

## Interleucinas 32 e 38 circulantes em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a intervenção coronariana percutânea primária

### Circulating Interleukins 32 and 38 in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention

#### Augusto Ferreira Correia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [augusto.fcorreia@gmail.com](mailto:augusto.fcorreia@gmail.com)

#### Carolina G. C. de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: [carolgoliveira00@gmail.com](mailto:carolgoliveira00@gmail.com)

#### Dinaldo Cavalcanti de Oliveira Jr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Faculdade de Medicina do Sertão, Brasil

E-mail: [dinaldo1107@hotmail.com](mailto:dinaldo1107@hotmail.com)

#### Michelly Cristiny Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [michelly.pereira@ufpe.br](mailto:michelly.pereira@ufpe.br)

#### Estevão Campos Carvalho Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Hospital de Força Aérea do Galeão, Brasil

E-mail: [decamposmartins.estevao@gmail.com](mailto:decamposmartins.estevao@gmail.com)

#### Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [dinaldooliveira5@gmail.com](mailto:dinaldooliveira5@gmail.com)

## RESUMO

A intervenção coronariana percutânea primária (ICPP) é o tratamento padrão-ouro no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCCST). Nesse contexto, as interleucinas (IL) IL-22 e IL-38 atuam na modulação das respostas inflamatórias, sendo potenciais biomarcadores. Objetivos: Comparar os níveis de IL-32 e IL-38 entre pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP e controles saudáveis, e analisar os níveis séricos dessas ILs de acordo com a artéria culpada, o tempo porta-balão, o resultado angiográfico final, a extensão da doença arterial coronariana (DAC) e quanto a presença de Diabetes mellitus (DM). Métodos: Foram recrutados 280 participantes (210 casos vs 70 controles). Os níveis séricos das IL-32 e IL-38 foram quantificados por ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Realizada a análise estatística pelos testes de Mann-Whitney e exato de Fisher com p significativo < 0,05. Resultados: Não houveram diferenças entre os pacientes vs controles. A IL-32 foi mais elevada nos pacientes com DAC multiarterial vs uniarterial 0,00 (0,00 – 385,03) vs 0,00 (0,00 – 69,20), p = 0,013. Conclusões: A IL-32 pode ser um biomarcador da extensão da DAC.

**Palavras-chave:** IL-32; IL-38, IAMCSST; Aterosclerose

---

## ABSTRACT

Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is the gold standard treatment for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). In this context, the interleukins (IL) IL-22 and IL-38 act in modulating inflammatory responses, being potential biomarkers. Objectives: To compare IL-32 and IL-38 levels between STEMI patients undergoing PPCI and healthy controls, and analyze the serum levels of these ILs according to the culprit artery, the door-to-balloon time, the final angiographic result, the extent of coronary artery disease (CAD) and the presence of Diabetes mellitus (DM). Methods: 280 participants were recruited (210 cases vs 70 controls). Serum levels of IL-32 and IL-38 were quantified by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney and Fisher exact tests with significant  $p < 0.05$ . Results: There were no differences between patients vs controls. IL-32 was higher in patients with multivessel vs single-vessel CAD 0.00 (0.00 – 385.03) vs 0.00 (0.00 – 69.20),  $p = 0.013$ . Conclusions: IL-32 may be a biomarker of the extent of CAD.

**Keywords:** IL-32; IL-38, STEMI; Atherosclerosis

---

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no mundo (Lloyd-Jones et al., 2008). No Brasil, a doença arterial coronariana (DAC) é o principal motivo de óbitos na população do país (Brasil, 2024). Em 2017, 2,5 milhões de brasileiros com idade maior que 20 anos foram diagnosticados com DAC (Marinho, 2021).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica na qual existe disfunção endotelial que, em conjunto com vários eventos, leva à formação das placas de ateroma (Libby, 2013). Este é o substrato fisiopatológico da doença arterial coronariana (DAC), sendo influenciado por fatores endógenos e exógenos, que atuam em sinergismo para o desenvolvimento e progressão da doença (Ibanez, James, Agewall S et al. 2017).

As placas de ateroma classificam-se de acordo com suas características morfológicas. As placas instáveis ou vulneráveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente em suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico necrótico proeminente e capa fibrótica tênue (Incalza et al, 2018; Medina-Leyte et al., 2021). Uma placa vulnerável pode sofrer uma erosão ou uma ruptura levando ao desenvolvimento das síndromes coronarianas agudas (SCA), que representam o espectro clínico da DAC associado a pior prognóstico (Frampton et al., 2020; Marinho, 2021).

No IAMCCST, um tipo de SCA que corresponde a aproximadamente 38% dos casos, a ruptura da capa fibrótica fina expõe o conteúdo necrótico da placa de ateroma à luz arterial. Isso induz à formação do trombo, oclusão total do vaso e consequentemente ao insulto isquêmico agudo no miocárdio (Libby et al., 2019; Vogel et al., 2019). Nesse contexto, a intervenção coronariana percutânea primária (ICPP) é o método padrão-ouro para reabertura da artéria e já está amplamente demonstrado que o mesmo reduz a mortalidade e melhora o prognóstico dos pacientes (Bergmark et al., 2022; Loh et al., 2018).

Grande parte dos estudos até então realizados, concentraram-se na avaliação do papel de mediadores inflamatórios já amplamente descritos como relacionados à aterosclerose. O entendimento de que a inflamação é um ponto importante na fisiopatologia da DAC tem aumentado a busca pelo entendimento do papel das interleucinas (ILs) nesse cenário clínico.

A interleucina 32 (IL-32) foi identificada pela primeira vez em 1992 como uma proteína expressa em humanos nas células natural killer (NK) ativadas, sendo nomeada

NK4 (De Albuquerque et al., 2021). Em 2005, Kim et al descobriram que esta proteína possuía características de uma citocina pró-inflamatória, de modo que seu nome foi alterado para IL-32(Kim et al., 2005).

Sabe-se que a IL-32 é regulada positivamente na inflamação, trazendo um risco aumentado para o desenvolvimento das DCV (Bunet et al., 2023). Dados da literatura apontam que, em pacientes portadores de DAC, a IL-32 pode estimular a liberação da IL-17 e IFN- $\gamma$ , que por sua vez também são positivamente associados com a gravidade da doença. A IL-17 e o IFN- $\gamma$  são as principais citocinas produzidas pelas células Th17 e Th1, respectivamente, o que sugere que a IL-32 pode atuar no desenvolvimento da DAC também através da ativação e diferenciação dessas células (Chen et al., 2023; Yang et al., 2019). Porém, o seu papel na patogênese da aterosclerose ainda não está claro.

A IL-38 é uma molécula que faz parte da superfamília da IL-1 e parece modular negativamente a resposta inflamatória, desempenhando um papel protetor na progressão da aterosclerose (Chen et al., 2023). Ela é expressa principalmente pelas células epiteliais, monócitos e macrófagos, com expressão baixa em células sem papel imunológico, de modo que a IL-38 pode interagir com uma variedade de receptores inibindo ações pró-inflamatórias (Chen et al., 2023; Mora et al., 2016).

Evidências apontam que a IL-38 atua na modulação da disfunção do endotélio e no estabelecimento de desordens metabólicas (Chen et al., 2023; Sun et al, 2020). No cenário das SCA, a expressão de IL-38 no sangue periférico de pacientes que desenvolveram IAMCSST foi aumentada, guardando relação positiva com outros marcadores prognósticos amplamente utilizados na prática clínica como a proteína C reativa (PCR), a troponina ultrasensível (TNI), peptídeo natriurético cerebral (BNP) e especula-se, que a redução nos níveis séricos de IL-38 esteja diretamente relacionada com a estratégia de reperfusão coronariana (Lu et al., 2023).

Baseados nas informações acima, realizamos um estudo cujo objetivo primário foi avaliar se pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP tinham níveis circulantes de IL-32 e IL-38 diferentes do que controles saudáveis, enquanto os objetivos secundários foram: comparar os níveis séricos dessas ILs em relação à artéria coronária culpada pelo IAMCSST, o tempo porta-balão (TPB), o resultado angiográfico final, a extensão da DAC e quanto a presença ou ausência de Diabetes mellitus (DM).

## MÉTODOS

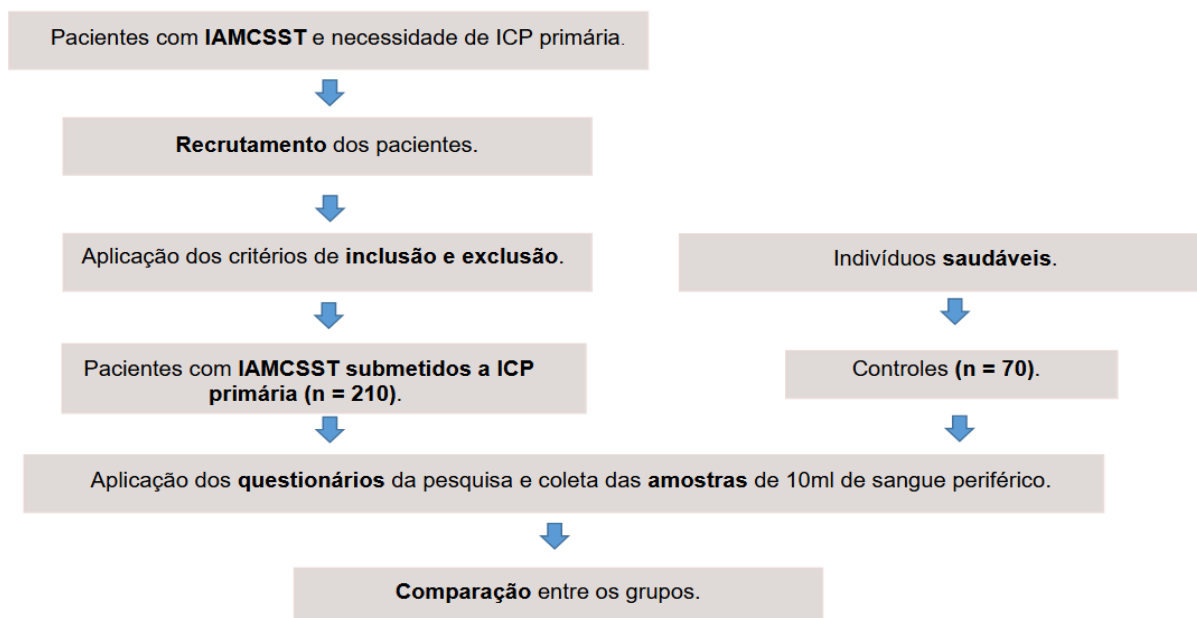
### População e Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, realizado em um hospital de referência em cardiologia. Foram recrutados 210 pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária e 70 controles (indivíduos saudáveis) no período de janeiro de 2022 a agosto de 2023.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade maior que 18 anos e diagnóstico clínico de IAMCSST submetidos à realização de ICPP. Enquanto os critérios de exclusão foram pacientes com história de doença oncológica prévia ou atual, doença hepática grave, discrasia sanguínea, pacientes com incapacidade de responder ao questionário clínico da pesquisa ou que se recusaram a participar do estudo. Já os controles foram pessoas saudáveis com idade maior que 18 anos.

Os indivíduos que preenchessem tais critérios foram convidados a participar da pesquisa. Aqueles que aceitaram participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido do estudo (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma



Fonte: elaborado pelos autores (2022)

Os pacientes foram submetidos a um questionário clínico após a admissão hospitalar. As variáveis clínicas e socioeconômicas foram definidas pelos pesquisadores

pela autodeclaração, sendo documentadas através de uma ficha clínica específica da pesquisa cujas informações foram armazenadas em banco de dados.

Foi considerado vaso culpado pelo IAMCSST a coronária submetida a ICPP. Foi definida DAC multiarterial quando dois ou mais vasos foram acometidos por obstruções graves ( $\geq 70\%$ ) e uniarterial quando apenas um vaso foi acometido. O TPB foi classificado em  $> 60$  minutos ou  $\leq 60$  minutos. A avaliação do fluxo coronariano final foi determinada através dos critérios de TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group*) (Chesebro et al., 1987), sendo considerado sucesso angiográfico quando fluxo coronariano final TIMI 3, lesão residual  $< 10\%$  e ausência de trombos e/ou dissecções.

### **Avaliação dos níveis séricos de IL-32 e IL-38**

Utilizando a técnica padrão, foram obtidos 10 ml de sangue periférico para dosagens das IL-32 e IL-38. Nos pacientes, a coleta ocorreu imediatamente após a realização da ICPP e nos controles a coleta ocorreu de forma eletiva.

O sangue foi centrifugado e o sobrenadante foi coletado e armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Foi realizado o método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) sanduíche através dos Kits *DouSet® – Human IL-32* e *DouSet® – Human IL-38* para quantificar os níveis séricos da IL-32 e IL-38 respectivamente, conforme as recomendações do fabricante (*R&D Systems Inc, USA & CAN*). O valor mínimo para detecção desses kits é 50 pg/ml.

### **Análise estatística**

Apresentamos a análise descritiva das características clínicas e angiográficas dos pacientes recrutados, assim como a análise comparativa dos níveis séricos da IL-32 e IL-38 entre os pacientes *vs* controles. Foi aplicado teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* às variáveis numéricas. As variáveis normais foram apresentadas como média e desvio padrão e as variáveis anormais, como mediana e percentis 25 e 75. As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e percentuais.

Para a análise das variáveis numéricas foram aplicados o teste *T de Student*, o teste *Mann-Whitney* e *Anova* de acordo com a normalidade ou não. Com relação as variáveis categóricas, foram aplicados os testes de qui quadrado ou teste exato de *Fischer*. As análises estatísticas foram realizadas por estatístico independente que utilizou o SPSS, versão 23. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

Inicialmente foram realizadas análises comparativas entre o grupo total de pacientes e os controles saudáveis. Posteriormente foram realizadas avaliações de

subgrupos de pacientes, a saber cinco subgrupos, levando em consideração: o vaso culpado, a presença de DAC multiarterial, o tempo porta-balão, o sucesso angiográfico da ICP primária e a presença de DM. Na análise desses subgrupos foram descritas a distribuição por sexo e idade, bem como o perfil clínico e angiográfico dos pacientes. Além disso, também foi feita a comparação em relação às dosagens da IL-32 e IL-38.

### Aspectos éticos

Essa pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa clínica da instituição e está de acordo com a lei vigente no país.

## RESULTADOS

Nosso estudo recrutou 280 indivíduos, dos quais 210 eram pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP (casos) e 70 eram pessoas saudáveis (controles). A análise descritiva do grupo de casos demonstrou uma maior prevalência de homens em comparação as mulheres (63,8% vs 36,2%). Além disso, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (76,2%), o histórico de tabagismo (55,2%) e o DM (38,1%) foram os fatores de risco mais prevalentes (tabela 1).

A avaliação descritiva nos subgrupos mostrou que o TPB foi > 60 minutos em 83,3% dos pacientes e a artéria coronária mais acometida foi a ADA (53,8%). Houve sucesso angiográfico em 84,8% dos casos e a taxa de DAC multiarterial foi de 71,4% (tabela 2).

A comparação entre os pacientes e os controles saudáveis mostrou que o nível sérico da IL-32 foi 0,00 (0,00 – 295,65) vs 0,00 (0,00 – 362,60),  $p = 0,880$  e o da IL-38 foi 0,00 (0,00 – 0,00) vs 0,00 (0,00 – 0,00),  $p = 0,074$ .

A tabela 3 demonstra a comparação entre os níveis séricos da IL-32 e da IL-38 de acordo com os subgrupos: artéria coronária culpada, extensão da DAC, tempo porta-balão, sucesso angiográfico e a presença de DM.

**Tabela 1.** Análise descritiva das características clínicas dos pacientes.

---

<b>Variáveis Clínicas dos pacientes</b>	
<b>Total</b>	<b>210 (100,0)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino, n (%)	134 (63,8)
Feminino, n (%)	76 (36,2)
<b>HAS</b>	
Sim, n (%)	160 (76,2)
<b>DM</b>	
Sim, n (%)	80 (38,1)
<b>História de tabagismo</b>	
Sim, n (%)	116 (55,2)
<b>DLP</b>	
Sim, n (%)	54 (25,7)
<b>IAM prévio</b>	
Sim, n (%)	37 (17,6)
<b>ICP prévio</b>	
Sim, n (%)	17 (8,1)
<b>AVC</b>	
Sim, n (%)	8 (3,8)
<b>DRC</b>	

---



Sim, n (%)

7 (3,3)

---

Hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), Dislipidemia (DLP), Infarto agudo do miocárdio (IAM), Intervenção coronária percutânea (ICP), Acidente vascular cerebral (AVC), Doença renal crônica (DRC).

Fonte: elaborado pelos autores

**Tabela 2.** Análise descritiva dos pacientes por subgrupos.

---

<b>Subgrupos de pacientes</b>	
<b>Total, n (%)</b>	<b>210 (100,0)</b>
<b>Tempo porta-balão</b>	
≤ 60 minutos, n (%)	35 (16,7)
> 60 minutos, n (%)	175 (83,3)
<b>Artéria acometida</b>	
ACX, n (%)	37 (17,6)
ADA, n (%)	113 (53,8)
ACD, n (%)	60 (28,6)
<b>Sucesso angiográfico</b>	
Não, n (%)	32 (15,2)
Sim, n (%)	178 (84,8)
<b>Extensão da DAC</b>	
Multiarterial, n (%)	150 (71,4)
Uniarterial, n (%)	60 (28,6)

---

Artéria Circunflexa (ACX), Artéria Descendente Anterior (ADA), Artéria Coronária Direita (ACD), Doença arterial coronariana (DAC), Diabetes mellitus (DM).

**Tabela 3.** Comparação entre os níveis séricos de IL-32 e IL-38 de acordo com a artéria culpada, extensão da DAC, tempo porta-balão, sucesso angiográfico e a presença de DM.

<b>Artéria Culpada</b>				
	<b>ACX (n = 37)</b>	<b>ADA (n = 113)</b>	<b>ACD (n = 60)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>IL-32</b>	3,60 (0,00 - 318,13)	0,00 (0,00 - 314,30)	0,00 (0,00 - 291,60)	p = 0,635
<b>IL-38</b>	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,107

<b>Extensão da DAC</b>				
	<b>Multiarterial (n = 150)</b>	<b>Uniarterial (n = 60)</b>		
<b>IL-32</b>	0,00 (0,00 - 385,03)	0,00 (0,00 - 69,20)	p = 0,013	
<b>IL-38</b>	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,099	

<b>Tempo porta-balão</b>				
	<b>≤ 60 minutos (n = 35)</b>	<b>&gt; 60 minutos (n = 175)</b>		
<b>IL-32</b>	0,00 (0,00 - 192,67)	0,00 (0,00 - 383,60)	p = 0,300	
<b>IL-38</b>	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,975	

<b>Sucesso angiográfico</b>				
	<b>Não (n = 32)</b>	<b>Sim (n = 178)</b>		
<b>IL-32</b>	0,00 (0,00 - 94,90)	0,00 (0,00 - 356,60)	p = 0,357	
<b>IL-38</b>	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,703	

---

## DM

---

	Sim (n = 80)	Não (n = 130)	
<b>IL-32</b>	0,00 (0,00 - 141,37)	0,00 (0,00 - 443,70)	p = 0,359
<b>IL-38</b>	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,663

Artéria Circunflexa (ACX), Artéria Descendente Anterior (ADA), Artéria Coronária Direita (ACD), Interleucina (IL), Diabetes mellitus (DM).

Fonte: elaborado pelos autores

## DISCUSSÃO

Nesse estudo não houveram diferenças quanto aos níveis séricos de IL-32 e de IL-38 nos pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP quando comparados aos controles saudáveis. As subanálises demonstraram que pacientes com DAC multiarterial tiveram dosagens mais elevadas de IL-32, o que não foi observado em relação a IL-38. Em relação ao vaso culpado, o TPB, o sucesso angiográfico e a presença de DM não houveram diferenças quanto aos níveis tanto da IL-32 quanto da IL-38.

A IL-32 possui uma ação pró-inflamatória por induzir a expressão de outros mediadores como a IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), desempenhando um papel importante na aterogênese (Damen, 2017). Uma vez produzida, a IL-32 pode estimular a liberação de IL-8 pela ativação das vias de sinalização do fator de transcrição nuclear kB (NF-kB) ativada pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (Kim et al., 2005). Os ligantes intracelulares do domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (NOD)1 e NOD2 podem sinergizar com a IL-32, induzindo a produção de IL-6 e IL-1 $\beta$  através de um mecanismo dependente de caspase 1 (Damen, 2017; Kim et al., 2022). Já o silenciamento da IL-32 endógena, reduz a produção de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL8 e TNF $\alpha$  em células endoteliais e monócitos (Ibid.).

Um trabalho realizado por Jin et al (2022), avaliou a IL-32 no cenário das SCA. Nesse estudo 362 pacientes foram submetidos a cineangiocoronariografia e, a partir daí, estratificados nos grupos: DAC obstrutiva (n = 175), DAC não obstrutiva (n = 56) e controle (n = 131). No grupo DAC obstrutiva os pacientes foram subdivididos em angina

estável (n = 30), angina instável (n = 57) e IAM (n = 88), dentre os quais foi realizada a ICP em 90 pacientes. A dosagem da IL-32 ocorreu um dia após a admissão hospitalar, no 1º e no 7º dia após a ICP. A análise comparativa mostrou que no grupo DAC obstrutiva os níveis de IL-32 foram significativamente maiores. A IL-32 foi mais elevada em pacientes com DAC, tanto na doença biarterial quanto na triarterial em comparação aos controles,  $p = 0,001$  e  $p = 0,032$ , respectivamente e os níveis plasmáticos de IL-32 foram positivamente correlacionados com o escore angiográfico de Gensini,  $p < 0,01$ . Além disso, os níveis de IL-32 foram significativamente maiores antes da ICP, em comparação ao 7º dia pós-procedimento.

Diferentemente do trabalho realizado por Jin et al (2022), onde a primeira dosagem da IL-32 ocorreu um dia após a admissão hospitalar, o nosso estudo dosou a IL-32 imediatamente após a realização da ICP primária, ou seja, no mesmo dia da admissão no hospital. Desta forma, acreditamos que o tempo no qual foram realizadas as coletas de sangue possa ter sido um dos fatores que contribuiu para que nós encontrássemos resultados diferentes. Por outro lado, a relação positiva entre os níveis de IL-32 e a extensão da DAC evidenciada em seu estudo também foi observada por nós, ao constatarmos que dosagens de IL-32 foram significativamente maiores nos pacientes com DAC multiarterial.

Li et al (2008) avaliou as concentrações de IL-32 no contexto da infecção causada pelo vírus da influenza A. Neste estudo observou-se que o nível da IL-32 aumentou 58,2% nas amostras de soro de uma coorte de 108 pacientes infectados, em comparação com 115 indivíduos saudáveis. A expressão de IL-32 foi bloqueada em células epiteliais pulmonares infectadas após o uso de um agente inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2) e/ou pelo AAS. Esses achados sugerem que a produção de IL-32 pode ser induzida através das vias da COX-2, a partir de uma alça de retroalimentação entre esses mediadores inflamatórios.

Ressalta-se que, diante de um paciente com IAMCSST, o tratamento farmacológico adjuvante à ICPP é mandatório (LOH et al., 2018). O uso da terapia antiplaquetária com o AAS associado a um inibidor da P2Y12 (DAPT) é imprescindível para a redução da mortalidade especialmente na fase inicial da doença, decorrente da diminuição da carga de isquemia e do risco de trombose de *stent* (Bergmark et al., 2022; Loh et al., 2018).

Em nosso estudo, todos os pacientes receberam DAPT. As doses de ataque foram realizadas antes da ICPP e após o procedimento, a DAPT foi mantida nas posologias recomendadas (Ibid.). Assim, nós hipotetizamos que a inibição da COX-2 causada pelo uso do AAS pode ter influenciado, em algum grau, a expressão da IL-32, reduzindo os níveis circulantes desta IL nos nossos pacientes, uma vez que as coletas de sangue foram realizadas após realização destas medicações.

Em resumo, acreditamos que a realização da ICPP, o uso da terapia medicamentosa padrão-ouro e o tempo em que foi realizada a coleta das amostras de sangue, tenham sido os fatores responsáveis pela expressão reduzida da IL-32 em nossos pacientes.

Em nosso estudo os pacientes com DAC multiarterial apresentaram dosagens significativamente maiores da IL-32. De modo análogo, Yang et al (2019) mostrou uma correlação positiva entre a concentração plasmática de IL-32 e a extensão da DAC. Em sua pesquisa foram recrutados 320 pacientes com queixas de dor torácica e com indicação de realização de cineangiocoronariografia, sendo coletadas as amostras de sangue para as dosagens de IL-32, IL-17 e IFN- $\gamma$ . Após a realização da estratificação invasiva, os pacientes foram divididos em grupo controle (n = 72), grupo angina estável (n = 80), grupo angina instável (n = 96) e grupo IAM (n = 72). Os níveis de IL-32 foram significativamente aumentados nos pacientes com DAC em relação aos controles. Além disso, os níveis de IL-32 aumentaram gradualmente à medida que a gravidade da DAC progrediu de angina estável para angina instável e IAM. Achados semelhantes também foram encontradas em relação aos níveis de IFN- $\gamma$  e IL-17. A IL-32 mostrou correlação positivamente correlacionados com o escore angiográfico de Gensini,  $p < 0,001$  (Yang et al., 2019).

Ressalta-se que, nos seres humanos, a IL-32 pode ser expressa em diferentes isoformas, cujas funções ainda não são completamente conhecidas isoladamente (Kim et al., 2005). Além disso, os dados referentes as mutações genéticas na IL32, especialmente a nível funcional, são escassos na literatura (Bunet et al., 2023; De Albuquerque et al., 2021). O nosso estudo não avaliou individualmente as isoformas da IL-32, sendo este um fator a ser considerado na análise dos nossos resultados.

Fadaei, et al (2020) avaliou as associações entre a IL-32 e o DM. O seu estudo comparou os níveis séricos de IL-32, adiponectina, TNF- $\alpha$  e IL-6 entre 93 pacientes com

DM2 vs 74 controles saudáveis. Os resultados revelaram que os pacientes diabéticos apresentaram níveis de IL-32 significativamente elevados. Além disso, foi observada uma correlação positiva entre dosagens maiores da IL-32 com o índices de massa corporal mais elevados, maiores valores de glicemia de jejum, e com níveis séricos maiores de TNF- $\alpha$  e IL-6 (Fadaei et al., 2020).

Tais achados sugerem que a IL-32 possa atuar na manutenção do status inflamatório basal nos pacientes diabéticos através da modulação das desordens metabólicas descritas (Fadaei et al., 2020; Catalan et al., 2016). Nosso trabalho não comparou a IL-32 em relação a obesidade no subgrupo de pacientes diabéticos, mas hipotetizamos que, por serem condições relacionadas ao desenvolvimento da síndrome metabólica e a manutenção da inflamação crônica, exista em algum grau um sinergismo entre essas condições clínicas e a IL-32.

A IL-38 faz parte da superfamília da IL-1, sendo expressa principalmente pelas células epiteliais, monócitos e macrófagos. É relatado na literatura que a IL-38 pode inibir a proliferação e migração de células endoteliais através da diminuição da expressão de IL-8 e TNF- $\alpha$ , limitando a angiogênese (Chen et al., 2023; Mora et al., 2016).

Zhong et al (2015) avaliou os níveis séricos de IL-38 e a expressão do seu gene em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) em pacientes com IAMCSST. Esse estudo recrutou 102 pacientes submetidos a realização de cineangiocoronariografia, que foram separados em grupo controle (DAC não obstrutiva, n = 26) e grupo IAMCSST (n = 76). Os pacientes com IAMCSST foram subdivididos de acordo com a abordagem terapêutica adotada: ICP primária (n = 32), ICP após uso de fibrinolítico (n = 18) e ICP eletiva (n = 26). Foram coletadas quatro amostras de sangue (na admissão, 24h, 48h e 7 dias), onde foram dosados a IL-38, PCR, TNI, NT-proBNP e avaliada a expressão gênica da IL-38 nas PBMCs. Observou-se que os níveis de IL-38 e a expressão do seu gene foram significativamente aumentados em pacientes com IAMCSST, variando em função do tempo, com pico às 24 horas. Além disso, os níveis de IL-38 sofreram redução após o tratamento de reperfusão, independentemente da estratégia utilizada, em comparação com o grupo controle. Resultados semelhantes também foram demonstrados com os níveis de PCR, TNI e NT-proBNP e a IL-38 correlacionou-se positivamente a estes marcadores (ZHONG et al., 2015).

Em nosso estudo não observamos diferenças significativas quando foram comparadas as dosagens séricas da IL-38 nos pacientes vs controles. Apesar de termos avaliado pacientes em um contexto clínico semelhante, existem diferenças que devem ser consideradas ao comparamos os nossos resultados àqueles apresentados por Zhong et al (Ibid.). Nós recrutamos uma amostra de pacientes uniforme em relação a abordagem terapêutica, diferentemente da população avaliada por Zhong et al (Ibid.), onde a terapia fibrinolítica e a abordagem eletiva da DAC também foram utilizadas. Outro ponto é que nós realizamos uma dosagem isolada da IL-38, enquanto no outro estudo as dosagens de IL-38 foram seriadas.

Aparentemente há uma divergência entre os nossos resultados e os resultados encontrados por Zhong et al (Ibid.). No entanto, ao avaliarmos o trabalho desse autor com mais profundidade, percebemos que a comparação entre os valores séricos da IL-38 relativos a primeira dosagem (na admissão) não apresentou diferença significativa entre os grupos IAMCSST vs controle. Só foi observada significância estatística após o pico de IL-38 nos pacientes com IAMCSST flagrado na segunda dosagem (24h),  $p < 0,01$ . Assim, possivelmente nós não observamos diferenças entre os grupos em relação aos níveis cíclicos de IL-38 por conta um fator temporal.

Lu et al (2023) sugere que a IL-38 pode ser um bom marcador do prognóstico na evolução dos pacientes pós-IAM. Seu estudo avaliou os níveis séricos de IL-38 em 589 pacientes com IAMCSST e 55 pacientes com angina estável (controles) por um tempo médio de 720 dias. Os pacientes com IAMCSST foram subdivididos em dois grupos, de acordo com os valores séricos da IL-38: grupo com dosagem alta ( $IL-38 > 6,49ng/mL$ ) e grupo com dosagem baixa ( $IL-38 \leq 6,49ng/mL$ ), sendo comparados em relação ao ocorrência de MACE. Observou-se que a dosagem da IL-38 foi significativamente mais baixa nos pacientes com IAMCSST e os pacientes do grupo com valores mais altos de IL-38, apresentaram uma incidência significativamente menor de MACE. Além disso, a presença de valores séricos baixos de IL-38 foi um preditor independentemente de MACE (Lu et al., 2023). O nosso estudo, no entanto, não realizou o seguimento clínico dos pacientes para confirmar esses dados.

Zhao et al (2015) investigou a IL-38 no contexto do DM. O seu estudo comparou os níveis séricos da IL-38 entre 40 pacientes diabéticos e 40 controles saudáveis. Foi observado que os níveis séricos de IL-38 nos pacientes com DM2 foram significativamente mais baixos. Apesar de ter sido um estudo relativamente simples, este

trabalho gera a hipótese que a IL-38 pode estar suprimida em pacientes diabéticos.

Especula-se que as vias de sinalização inflamatória que modulam a resistência a insulina ocorram através da ativação da *Janus kinase* (JAK) e do NF- $\kappa$ B, vias estas que também podem ser inibidas pela IL-38 (Sun et al., 2020). Nesse sentido, acredita-se que a expressão da IL-38 esteja associada ao aumento da sensibilidade à insulina (Xu et al., 2019). Tais dados convergem com os achados que atribuem à IL-38 um papel anti-inflamatório e protetor no cenário das DCV (Lu et al., 2023; Xu et al., 2019; Zhong et al., 2015). Apesar das evidências acima, nosso trabalho não identificou diferenças entre os níveis séricos da IL-38 quando comparados os pacientes diabéticos vs não diabéticos.

### LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As principais limitações do nosso estudo são: ser unicêntrico, realização de uma única dosagem de IL-32 e IL-38 e, devido baixa taxa de eventos clínicos após ICPP, não foi possível avaliar associação entre a IL-32, IL-38 e o prognóstico.

### CONCLUSÃO

Em nosso estudo não houveram diferenças quanto aos níveis séricos de IL-32 e de IL-38 em pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP em comparação aos controles saudáveis.

As subanálises demonstraram que pacientes com DAC multiarterial tiveram dosagens significativamente mais elevadas de IL-32. Em relação ao vaso culpado, o TPB, o sucesso angiográfico e a presença de DM não houveram diferenças quanto aos níveis tanto da IL-32 quanto da IL-38.

### AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao corpo clínico do hospital e à equipe do laboratório, onde foi realizada a pesquisa.



## REFERÊNCIAS

- D, LLOYD-JONES et al. **Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.** *Circulation*, [s.l.], v. 119, n. 3, p.480-486, 15 dez. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.191261>.
- BRASIL. Ministério da saúde. **SVS - sistema de informações de mortalidade (SIM).** Disponível em: <http://www.tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 03 jan. 2024.
- MARINHO, Fatima. **Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em Hospitais públicos no Brasil: o estudo erico e uso do conhecimento na saúde pública.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], v. 117, n. 5, p. 986-987, nov. 2021. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20210825>.
- LIBBY, Peter. **Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy.** *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 368, n. 21, p.2004-2013, 23 maio 2013. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1216063>.
- IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC **Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).** *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
- MEDINA-LEYTE, Diana Jhoseline; ZEPEDA-GARCÍA, Oscar; DOMÍNGUEZ-PÉREZ, Mayra; GONZÁLEZ-GARRIDO, Antonia; VILLARREAL-MOLINA, Teresa; JACOBO-ALBAVERA, Leonor. **Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches.** *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 3850, 8 abr. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22083850>.
- INCALZA, M.A.; D'ORIA, R.; NATALICCHIO, A.; PERRINI, S.; LAVIOLA, L.; GIORGINO, F. **Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases.** *Vascul. Pharmacol.* **2018**, 100, 1–19. [CrossRef].
- FRAMPTON, Jennifer; DEVRIES, James T.; WELCH, Terrence D.; GERSH, Bernard J.. **Modern Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.** *Current Problems In Cardiology*, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 100393, mar. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.08.005>
- VOGEL, Birgit; CLAESSEN, Bimmer E.; ARNOLD, Suzanne V.; CHAN, Danny; COHEN, David J.; GIANNITSIS, Evangelos; GIBSON, C. Michael; GOTO, Shinya; KATUS, Hugo A.; KERNEIS, Mathieu. **ST-segment elevation myocardial infarction.** *Nature Reviews Disease Primers*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-20, 6 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0090-3>

LIBBY, Peter; PASTERKAMP, Gerard; CREA, Filippo; JANG, Ik-Kyung. **Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes.** *Circulation Research*, [S.L.], v. 124, n. 1, p. 150-160, 4 jan. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.118.311098>.

A BERGMARK, Brian; MATHENGE, Njambi; A MERLINI, Piera; LAWRENCE-WRIGHT, Marilyn B; GIUGLIANO, ROBERT P. **Acute coronary syndromes.** *The Lancet*, [S.L.], v. 399, n. 10332, p. 1347-1358, abr. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02391-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02391-6).

LOH JP, TAN LL, ZHENG H, et al. **First medical contact-to-device time and heart failure outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004699.

DE ALBUQUERQUE, R., KOMSI, E., STARSKAIA, I., ULLAH, U., & LAHESMAA, R. (2021). **The role of Interleukin-32 in autoimmunity.** *Scandinavian journal of immunology*, 93(2), e13012. <https://doi.org/10.1111/sji.13012>.

KIM SH, HAN SY, AZAM T, YOON DY, DINARELLO CA. **Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNFalpha.** *Immunity*. 2005;22(1):131- 142. S1074-7613(04)00380-2.

BUNET, R., ROY-CARDINAL, M. H., RAMANI, H., CLERET-BUHOT, A., DURAND, M., CHARTRAND-LEFEBVRE, C., ROUTY, J. P., THOMAS, R., TROTTIER, B., ANCUTA, P., HANNA, D. B., LANDAY, A. L., CLOUTIER, G., TREMBLAY, C. L., & EL-FAR, M. (2023). **Differential Impact of IL-32 Isoforms on the Functions of Coronary Artery Endothelial Cells: A Potential Link with Arterial Stiffness and Atherosclerosis.** *Viruses*, 15(3), 700. <https://doi.org/10.3390/v15030700>.

YANG, Z., SHI, L., XUE, Y., ZENG, T., SHI, Y., LIN, Y., & LIU, L. (2019). **Interleukin-32 increases in coronary arteries and plasma from patients with coronary artery disease.** *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 497, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.019>.

YANG Z, SHI L, XUE Y et al (2019) **Interleukin-32 increases in coronary arteries and plasma from patients with coronary artery disease.** *Clin Chim Acta* 497:104–109.

CHEN, W., XI, S., KE, Y., & LEI, Y. (2023). **The emerging role of IL-38 in diseases: A comprehensive review.** *Immunity, inflammation and disease*, 11(8), e991. <https://doi.org/10.1002/iid3.991>.

MORA J, SCHLEMMER A, WITTIG I, et al. **Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses.** *J Mol Cell Biol*. 2016;8(5):426-438.

SUN X, HOU T, CHEUNG E, et al. **Anti-inflammatory mechanisms of the novel cytokine interleukin-38 in allergic.** *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):631-646.

LU, C., ZHOU, F., XIAN, H., SUN, S., YUE, J., ZHANG, Y., ZHAO, Q., LUO, X., & LI, Y. (2023). **Serum IL-38 Level Was Associated with Incidence of MACE in the STEMI Patients.** *International journal of general medicine*, 16, 2987–2997.

<https://doi.org/10.2147/IJGM.S417471>

CHESEBRO JH, KNATTERUD G, ROBERTS R, et al. **Trombolisys in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge.** *Circulation*. 1987; 76:142-154.

DAMEN, M. S. M. A., POPA, C. D., NETEA, M. G., DINARELLO, C. A., & Joosten, L. A. B. (2017). **Interleukin-32 in chronic inflammatory conditions is associated with a higher risk of cardiovascular diseases.** *Atherosclerosis*, 264, 83–91.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.005>

JIN, S., LIU, X., WANG, Y., YU, J., & JIANG, M. (2022). **Effects of IL-32 polymorphisms and IL-32 levels on the susceptibility and severity of coronary artery disease.** *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(1), e24114.

<https://doi.org/10.1002/jcla.24114>

LI, W., LIU, Y., MUKHTAR, M. M., GONG, R., PAN, Y., RASOOL, S. T., GAO, Y., KANG, L., HAO, Q., PENG, G., CHEN, Y., CHEN, X., WU, J., & ZHU, Y. (2008). **Activation of interleukin-32 pro-inflammatory pathway in response to influenza A virus infection.** *PloS one*, 3(4), e1985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001985>

FAZEL, R; JOSEPH TI; SANKARDAS MA, et al. **Comparison of reperfusion strategies for ST-segment-elevation myocardial infarction: a multivariate network meta-analysis.** *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015186.

FADAEI, R., BAGHERI, N., HEIDARIAN, E., NOURI, A., HESARI, Z., MORADI, N., AHMADI, A., & Ahmadi, R. (2020). **Serum levels of IL-32 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with TNF- $\alpha$  and IL-6.** *Cytokine*, 125, 154832. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154832>

V. CATALAN, J. GOMEZ-AMBROSI, A. RODRIGUEZ, B. RAMIREZ, V. VALENTI, R. MONCADA, M.F. LANDECHO, C. SILVA, J. SALVADOR, G. FRUHBECK, **Increased Interleukin-32 levels in obesity promote adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling: effect of weight loss,** *Diabetes* 65 (12) (2016) 3636–3648.

ZHONG, Y., YU, K., WANG, X., WANG, X., JI, Q., & ZENG, Q. (2015). **Elevated Plasma IL-38 Concentrations in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Their Dynamics after Reperfusion Treatment.** *Mediators of inflammation*, 2015, 490120. <https://doi.org/10.1155/2015/490120>.

ZHAO, T., YU, M., LI, M., & LI, Y. (2022). **Serum IL-38 levels in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Endokrynologia Polska*, 73(6), 988–989.

<https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0089>

XU K, SUN J, CHEN S, et al. **Hydrodynamic delivery of IL-38 gene alleviates obesity-induced inflammation and insulin resistance.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;508(1):198-202.