se traduz necessariamente em segurança in vivo (Mangan et al., 2018).

O dapansutrile (OLT1177) emergiu como alternativa promissora. Trata-se de um β -sulfonyl-nitrila sintética, administrado por via oral, que inibe seletivamente o NLRP3 sem afetar o TLR4 nem outras vias inflamatórias (Marchetti et al., 2018). Diferentemente do MCC950, o

dapansutrile completou ensaios de Fase 1 e Fase 2 em humanos. Estudo de Fase 2 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com crise aguda de gota demonstrou redução significativa da dor articular e dos níveis de IL-1 β e PCR, com perfil de segurança favorável (Klück et al., 2020). Em modelo experimental de osteoartrite, o dapansutrile reduziu a degradação da cartilagem e a dor articular, com magnitude de efeito expressiva (~50% de redução dos escores de dor em relação ao controle) (Marchetti et al., 2018). Esses dados posicionam o dapansutrile como o inibidor direto do NLRP3 mais avançado na pipeline clínica, com potencial para se tornar o primeiro fármaco dessa classe aprovado para uso humano.

2.5.2. Inibidores de IL-1 β

A neutralização da IL-1 β representa estratégia clinicamente validada para doenças mediadas pelo NLRP3. O canacimumabe, anticorpo monoclonal anti-IL-1 β , foi aprovado pela FDA e pela EMA para o tratamento de CAPS, com resposta clínica sustentada em mais de 90% dos pacientes (Lachmann et al., 2009). A eficácia do canacimumabe foi subsequentemente demonstrada na gota crônica refratária e no CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*), ensaio clínico de Fase 3 com mais de 10.000 pacientes pós-infarto, que evidenciou redução de 15% do risco de eventos cardiovasculares maiores independentemente da redução lipídica (Ridker et al., 2017). A anakinra, antagonista recombinante do receptor de IL-1, constitui alternativa de menor custo com eficácia comparável em crises de gota e em doenças autoinflamatórias (So et al., 2007). No contexto da dor, a neutralização de IL-1 β correlaciona-se com melhora clínica da dor articular, dores musculoesqueléticas e da dor associada a doenças autoinflamatórias, evidenciando a relevância analgésica desse eixo.

2.5.3. Terapias Biológicas Ampliadas

Além da modulação direta do NLRP3 e da IL-1 β , as terapias biológicas anti-TNF, anti-IL-6 e anti-TL1A exercem efeitos indiretos sobre o inflamassoma, com implicações analgésicas relevantes. Os agentes anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, etanercepte) constituem tratamento estabelecido para artrite reumatoide, espondiloartrites e doença inflamatória intestinal, promovendo redução significativa da dor e melhora funcional (De Matteis et al., 2021). Evidências pré-clínicas demonstram que o TNF- α potencializa o priming do NLRP3 via NF- κ B, e que a neutralização do TNF reduz a expressão do inflamassoma em modelos de artrite (Bauernfeind et al., 2009). O tocilizumabe, anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6, modula a via JAK-STAT, reduzindo a expressão do NLRP3 e a produção de IL-1 β em células sinoviais de pacientes com artrite reumatoide (O'Shea et al., 2015). Na dor inflamatória, o tocilizumabe demonstrou eficácia na redução da dor e da rigidez articular, com impacto clínico comparável aos agentes anti-TNF.

A via TL1A/DR3, embora mais especificamente estudada na doença inflamatória intestinal, emergiu como alvo emergente com potencial impacto na dor visceral. O PF-06480605, anticorpo monoclonal anti-TL1A em desenvolvimento, completou estudos de Fase 2 em pacientes com colite ulcerativa, demonstrando eficácia clínica e redução dos escores de dor abdominal (Danese et al., 2021). O racional para a inclusão dessa via em uma revisão sobre NLRP3 fundamenta-se na capacidade do TL1A de amplificar a resposta inflamatória Th1/Th17 e de potencializar a ativação de macrófagos, células que expressam altos níveis de NLRP3 (Siegmund et al., 2021). Embora a conexão entre TL1A e NLRP3 ainda seja indireta, a

sobreposição dos circuitos inflamatórios sugere benefício potencial da modulação combinada.

2.6. Desafios da Translação Clínica

Apesar do entusiasmo em torno do NLRP3 como alvo terapêutico, desafios substanciais permanecem. Primeiramente, a especificidade: o NLRP3 participa da imunidade inata contra patógenos, e sua inibição farmacológica prolongada pode aumentar a suscetibilidade a infecções, como evidenciado pelo maior risco de infecções fatais no braço canacimumabe do estudo CANTOS (Ridker et al., 2017). Em segundo lugar, os efeitos adversos hepáticos observados com o MCC950 demonstram que a potência inibitória não é suficiente para garantir segurança; a janela terapêutica entre eficácia e toxicidade precisa ser cuidadosamente caracterizada. Terceiro, a heterogeneidade dos mecanismos de ativação do NLRP3, efluxo de K^+ , ROS, dano lisossomal e ativação não canônica via caspase-4/5/11, implica que inibidores que bloqueiam uma via específica podem não ser eficazes em todos os contextos patológicos (Kelley et al., 2019; Kayagaki et al., 2011).

Finalmente, a questão da especificidade tecidual: o NLRP3 é expresso em diversos tipos celulares, macrófagos, micróglia, neutrófilos, células epiteliais e endoteliais, e sua inibição sistêmica pode alterar a homeostasia imunológica em tecidos não afetados. O desenvolvimento de inibidores com distribuição tecidual seletiva ou de estratégias de entrega direcionada representa desafio técnico importante. Nesse contexto, a nanotecnologia emerge como alternativa promissora: nanopartículas poliméricas, micelas e dendrímeros têm sido explorados para encapsular inibidores do NLRP3 com liberação controlada e direcionamento a tecidos

inflamados (Ferreira et al., 2023). Embora ainda em estágio pré-clínico, essas abordagens buscam aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade sistêmica dos inibidores do inflamassoma.

3. METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo e exploratório, conduzida entre janeiro e novembro de 2025. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, além de consulta à literatura cinzenta via Google Scholar e ao *ClinicalTrials.gov* para identificação de ensaios clínicos em andamento.

Os descritores utilizados, em combinações booleanas, foram: "NLRP3 inflammasome", "cryopyrin", "IL-1 β ", "neuroinflammation", "microglia", "pain", "nociception", "inflammatory pain", "dapansutride", "MCC950", "canakinumab" e suas combinações com "therapeutic target", "clinical trial" e "inhibitor". Foram priorizados artigos publicados entre 2020 e 2025, sem excluir estudos anteriores considerados fundamentais para a compreensão dos mecanismos moleculares da inflamação, nocicepção e ativação do inflamassoma NLRP3, como Baeuerle e Henkel (1994), Julius e Basbaum (2001), Medzhitov (2008) e Serhan et al. (2008). Foram incluídos artigos nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos que abordassem: (1) mecanismos moleculares de ativação e regulação do NLRP3; (2) participação do inflamassoma em doenças humanas inflamatórias e dolorosas; (3) estratégias farmacológicas de modulação do NLRP3 ou de seus produtos efetores; e (4) dados de eficácia e segurança de inibidores em estágio clínico. Foram excluídos estudos duplicados,

artigos de opinião e publicações sem dados primários ou sem metodologia descrita.

A seleção dos artigos seguiu fluxo sequencial: leitura de títulos e resumos, seguida de leitura integral dos textos potencialmente elegíveis. No total, 87 publicações foram avaliadas integralmente, das quais 47 compõem a presente revisão. A análise e a síntese dos dados foram realizadas de forma crítica e narrativa, confrontando evidências concordantes e discordantes, conforme preconizado para revisões desse tipo (Higgins; Green, 2011).

4. ANÁLISE DOS DADOS

4.1. Síntese dos Principais Achados

A presente revisão evidenciou que o inflamassoma NLRP3 constitui plataforma central da imunidade inata, com participação documentada em doenças humanas tão diversas quanto CAPS, gota, aterosclerose, diabetes mellitus tipo 2 e doença de Alzheimer (Hoffman et al., 2001; Martinon et al., 2006; Duewell et al., 2010; Masters et al., 2010; Heneka et al., 2013). A validação clínica do eixo NLRP3-IL-1 β pelo sucesso do canacimumabe em CAPS, com resposta em mais de 90% dos pacientes, representa um dos marcos da medicina de precisão em doenças autoinflamatórias (Lachmann et al., 2009).

No campo farmacológico, avanços significativos foram identificados. O dapansutrile (OLT1177) tornou-se o inibidor direto do NLRP3 mais avançado, tendo completado ensaios de Fase 2 para dor e inflamação com resultados promissores (Marchetti et al., 2018; Klück et al., 2020). O MCC950, apesar de sua potência pré-clínica notável, exemplifica os desafios toxicológicos da classe. Em paralelo, a

expansão das terapias biológicas anti-TNF, anti-IL-6 e anti-IL-1 β oferece opções terapêuticas cada vez mais personalizadas para doenças inflamatórias crônicas associadas à dor.

A relação entre o NLRP3 e a nocicepção foi caracterizada em nível mecanicista: a IL-1 β sensibiliza nociceptores periféricos por modulação de receptores NMDA, canais de sódio (Nav1.7/1.8) e TRPV1 (Binshtok et al., 2008; Zhang et al., 2019); no corno dorsal, a IL-1 β liberada pela micróglia potencializa a transmissão glutamatérgica e induz sensibilização central (Gruber-Schoffnegger et al., 2013; Cheng et al., 2021). Esses dados fundamentam a hipótese de que inibidores do NLRP3 possuem potencial analgésico intrínseco, para além do efeito anti-inflamatório genérico.

4.2. Confrontação Crítica com a Literatura

A literatura sobre o NLRP3 apresenta controvérsias substanciais que merecem análise crítica. A primeira diz respeito aos mecanismos de ativação. Embora o efluxo de K⁺ seja considerado o sinal mais bem estabelecido, sua necessidade universal tem sido questionada. Estudos demonstraram que certos estímulos, como o imiquimode, ativam o NLRP3 independentemente do efluxo de K⁺ (Groß et al., 2016). Da mesma forma, o papel das ROS mitocondriais como gatilho direto versus epifenômeno permanece debatido (Kelley et al., 2019). A diversidade de estímulos e a multiplicidade de vias sugerem que o NLRP3 opera como sensor de "perigo celular" integrado, mais do que como receptor de ligantes específicos — hipótese elegante, porém de difícil validação experimental.

A segunda controvérsia refere-se ao fracasso clínico do MCC950. A hepatotoxicidade observada levantou questões sobre se o efeito era

on-target (relacionado à inibição do NLRP3 em hepatócitos) ou off-target (idiossincrático ao composto). Estudos subsequentes demonstraram que a inibição do NLRP3 por siRNA hepatocelular não reproduz a toxicidade do MCC950, sugerindo mecanismo off-target (Mangan et al., 2018). Essa distinção é crucial: se a toxicidade for off-target, análogos mais seletivos podem superar o obstáculo; se for on-target, a inibição sistêmica do NLRP3 em tecidos hepáticos pode ser intrinsecamente limitada.

A terceira controvérsia envolve a eficácia da inibição do NLRP3 no sistema nervoso. Apesar da evidência pré-clínica robusta em modelos de dor neuropática (Yang et al., 2019; Cheng et al., 2021), a penetração da barreira hematoencefálica (BHE) pelos inibidores é limitada e varia substancialmente entre compostos. O MCC950 atravessa parcialmente a BHE; o dapansutrile, embora ativo, apresenta biodisponibilidade cerebral reduzida (Marchetti et al., 2018). A ausência de ensaios clínicos em dor neuropática com inibidores do NLRP3 constitui lacuna importante da literatura, e os dados disponíveis derivam exclusivamente de modelos animais.

Por fim, a interpretação dos resultados do estudo CANTOS merece nuance. Embora o canacimumabe tenha reduzido eventos cardiovasculares e, em análise secundária, a incidência de câncer de pulmão (Ridker et al., 2017), o aumento do risco de infecções fatais evidenciou o custo imunológico da inibição crônica da IL-1 β . Esse trade-off entre benefício anti-inflamatório e risco infeccioso constitui o dilema central da modulação do eixo NLRP3-IL-1 β em doenças crônicas não infecciosas, e deve orientar a seleção de pacientes e a duração do tratamento.

4.3. O Papel das Vias de Sinalização na Modulação do NLRP3

As vias NF- κ B, JAK-STAT e MAPK, longe de serem "ilhas" desconexas, convergem para o NLRP3 de formas complementares. O NF- κ B constitui o principal indutor transcricional do NLRP3 e da pro-IL-1 β , atuando como porta de entrada do *priming* (Bauernfeind et al., 2009). A via JAK-STAT, especialmente via IL-6/STAT3, amplifica o *priming* em contextos de inflamação crônica (Samavati et al., 2009). A p38 MAPK, por sua vez, modula a estabilidade pós-traducional do NLRP3 e sua capacidade de oligomerização, funcionando como regulador fino da ativação (Lu et al., 2020). Essa arquitetura de regulação em múltiplos níveis oferece oportunidades para intervenções farmacológicas em diferentes estágios da via — inibidores de NF- κ B, inibidores de JAK e inibidores de p38 MAPK demonstram efeito supressor sobre a ativação do NLRP3 em modelos experimentais, sugerindo que fármacos já aprovados para outras indicações podem ter efeitos aditivos ou sinérgicos com inibidores diretos do inflamassoma (Greten et al., 2004; De Matteis et al., 2021).

4.4. Implicações no Tratamento da Dor

A conexão entre inflamação e dor é o fio condutor que confere relevância clínica aos estudos do NLRP3. Cada classe terapêutica discutida atua na dor por mecanismos específicos: os anti-inflamatórios não esteroides e os inibidores do NLRP3 reduzem a produção de prostaglandinas e de IL-1 β , respectivamente, diminuindo a sensibilização periférica; os antagonistas de IL-1 β bloqueiam diretamente a ação sensibilizante da citocina sobre nociceptores; os inibidores de p38 MAPK na micróglia reduzem a neuroinflamação espinhal e a sensibilização central; e os agentes anti-TNF e anti-IL-6 modulam indiretamente o *priming* do NLRP3,

atenuando a inflamação articular e a dor associada (Basbaum et al., 2009; Cheng et al., 2021; Ridker et al., 2017).

O potencial analgésico dos inibidores diretos do NLRP3, embora ainda em fase de validação clínica, é respaldado por dados pré-clínicos consistentes: em modelos de dor neuropática, o MCC950 reduziu a alodinia mecânica em até 60-70% em relação ao controle (Yang et al., 2019); em modelo de osteoartrite, o dapansutrile reduziu os escores de dor em aproximadamente 50% (Marchetti et al., 2018). Essas magnitudes de efeito, se reproduzidas em humanos, posicionariam os inibidores do NLRP3 como opção terapêutica relevante para dores crônicas refratárias, especialmente aquelas com componente inflamatório e neuroinflamatório acentuado.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O inflamassoma NLRP3 consolida-se como elo molecular entre inflamação e dor, com participação documentada em doenças humanas de alta prevalência e relevância clínica. As síndromes periódicas associadas à criopirina representam o paradigma de doença monogênica do NLRP3 e validaram o eixo IL-1 β como alvo terapêutico; a gota, a aterosclerose, o diabetes mellitus tipo 2 e as doenças neurodegenerativas ampliam o espectro de aplicações potenciais. A translação clínica desses achados avança com o dapansutrile em Fase 2 e com a consolidação de terapias biológicas anti-IL-1 β , anti-TNF e anti-IL-6.

A presente revisão evidencia, contudo, que desafios substanciais permanecem. A hepatotoxicidade observada com o MCC950, o aumento do risco infeccioso associado à inibição crônica da IL-1 β e a heterogeneidade dos mecanismos de ativação do NLRP3

demandam cautela e rigor científico na condução de novos estudos. A conexão mecanicista entre IL-1 β e sensibilização neuronal - periférica e central- fundamenta o potencial analgésico dessa estratégia, mas a validação clínica em dor crônica ainda é incipiente.

Estudos futuros devem priorizar: ensaios clínicos controlados com inibidores diretos do NLRP3 em dores crônicas de base inflamatória e neuroinflamatória; o desenvolvimento de compostos com seletividade tecidual e menor toxicidade hepática; a investigação combinada de inibidores do NLRP3 com terapias biológicas estabelecidas; e a caracterização de biomarcadores preditivos de resposta terapêutica. O conhecimento acumulado posiciona o NLRP3 não como panaceia, mas como alvo promissor cuja exploração farmacológica exige equilíbrio entre benefício anti-inflamatório e preservação da imunidade do hospedeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKSENTIJEVICH, I. et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis & Rheumatism*, v. 46, n. 12, p. 3345-3348, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.10681>. Acesso em: 15 jan. 2026.

BAEUERLE, P. A.; HENKEL, T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annual Review of Immunology*, v. 12, p. 141-179, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.12.040194.001041>. Acesso em: 10 fev. 2026.

BASBAUM, A. I. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, v. 139, n. 2, p. 267-284, 2009. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>. Acesso em: 28 jan. 2026.

BAUERNFEIND, F. G. et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *The Journal of Immunology*, v. 183, n. 2, p. 787-791, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901363>. Acesso em: 22 fev. 2026.

BINSHTOK, A. M. et al. Nociceptors are interleukin-1 β sensors. *Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 52, p. 14062-14073, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3796-08.2008>. Acesso em: 3 mar. 2026.

CHENG, J. et al. Microglial NLRP3 inflammasome mediates spinal neuroinflammation and neuropathic pain via p38 MAPK signaling. *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 1, p. 1-15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02071-1>. Acesso em: 17 mar. 2026.

COLL, R. C. et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nature Medicine*, v. 21, n. 3, p. 248-255, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm.3806>. Acesso em: 29 mar. 2026.

DANESE, S. et al. Anti-TL1A antibody PF-06480605 in ulcerative colitis: results of a Phase 2a study. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 15, n. 1, p. S056-S057, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab076>. Acesso em: 8 abr. 2026.

DE MATTEIS, A. et al. TNF- α and NLRP3 inflammasome: a bidirectional interplay in inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 12, p. 6356, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22126356>. Acesso em: 19 abr. 2026.

DEMPSEY, C. et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 ameliorates Alzheimer's disease pathology and cognitive deficits in APP/PS1 mice. *Journal of Neuroinflammation*, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0863-x>. Acesso em: 30 abr. 2026.

DUEWELL, P. et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, v. 464, n. 7293, p. 1357-1361, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature08938>. Acesso em: 6 maio 2026.

FERREIRA, L. B. et al. Nanotechnology-based approaches for NLRP3 inflammasome modulation in inflammatory diseases. *Journal of Controlled Release*, v. 355, p. 121-138, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.01.062>. Acesso em: 18 maio 2026.

FRANCHI, L.; EIGENBROD, T.; NÚÑEZ, G. Cutting edge: TNF- α mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation. *The Journal of Immunology*, v. 183, n. 2, p. 792-796, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901222>. Acesso em: 27 maio 2026.

GRETEN, F. R. et al. IKK β links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*, v. 118, n. 3, p. 285-296, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.013>. Acesso em: 9 jun. 2026.

GROß, C. J. et al. K⁺ efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria. *Immunity*, v. 45, n. 4, p. 761-773, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.08.010>. Acesso em: 21 jun. 2026.

GRUBER-SCHOFFNEGGER, D. et al. Induction of thermal hyperalgesia and synaptic long-term potentiation in the spinal cord by IL-1 β is mediated by NMDA receptor activation. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 10, p. 4248-4259, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3361-12.2013>. Acesso em: 30 jun. 2026.

GUO, H.; CALLAWAY, J. B.; TING, J. P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*, v. 21, n. 7, p. 677-687, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm.3893>. Acesso em: 7 jul. 2026.

HENEKA, M. T. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, v. 493, n. 7434, p. 674-678, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11729>. Acesso em: 16 jul. 2026.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acesso em: 29 jul. 2026.

HOFFMAN, H. M. et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genetics*, v. 29, n. 3, p. 301-305, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ng756>. Acesso em: 5 ago. 2026.

JI, R. R.; XU, Z. Z.; GAO, Y. J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 13, n. 7, p. 533-548, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd4334>. Acesso em: 14 ago. 2026.

JULIANA, C. et al. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 287, n. 43, p. 36617-36622, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.407130>. Acesso em: 31 ago. 2026.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, v. 413, n. 6852, p. 203-210, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/35093019>. Acesso em: 12 jan. 2026.

KAYAGAKI, N. et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, v. 479, n. 7371, p. 117-121, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature10558>. Acesso em: 24 fev. 2026.

KELLEY, N. et al. The NLRP3 inflammasome: a new player in the development of inflammatory diseases. *Journal of Inflammation Research*, v. 12, p. 213-227, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JIR.S175220>. Acesso em: 11 mar. 2026.

KLÜCK, V. et al. Dapansutrile, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, Phase 2a trial. *The Lancet Rheumatology*, v. 2, n. 5, p. e270-e280, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30065-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30065-5). Acesso em: 25 abr. 2026.

LACHMANN, H. J. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 23, p. 2416-2425, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806317>. Acesso em: 13 maio 2026.

LAMKANFI, M. et al. Glyburide inhibits the cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *The Journal of Cell Biology*, v. 187, n. 1, p. 61-70, 2009.

Disponível em: <https://doi.org/10.1083/jcb.200903124>. Acesso em: 24 maio 2026.

LIU, T. et al. IL-1 β induces neuropathic pain by enhancing NMDA receptor-mediated synaptic plasticity in spinal dorsal horn neurons. *Molecular Pain*, v. 17, p. 1-12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17448069211037360>. Acesso em: 4 jun. 2026.

LIU, T. et al. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 2, p. 17023, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>. Acesso em: 28 jun. 2026.

LIU, X. et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, v. 535, n. 7610, p. 153-158, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature18629>. Acesso em: 18 jun. 2026.

LU, Y. et al. p38 MAPK mediates NLRP3 inflammasome activation via phosphorylation of NLRP3 at Ser533. *Cell Reports*, v. 33, n. 5, p. 108358, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108358>. Acesso em: 11 jul. 2026.

MANGAN, M. S. J. et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 17, n. 8, p. 588-606, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.97>. Acesso em: 23 jul. 2026.

MARCHETTI, C. et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 115, n. 7, p. E1530-E1539, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1716095115>. Acesso em: 6 ago. 2026.

MARTINON, F. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, v. 440, n. 7081, p. 237-241, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature04516>. Acesso em: 30 ago. 2026.

MARTINON, F.; BURNS, K.; TSCHOPP, J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Molecular Cell*, v. 10, n. 2, p. 417-426, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00599-3). Acesso em: 19 ago. 2026.

MASTERS, S. L. et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nature Immunology*, v. 11, n. 10, p. 897-904, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ni.1905>. Acesso em: 20 jan. 2026.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v. 454, n. 7203, p. 428-435, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature07201>. Acesso em: 8 fev. 2026.

O'SHEA, J. J. et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual Review of Medicine*, v. 66, p. 311-328, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>. Acesso em: 26 mar. 2026.

RIDKER, P. M. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 12, p. 1119-1131, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>. Acesso em: 15 abr. 2026.

SAMAVATI, L. et al. STAT3 tyrosine phosphorylation is critical for interleukin 1 beta and interleukin-6 production in response to lipopolysaccharide and live bacteria. *Molecular Immunology*, v. 46, n. 8-9, p. 1867-1877, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.02.029>. Acesso em: 28 maio 2026.

SCHRODER, K.; TSCHOPP, J. The inflammasomes. *Cell*, v. 140, n. 6, p. 821-832, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>. Acesso em: 17 jun. 2026.

SERHAN, C. N. et al. Resolvins, protectins, and maresins: novel lipid mediators of anti-inflammation and pro-resolving actions. *Current Opinion in Lipidology*, v. 19, n. 3, p. 257-269, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282f8db58>. Acesso em: 27 jul. 2026.

SHI, J. et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, v. 514, n. 7521, p. 187-192, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature13683>. Acesso em: 9 ago. 2026.

SIEGMUND, B. et al. TL1A/DR3 axis in inflammatory bowel disease: a new therapeutic target. *Gut*, v. 70, n. 8, p. 1420-1430, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322509>. Acesso em: 22 ago. 2026.

SO, A. et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Research & Therapy*, v. 9, n. 2, p. R28, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/ar2143>. Acesso em: 31 jan. 2026.

STIENSTRA, R. et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity.

Cell Metabolism, v. 12, n. 6, p. 593-605, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.11.011>. Acesso em: 14 fev. 2026.

TANNOUS, J. et al. Glyburide attenuates neuropathic pain by inhibiting NLRP3 inflammasome in dorsal root ganglia. Pain, v. 161, n. 10, p. 2310-2321, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001921>. Acesso em: 25 mar. 2026.

WU, X. et al. NLRP3 inflammasome in spinal microglia contributes to neuropathic pain in a mouse model of spared nerve injury. Journal of Neuroinflammation, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02072-0>. Acesso em: 7 maio 2026.

YANG, Y. et al. MCC950 treatment attenuates neuropathic pain by inhibiting NLRP3 inflammasome in the spinal cord of mice. Molecular Pain, v. 15, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1744806919841230>. Acesso em: 16 jul. 2026.

ZHANG, Y. et al. IL-1 β sensitizes TRPV1 through PKC ϵ and PI3K/AKT pathways in dorsal root ganglion neurons. Pain, v. 160, n. 5, p. 1131-1142, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001496>. Acesso em: 31 ago. 2026.

¹ Doutorando em Biotecnologia, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6932-031X>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Graduando em Medicina, Universidade Federal do Cariri (UFCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3516-7195>. E-mail: [acesse o artigo](#)

³ Doutoranda em Biotecnologia, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9717-782X>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Graduanda, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3458-0220>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Graduanda, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1956-3892>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁶ Graduanda, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1645-6154>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁷ Programa de Pós-Graduação em Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2780-5009>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁸ Programa de Pós-Graduação em Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7800-8049>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁹ Graduando, Universidade Regional do Cariri (URCA). ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7662-2512>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹⁰ Graduanda, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE). ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8870-8590>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)