



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

AUGUSTO FERREIRA CORREIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS INTERLEUCINAS 22, 32, 38 E
A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRADESNIVELAMENTO DO
SEGMENTO ST (IAMCSST) EM PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÃO
CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) PRIMÁRIA.**

Recife

2024

AUGUSTO FERREIRA CORREIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS INTERLEUCINAS 22, 32, 38 E
A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRADESNIVELAMENTO DO
SEGMENTO ST (IAMCSST) EM PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÃO
CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) PRIMÁRIA.**

Tese apresentada ao Programa de pós-graduação em Inovação Terapêutica do Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em inovação terapêutica. Área de concentração: Cardiologia Intervencionista e medicina translacional.

Orientador: Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira.

Recife

2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Correia, Augusto Ferreira.

Associação entre os níveis séricos das interleucinas 22, 32, 38 e a síndrome coronariana aguda com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) primária / Augusto Ferreira Correia. - Recife, 2024.

87 f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, 2024.

Orientação: Dinaldo Cavalcanti de Oliveira.

Inclui referências e anexos.

1. Interleucina-22; 2. Interleucina-32; 3. Interleucina-38; 4. Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST. I. Oliveira, Dinaldo Cavalcanti de. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

AUGUSTO FERREIRA CORREIA

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS INTERLEUCINAS 22, 32, 38 E A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST (IAMCSST) EM PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) PRIMÁRIA.

Tese apresentada ao Programa de pós-graduação em Inovação Terapêutica do Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em inovação terapêutica.

Aprovado em 25/07/2024.

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Esmeralci Ferreira (Examinador Externo)
Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco – UPE

Prof. Dr. Elton Max Nascimento do Egito (Examinador Externo)
Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco – SES-PE

Profª. Drª. Maria Mariana Barros Melo da Silveira (Examinadora Externa)
Universidade de Pernambuco – UPE

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guardar em todos os momentos da minha vida.

Ao professor, orientador e amigo de todas as horas, Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, que acreditou e sempre me incentivou a persistir nessa jornada.

Aos professores e funcionários do PPGIT/UFPE, pelo suporte imprescindível durante o curso, em especial ao amigo Paulo Germano.

Ao amigo Marlon Carvalho, pela paciência e resiliência de todos os dias.

A minha família, pelo apoio constante.

Aos pacientes, que são o motivo do nosso estudo.

“Além, muito além onde quero chegar
Caindo a noite me lanço no mundo
Além do limite do vale profundo
Que sempre começa na beira do mar...”

(Zé Ramalho, 1979)

RESUMO

A síndrome coronariana aguda (SCA) é o espectro da doença arterial coronariana (DAC) associado a pior prognóstico. Em indivíduos com uma SCA, especialmente no infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), a realização da intervenção coronária percutânea (ICP) de emergência é mandatória. As interleucinas (ILs) atuam na sinalização e regulação das respostas imunes, sendo pontos-chave para o desenvolvimento e instabilização das placas ateroscleróticas. O objetivo deste trabalho foi avaliar as associações entre os níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária. É um estudo transversal, de coleta prospectiva, descritivo e analítico. Foram recrutados 280 participantes divididos em dois grupos (210 casos vs 70 controles saudáveis), conforme os critérios de elegibilidade. Foram avaliados o perfil clínico e angiográfico dos pacientes. Os níveis séricos das interleucinas foram quantificados por ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). As análises estatísticas foram realizadas pelo testes de Mann-Whitney, Fisher e Pearson, sendo considerado significativo um $p < 0,05$. No grupo dos casos a idade média foi $63,5 \pm 11,67$ anos, houve maior acometimento de homens (63,8%). Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (76,2%), tabagismo (55,2%) e diabetes mellitus (DM) (38,1%) foram as comorbidades mais prevalentes. Nos controles a idade média foi $55,5 \pm 10,51$ anos, 60% foram homens e 40% mulheres. O tempo porta-balão foi > 60 minutos em 83,3% dos casos, o vaso mais acometido foi a artéria descendente anterior (ADA) (53,8%), houve sucesso angiográfico em 84,8% dos casos e a população de DAC multiarterial foi 71,4%. O nível sérico da IL-22 foi menor nos casos em relação aos controles 149,63 (84,99 - 294,56) vs 482,67 (344,33 - 641,00), $p < 0,001$. A avaliação dos níveis séricos das ILs de acordo com a artéria coronária culpada pelo infarto, mostrou associação entre valores mais baixos de IL-22 e a artéria coronária direita (ACD) em comparação a ADA e a artéria circunflexa (ACX). Em relação ao tempo porta-balão (≤ 60 minutos vs > 60 minutos) a comparação entre as dosagens das ILs mostrou associação entre níveis séricos mais baixos de IL-22 e menores tempos de reperfusão 106,00 (49,60 - 171,71) vs 153,00 (88,86 - 313,60), $p = 0,043$. Ao comparamos as dosagens das ILs e a extensão da DAC, níveis circulantes mais elevados de IL-32 associaram-se doença multiarterial 0,00 (0,00 - 385,03) vs 0,00 (0,00 - 69,20), $p = 0,013$. A comparação entre a dosagem das ILs e o sucesso angiográfico não mostrou associações significativas. O mesmo ocorreu quando esta análise foi feita em relação a presença do DM. Foi gerada a hipótese de que os níveis séricos de IL-22 são menores quando comparados pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária a controles saudáveis, enquanto os níveis séricos de IL-32 e IL-38 não diferem nesses grupos.

Palavras-chave: **Interleucina-22. Interleucina-32. Interleucina-38. Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST.**

ABSTRACT

Acute coronary syndrome (ACS) is the spectrum of coronary artery disease (CAD) associated with a worse prognosis. In individuals with an ACS, especially in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), emergency percutaneous coronary intervention (PCI) is mandatory. Interleukins (ILs) act in signaling and regulating immune responses, being key points for the development and instability of atherosclerotic plaques. The objective of this study was to evaluate the associations between serum levels of IL22, IL32 and IL38 in patients with STEMI undergoing primary PCI. It is a cross-sectional, prospective, descriptive and analytical study. 280 participants were recruited and divided into two groups (210 cases vs 70 healthy controls), according to the eligibility criteria. The clinical and angiographic profile of the patients were evaluated. Serum levels of interleukins were quantified by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Statistical analyzes were performed using the Mann-Whitney, Fisher and Pearson tests, with $p < 0.05$ being considered significant. In the group of cases, the average age was 63.5 ± 11.67 years, with men being more affected (63.8%). Systemic arterial hypertension (SAH) (76.2%), smoking (55.2%) and diabetes mellitus (DM) (38.1%) were the most prevalent comorbidities. In controls, the average age was 55.5 ± 10.51 years, 60% were men and 40% women. Door-to-balloon time was > 60 minutes in 83.3% of cases, the most affected vessel was the anterior descending artery (LAD) (53.8%), there was angiographic success in 84.8% of cases and the population of Multivessel CAD was 71.4%. The serum level of IL-22 was lower in cases compared to controls 149.63 (84.99 - 294.56) vs 482.67 (344.33 - 641.00), $p < 0.001$. The assessment of IL serum levels according to the coronary artery responsible for the infarction showed an association between lower IL-22 values and the right coronary artery (RCA) compared to the LAD and the circumflex artery (ACX). Regarding door-to-balloon time (≤ 60 minutes vs > 60 minutes), the comparison between IL dosages showed an association between lower serum levels of IL-22 and shorter reperfusion times 106.00 (49.60 - 171.71) vs 153.00 (88.86 - 313.60), $p = 0.043$. When comparing IL dosages and the extent of CAD, higher circulating levels of IL-32 were associated with multivessel disease 0.00 (0.00 - 385.03) vs 0.00 (0.00 - 69.20), $p = 0.013$. Comparison between IL dosage and angiographic success showed no significant associations. The same occurred when this analysis was carried out in relation to the presence of DM. The hypothesis was generated that serum levels of IL-22 are lower when comparing patients with STEMI undergoing primary PCI to healthy controls, while serum levels of IL-32 and IL-38 do not differ in these groups.

Keywords: **Interleukin-22. Interleukin-32. Interleukin-38. Acute myocardial infarction with ST segment elevation.**

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Resumo do papel das interleucinas nas DCV.	36
Quadro 2	Fluxograma para o recrutamento de participantes para a pesquisa.	39
Figura 1	Infarto agudo do miocárdio com ST: supradesnivelamento do segmento ST: apresentação clínica, eletrocardiograma e noções da fisiopatologia.	19
Figura 2	Intervenção coronária percutânea (ICP) primária.	24
Figura 3	Vias de sinalização biológica das interleucinas (IL) IL-22, IL-32 e IL-38.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Análise descritiva das características clínicas dos pacientes.	44
Tabela 2	Análise descritiva dos pacientes por subgrupos.	46
Tabela 3	Comparação dos valores séricos das IL-22, IL-32 e IL-38 entre casos e controles.	46
Tabela 4	Avaliação do gênero e perfil clínico dos pacientes de acordo com a artéria coronária acometida.	47
Tabela 5	Comparação entre os níveis séricos de IL-22, IL-32 e IL-38 de acordo com a artéria culpada pelo infarto.	48
Tabela 6	Avaliação estatística do gênero e perfil clínico dos pacientes de acordo com o tempo porta-balão.	49
Tabela 7	Comparação entre os valores séricos da IL-22, IL32- IL-38 de acordo com o tempo porta-balão.	50
Tabela 8	Avaliação do gênero e o perfil clínico dos pacientes de acordo com o sucesso angiográfico.	51
Tabela 9	Comparação entre os valores séricos da IL-22, IL32- IL-38 de acordo com o sucesso angiográfico.	52
Tabela 10	Avaliação comparativa do perfil clínico de pacientes multiarteriais e uniarteriais.	53
Tabela 11	Comparação entre os valores séricos da IL-22, IL32- IL-38 de acordo com a extensão da doença arterial coronariana.	54
Tabela 12	Comparações de variáveis clínicas entre pacientes com e sem Diabetes Mellitus.	55
Tabela 13	Análise estatística univariada dos valores de interleucinas séricas IL-22, IL-32 e IL-38 em pacientes com e sem Diabetes Mellitus.	56

LISTA DE ABREVIATURAS

ACD	Artéria coronária direita
ACX	Artéria circunflexa
ADA	Artéria descendente anterior
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BRA	Bloqueadores dos receptores da angiotensina
CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CXCL	CXC ligante
DAC	Doença arterial coronariana
DAPT	Tratamento com dupla anti-agregação plaquetária
DCV	Doenças cardiovasculares
DG	Ramo diagonal
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Ramo descendente posterior
DRC	Doença renal crônica
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	Sintase do óxido nítrico endotelial
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	High density lipoprotein
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST
IC	Insuficiência cardíaca
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
ICP	Intervenção coronária percutânea
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina

IL-1RAPL1	IL-1 receptor accessory protein like 1
IL-22BP	IL-22 binding protein
IL-22KO	Knock-out para IL-22
IL-22R	IL-22 recombinante
INF-γ	Interferon gama
Jak	Janus quinase
LDL	Low density lipoprotein
LINAT	Laboratório de Imunomodulação e Novas abordagens Terapêuticas
MACE	major adverse cardiovascular events
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MG	Ramo marginal
MMP	Metalopreinases
MMP-9	Metaloproteinase de matriz 9
mRNA	RNA mensageiro
NF-κB	Fator de transcrição nuclear κB
NK	Células natural killer
NO	Óxido nítrico
NOD	Domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos
OCT	Tomografia de coerência óptica
PAI-1	Ativador de plasminogênio inibidor
PCR	Proteína C reativa
PCSK9	Proteína convertase subtilisina / kexin tipo 9
PI	Procolágeno tipo I
PKB	Proteína quinase B
PPGIT	Programa de pós-graduação em inovação terapêutica
PR3	Proteinase-3
PROCAPE	Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco
RGD motif	Tripéptido Arginyl-Glycyl-Aspartic acid
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SAA	Amiloide sérico A
SCA	Síndrome coronariana aguda
SCC	Síndrome coronariana crônica

siRNA	Small interfering RNA
SM	Salário mínimo
STAT	Signal transducer and activator of transcription
SUS	Sistema único de Saúde
TCE	Tronco coronariano esquerdo
TCFA	Fibroateroma de capa fina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th	Linfócitos T helper
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group</i>
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TNI	Troponina ultrassensível
Tyk2	Tirosina quinase 2
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
VP	Ramo Ventricular Posterior
VSMC	Células da musculatura lisa dos vasos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Justificativa.....	15
1.2 Hipótese.....	15
1.3 Objetivos.....	16
1.3.1 Objetivo Geral.....	16
1.3.2 Objetivos Específicos.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 Fisiopatologia.....	19
2.2 Abordagem terapêutica da SCA.....	23
2.3 Biomarcadores da DAC.....	26
2.3.1 Citocinas inflamatórias e DAC.....	28
2.4 Interleucina 22 (IL-22).....	30
2.5 Interleucina 32 (IL-32).....	32
2.6 Interleucina 38 (IL-38).....	34
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
3.1 Tipo de estudo.....	38
3.2 Local do estudo.....	38
3.3 Amostra.....	38
3.4 Critérios de inclusão.....	38
3.5 Critérios de exclusão.....	38
3.6 Fluxograma do estudo.....	39
3.7 Definição das variáveis.....	40
3.8 Instrumento para coleta de dados.....	41
3.9 Coleta e avaliação do material biológico.....	41
3.10 Análise estatística.....	42
3.11 Procedimentos éticos.....	42
3.12 Orçamento.....	43
4 RESULTADOS.....	44
5 DISCUSSÃO.....	57
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	71
7 CONCLUSÃO.....	72

8 REFERÊNCIAS.....	73
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES ALFABETIZADOS.....	83
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES NÃO ALFABETIZADOS.....	85
ANEXO C - FICHA CLÍNICA DO ESTUDO.....	87

1. INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no mundo.¹ No Brasil, a doença arterial coronariana (DAC) é o principal motivo de óbitos na população brasileira.² Em 2017, 2,5 milhões de brasileiros com idade maior que 20 anos foram diagnosticados com DAC.³

As síndromes coronarianas agudas (SCA) constituem o espectro clínico da DAC associado a pior prognóstico, já o infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), que corresponde a aproximadamente 38% dos casos de SCA, aquele associado a maior mortalidade.^{4,7} Nesse contexto, é de fundamental importância a criação de novas alternativas de rastreio clínico, capazes de reunir efetividade e aplicabilidade no cenário da DAC.

Ressalta-se que esse estudo é pioneiro em Pernambuco, uma vez que avaliou os níveis séricos das interleucinas (IL) IL-22, IL-32 e IL-38 em pacientes com IAMCSST submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) primária em hospital cardiológico de referência. Desse modo, espera-se contribuir para um melhor entendimento da DAC, fomentando a elaboração de ferramentas, capazes de modificar a história natural da doença.

1.2 Hipótese

A hipótese é a de que existe associação entre os níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

Avaliar as associações entre os níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPP).

1.3.2 Objetivos Específicos

- ◆ Descrever os níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST e em controles saudáveis e compará-los.

- ◆ Comparar os níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST de acordo com a artéria coronária culpada.
- ◆ Identificar eventuais diferenças nos níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST dividindo-os em tempo de reperfusão da artéria coronária culpada \leq 60 minutos ou $>$ 60 minutos.
- ◆ Realizar a análise comparativa dos níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST dividindo-os quanto ao sucesso angiográfico ou não.
- ◆ Avaliar se existem diferenças séricas da IL22, IL32 e IL38 em pacientes com IAMCSST de acordo com à extensão da doença arterial coronariana.
- ◆ Estudar se pacientes com IAMCSST e Diabetes Mellitus têm níveis séricos da IL22, IL32 e IL38 maiores do que pacientes não diabéticos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em nível global, comprometendo de forma expressiva a produtividade e a qualidade de vida dos indivíduos.¹ Estima-se que, no Brasil, as doenças do aparelho circulatório sejam responsáveis por mais de um terço das mortes, excluídas as causas externas.²

Em 2019, 10% das hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS) foram decorrentes das DCV, o que denota um problema de saúde pública no país.^{2,3} Nesse cenário a doença arterial coronariana (DAC) assume protagonismo devido a suas taxas de morbimortalidade na população, gerando elevados custos diretos e indiretos com a assistência em saúde.³

No Brasil a prevalência de DAC em 2017 foi estimada em 1,75% (2,5 milhões de pessoas) da população brasileira com mais de 20 anos, sendo observado o aumento progressivo da sua prevalência desde a década de 1990.³

Nos Estados Unidos da América (EUA) as DCV também são a principal causa de mortalidade.⁴ No final da década de 2000, as DCV foram responsáveis por 244,8 em cada 100.000 mortes de pessoas. Isso gerou um gasto de U\$ 297,7 bilhões de dólares nesse período, envolvendo custos diretos e indiretos.⁵

As síndromes coronarianas agudas (SCA) são consideradas o espectro clínico da DAC associado a pior prognóstico, devido à rutura das placas de ateroma com pronunciado efeito pró-trombótico.^{3,4}

Fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), idade, histórico familiar de DAC, tabagismo, obesidade e sedentarismo, estão classicamente relacionados a esta doença, uma vez que induzem a progressiva disfunção do endotélio vascular, que leva à progressão da aterosclerose e a instabilidade das placas pela intensa atividade inflamatória.⁶

Nos EUA, estima-se que no ano de 2018 aproximadamente 720.000 indivíduos desenvolveram SCA e outros 335.000 tiveram um evento recorrente.⁴ Nesse cenário, o infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), associa-se à maior mortalidade e corresponde a aproximadamente 38% dos casos de SCA.⁷

Dados da literatura mostram uma tendência no aumento da prevalência e incidência de DCV em países em desenvolvimento^{3,7}. As razões para esse aumento

incluem a expansão da expectativa de vida, junto a mudança no estilo de vida e dos hábitos alimentares nesses locais.^{3,7} Além disso, a DAC ocorre em pacientes mais jovens nos países em desenvolvimento em comparação aos países desenvolvidos.

Por outro lado, nos EUA há uma redução significativa da incidência de hospitalizações por IAMCSST, de 133 por 100.000 pessoas/ano em 1999 para 50 por 100.000 pessoas/ano em 2008.⁷ Isso demonstra a associação entre o baixo nível socioeconômico e o maior risco de ocorrência precoce do IAMCSST.

Em relação ao gênero, o IAMCSST tende a ocorrer em uma idade mais tardia em mulheres devido ao efeito protetor do estrogênio antes da menopausa. Entretanto, as mulheres que desenvolvem IAMCSST antes dos 60 anos apresentam piores desfechos que os homens.⁸

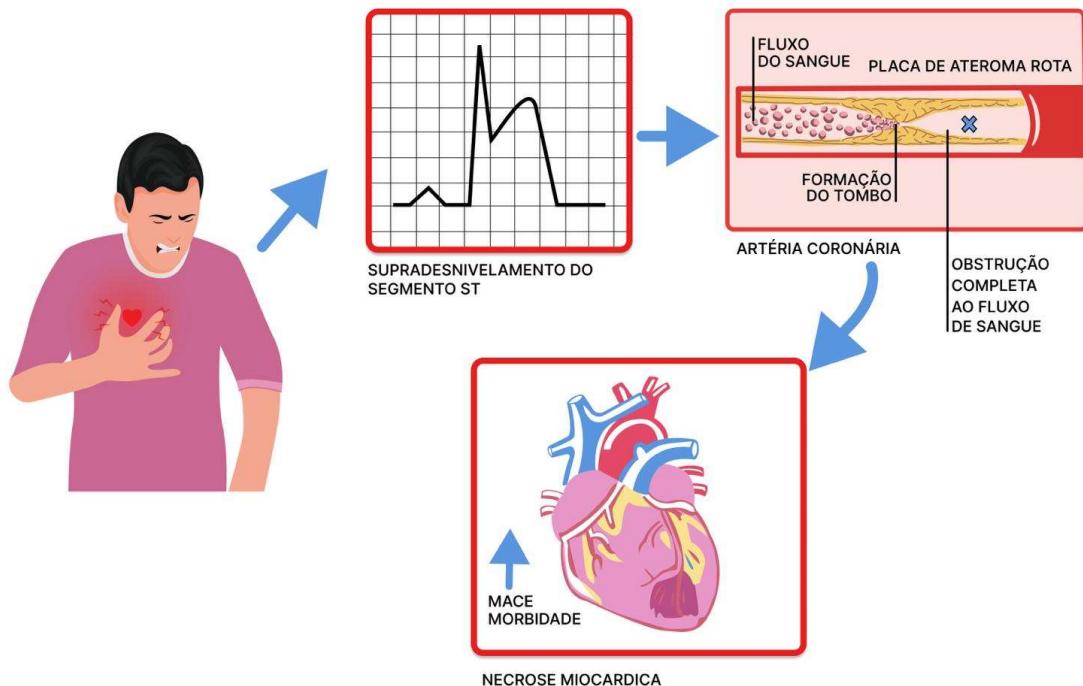
Com o avanço no tratamento das SCA envolvendo as terapias de reperfusão através das intervenções coronárias percutâneas (ICP) e na prevenção primária e secundária da DAC, registros da literatura de larga escala, mostram uma diminuição na mortalidade ajustada nos casos de IAMCSST, porém com uma tendência de estabilização dos índices de mortalidade nos últimos anos.⁹ Tal fato pode estar relacionado ao aumento da idade e à presença de múltiplas comorbidades nesses pacientes, além de eventos cardiovasculares recorrentes pós IAMCSST.¹⁰

De maneira geral, as complicações pós-IAMCSST também estão diminuindo. Em um registro nacional sueco de quase 200.000 pacientes admitidos com IAMCSST de 1996 a 2008, a incidência de insuficiência cardíaca diminuiu de 50% para 28%.¹¹ No Brasil, em 2018 *foram realizadas 78.575 angioplastias coronárias pelo SUS, com mortalidade hospitalar de 2,96% e média de permanência hospitalar de 4,5 dias.*³

Tais fatos suportam à evidência de que o reestabelecimento do fluxo sanguíneo coronariano com a consequente redução da carga isquêmica miocárdica, é o tratamento padrão-ouro no IAMCSST, existindo uma relação direta entre o aprimoramento dos cuidados em saúde e o uso da terapêutica baseada nas diretrizes vigentes, como pontos-chave na promoção de saúde. (Figura 1).

Figura 1. Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST: apresentação clínica, eletrocardiograma e noções da fisiopatologia.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST



Representação esquemática do IAMCSST. Apresentação clínica do paciente com dor precordial decorrente da obstrução completa ao fluxo coronariano secundária a ruptura da placa de ateroma e formação do trombo, levando a isquemia miocárdica aguda. ECG (eletrocardiograma), MACE (*major adverse cardiovascular events*)

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

2.1 Fisiopatologia

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica e multifatorial decorrente da agressão do endotélio vascular, desencadeada pelo aumento das forças de cisalhamento, que ativam os mecanoreceptores presentes em sua superfície. Isso leva a modificações conformacionais no citoesqueleto dessas células, que induzem uma cascata de sinalização intracelular, levando à alteração das suas propriedades físico-químicas e à disfunção.^{6,12,13}

O endotélio é formado por uma única camada de células epiteliais localizadas na camada íntima dos vasos, atuando como uma barreira semipermeável que permite a passagem de água e moléculas menores para o espaço subendotelial.¹⁴ Tal função ocorre pela ação do glicocálice e de proteínas de adesão ou complexos de ligação presentes nessas células.¹²⁻¹⁴

O glicocálice cobre a superfície luminal do endotélio e contribui para a regulação da permeabilidade vascular e formação de uma barreira contra patógenos.¹⁴ Ele é composto por glicoproteínas, proteoglicanos e glicosaminoglicanos de cargas negativas que repelem agentes circulantes como as plaquetas, eritrócitos e leucócitos. Por outro lado, os complexos de ligação (*gap junctions*) mantém a continuidade do endotélio.¹⁵

O óxido nítrico (NO) é essencial para a homeostase vascular. A queda na biodisponibilidade de NO, resultante da redução da sua produção e/ou aumento da degradação pelo ânion superóxido, marca o início da disfunção endotelial.¹⁶ Isso gera uma diminuição na resposta vasodilatadora levando a um status pró-trombótico e pró inflamatório no endotélio.¹⁴⁻¹⁶ Além disso, as espécies reativas de oxigênio (ROS), intermediários reativos de oxigênio molecular, atuam como importantes segundos mensageiros dentro das células onde o desequilíbrio entre a geração de ROS e os sistemas de defesa antioxidante também contribui para a disfunção do endotélio.¹⁶

Fatores de risco clássicos para as DVC como HAS, níveis elevados de LDL (*Low density lipoprotein*) e DM, atuam como gatilho para o processo inflamatório. Há o aumento na produção de IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR) que promovem o status pró-inflamatório do endotélio.¹⁴

As citocinas pró-inflamatórias ligam-se aos seus receptores e culminam na ativação do fator de transcrição nuclear kB (NF- κ B), que estimula a transcrição da selectina-E, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1). A PCR regula negativamente a transcrição da sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS) e desestabiliza o RNA mensageiro (mRNA) da eNOS, resultando em diminuição do NO.¹⁷ Paralelamente, ocorre a reorganização dos filamentos de actina no citoesqueleto das células endoteliais, o que permite a abertura de junções intercelulares através de outras vias de sinalização.^{16,17}

O transporte de lipoproteínas para o espaço subendotelial e o aumento da permeabilidade da túnica íntima aos agentes circulantes, principalmente o colesterol LDL, desempenham um papel fundamental na patogênese da aterosclerose.¹⁸ As partículas de LDL retidas sofrem oxidação (LDLoxi), tornando-as imunogênicas e capazes de estimularem, juntamente com outras substâncias como a angiotensina II, o processo de surgimento de moléculas de adesão leucocitária.¹⁹

As moléculas de adesão são geralmente glicoproteínas, representadas principalmente pelas P-selectinas, E-selectinas, ICAM-1 e VCAM-1. Elas são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para o espaço subendotelial, induzidos por agentes quimiotáticos como a IL-1 e o TNF- α .^{17,19}

Os monócitos migram para o espaço subendotelial, no qual se diferenciam em macrófagos, que por sua vez captam as LDLoxi. Os macrófagos repletos de lipídios são chamados de células espumosas. Os linfócitos T, mediante interação com os macrófagos, diferenciam-se e intensificam a produção de citocinas, que modulam o processo inflamatório local.¹⁷ Isso estimula a ativação das células da musculatura lisa, que passam a se proliferar por ação tanto das citocinas quanto de enzimas proteolíticas capazes de degradar as fibras de colágeno e outros componentes teciduais locais.¹⁷⁻¹⁹

Há um processo de migração dessas células para a túnica íntima. Lá, passam a produzir fatores de crescimento, modulando a formação de uma matriz extracelular e uma capa fibrosa rica em colágeno, que recobre a placa de ateroma e protege o seu conteúdo do meio circulante.¹⁴ Após o insulto inicial, a lesão aterosclerótica progride com o aumento do seu conteúdo inflamatório, secundário a componentes da matriz extracelular e à apoptose das células espumosas e das células T, gerando o núcleo necrótico, de carácter altamente trombogênico.¹⁶

A placas de ateroma classificam-se de acordo com suas características morfológicas. As placas estáveis caracterizam-se pelo predomínio de colágeno organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e um menor núcleo lipídico necrótico. As placas instáveis ou vulneráveis, por sua vez apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente em suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico necrótico proeminente e capa fibrótica tênu. ^{14,16}

Há uma maior tendência de ruptura das placas vulneráveis, uma vez que elas possuem uma atividade inflamatória mais pronunciada, que estimula a ação das metaloproteinases (MPP), levando a uma maior degradação da capa fibrosa.¹⁴ Essas características morfológicas deram origem à nomenclatura fibroateroma de capa fina (TCFA). A Ruptura do TCFA expõe o material trombogênico à luz do vaso que, ao entrar em contato com os fatores de coagulação, desencadeia a formação do trombo e provoca a isquemia súbita característica da SCA.²⁰

O mediador derivado dos linfócitos interferon gama (INF- γ) inibe a produção de colágeno intersticial pelas células da musculatura lisa dos vasos, que é a principal macromolécula da matriz extracelular nas artérias. Os macrófagos, quando estimulados por mediadores inflamatórios, superexpressam membros da família de MMP, além de outras famílias de proteases também capazes de degradar o colágeno intersticial e facilitar a ruptura dos TCFA.²⁰

O status pró-trombótico associa-se à ação direta de mediadores inflamatórios. O fator tecidual, um potente pró-coagulante, é produzido na placa de ateroma por ação dos macrófagos ativados e, em menor grau, pelas células musculares lisas.²¹ A inflamação gera o aumento na produção de fibrina, precursora na formação dos coágulos, e do ativador de plasminogênio inibidor (PAI-1), o principal inibidor endógeno da fibrinólise.^{20,21}

O estímulo inflamatório em cascata leva à diminuição da síntese e o aumento da degradação do colágeno ao aumento da trombogenicidade do conteúdo a placa e a inibição da trombólise na luz do vaso. Isso propicia o cenário clínico ideal para instabilidade da placa de ateroma e o surgimento da SCA.¹⁹⁻²¹

Nesse contexto, uma placa vulnerável pode sofrer uma erosão ou uma ruptura. As placas complicadas pela erosão tendem a ter uma matriz de colágeno mais rica que àquelas que sofrem uma ruptura. Estudos comprovaram um aumento do teor de proteoglicanos e glicosaminoglicanos, incluindo ácido hialurônico em placas erodidas, além de menos células inflamatórias do que nas placas rotas.^{20,22}

Outro dado interessante é que o tipo de trombo associado à superfície da erosão difere daquele característico da ruptura da placa. Nas erosões, os trombos aspirados tendem a apresentar mais células brancas ricas em plaquetas e em células inflamatórias, enquanto os trombos vermelhos, que são ricos em fibrina e hemácias, associam-se à ruptura das placas.^{19,20}

A apresentação clínica dos pacientes com SCA também difere em relação à erosão ou a ruptura de uma placa vulnerável. Com o avanço dos métodos de imagem intravascular, a tomografia de coerência óptica (OCT) passou a ser utilizada para a caracterização dos mecanismos da SCA, pelo fato de proporcionar uma visualização quase microscópica da íntima dos vasos, através do espectro de luz infra vermelho.^{20,23}

A OCT identifica a ruptura como uma descontinuidade na região da capa fibrosa e o diagnóstico de erosão permanece como diagnóstico de exclusão:

presença de trombo mural sem uma fissura de placa detectável no contexto de uma SCA.²³ Assim, a caracterização das lesões culpadas pela SCA através da OCT apoia o conceito de que a erosão associa-se mais comumente ao infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST (IAMSSST), enquanto a ruptura da placa provoca predominantemente o IAMCSST.²⁴

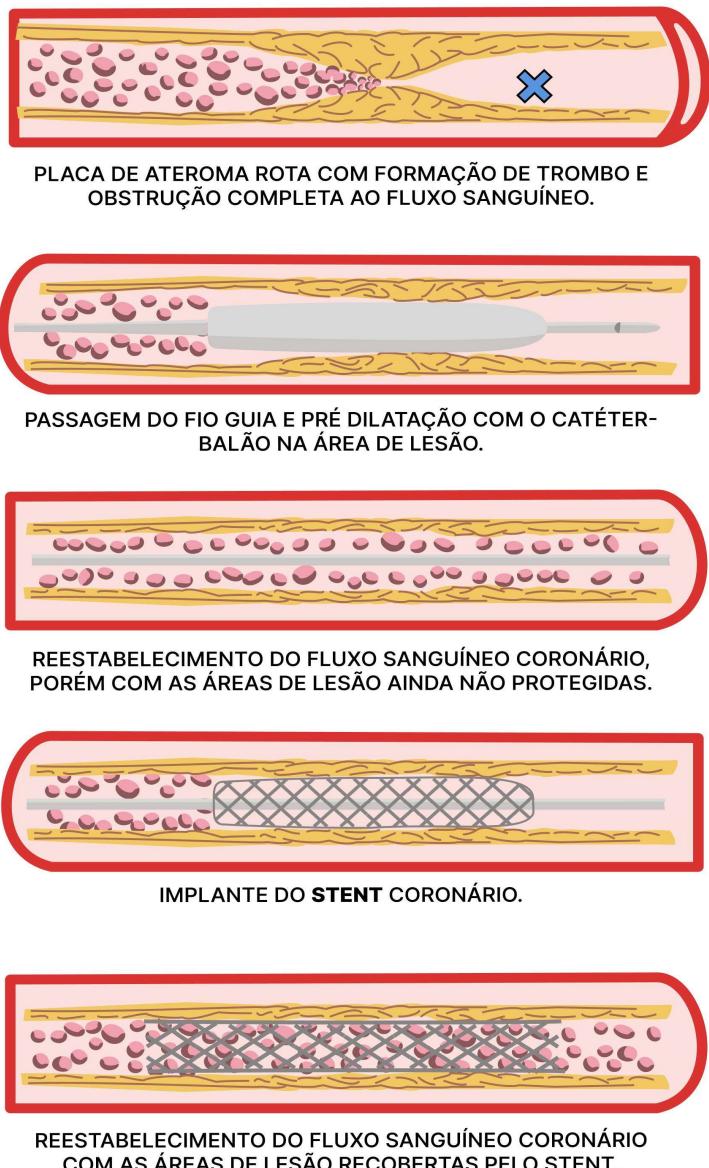
2.2 Abordagem terapêutica da SCA

Em indivíduos que apresentam uma SCA a terapia de reperfusão miocárdica é mandatória, especialmente no contexto de um IAMCSST, em que a estratificação invasiva (cineangiocoronariografia) seguida da ICP de emergência é prioridade, conforme preconizam as diretrizes vigentes.²⁵ É consenso na literatura a relação direta entre a brevidade com que ocorre a recanalização coronariana e o melhor prognóstico clínico.²⁶

Pacientes com IAMCSST devem ser submetidos a ICP primária de maneira imediata, tendo como meta a realização da recanalização coronariana em um tempo inferior a 60 minutos (tempo porta-balão), caso a unidade de saúde na qual o paciente é atendido disponha de um laboratório de hemodinâmica 24 horas.^{25,26} Em situações em que não haja esta disponibilidade, o paciente deve ser transferido para um serviço médico onde a ICP primária seja possível, em que o tempo previsto para a sua realização seja de até 120 minutos²⁷ (Figura 2).

Figura 2 – Intervenção coronária percutânea (ICP) primária.

INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) PRIMÁRIA



Representação esquemática de uma ICP primária - terapia padrão-ouro para a recanalização aguda de uma obstrução coronariana, devendo ser realizada em caráter de emergência e com um tempo porta-balão inferior a 60 minutos em hospitais de que possuam hemodinâmica disponível 24h.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Alternativamente, se a ICP primária não for possível de ser realizada dentro desta janela temporal, indica-se a realização da terapia farmacológica fibrinolítica, exceto nos casos em que existem contraindicações clínicas formais que impeçam o seu uso. Nesse cenário uma abordagem fármaco-invasiva deve ser considerada,

neste caso, a terapia fibrinolítica é seguida de uma ICP dentro das primeiras 24 horas.²⁵⁻²⁷

Chama a atenção o fato de que aproximadamente metade dos pacientes com IAMCSST apresentam aterosclerose significativa em territórios arteriais diferentes daquele que ocasionou o infarto, sendo denominadas lesões não culpadas. A presença dessas lesões fluxo-limitantes associa-se a um pior prognóstico.²⁸

O estudo *COMPLETE* avaliou mais de 4.000 pacientes estáveis com IAMCSST e pelo menos uma lesão significativa não culpada, randomizando os pacientes em dois grupos: tratamento apenas da lesão culpada vs revascularização completa dentro de 45 dias (ICP índice ou em ICPs escalonadas).²⁹ O grupo submetido à revascularização completa apresentou menores taxas de morte cardiovascular ou infarto. Entretanto, tais conclusões não podem ser estendidas para os pacientes IAMCSST, que evoluem com choque cardiológico.²⁵

No estudo *CULPRIT-SHOCK*³⁰ foram avaliados pacientes com IAMCSST em choque cardiológico. Os pacientes foram randomizados para revascularização completa na ICP índice *versus* a ICP apenas da lesão culpada. Evidenciaram-se taxas mais altas de insuficiência renal e morte nos pacientes submetidos a revascularização completa, de modo que no paciente com IAMCSST instável o tratamento apenas da lesão culpada no procedimento índice é o recomendado.^{25,30}

A terapia antiplaquetária é um componente fundamental na propedêutica das SCA. Dados da literatura mostraram que a associação do ácido acetilsalicílico a um inibidor P2Y12 (tratamento com dupla anti-agregação plaquetária - DAPT) após SCA reduz eventos isquêmicos (reinfarto e trombose de stent), com um benefício adicional quando utilizados os inibidores P2Y12 2^a de 3^a geração (prasugrel e ticagrelor), em comparação ao clopidogrel.³¹⁻³³ A redução em eventos isquêmicos no cenário do uso de DAPT tem o ônus do aumento das taxas de sangramento nesses pacientes, porém com um resultado líquido global favorável mantido. Assim, recomenda-se o uso de DAPT por 12 meses após um IAMCSST.³¹⁻³³

A prevenção secundária em pacientes que sofreram uma SCA é crucial e inclui diversas intervenções não farmacológicas, como estimular o paciente a realizar dieta e exercícios físicos, cessação do tabagismo, perda de peso, controle de comorbidades como DM, hipercolesterolemia e reabilitação cardíaca.³⁴ Com base na terapia farmacológica, o uso dos betabloqueadores e dos agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibidores da enzima conversora

de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são terapias de prevenção secundária de longa data, bem estabelecidas por comprovadamente reduzirem a mortalidade desses pacientes.²⁵

O uso da terapia hipolipemiantes é um dos pilares na prevenção secundária das SCA, partindo do raciocínio de que as lipoproteínas circulantes possuem um efeito potencialmente aterogênico, associadas ao risco de desfechos cardiovasculares adversos.³⁵ Atualmente o controle do colesterol é baseado em metas rígidas que preconizam a uma concentração sérica de LDL de até 50mg/dL nos pacientes que sofreram uma SCA (muito alto risco cardiovascular).²⁵

A base do tratamento hipolipemiante se dá através do uso de estatinas de alta potência isoladamente ou em associação com o ezetimiba.^{25,34,35} As doses desses agentes devem ser ajustadas a depender da resposta clínica do paciente e da obtenção das metas de controle do colesterol previamente estabelecidas.³⁵ Uma alternativa farmacológica adicional para potencializar o controle lipídico são os anticorpos monoclonais contra a proteína convertase subtilisina/ kexin tipo 9 (PCSK9) (por exemplo, evolocumabe e alirocumabe), que podem reduzir a concentração sérica de LDL em 50 a 70%, com impacto na redução de novos eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco, sendo uma boa alternativa para pacientes refratários ao tratamento hipolipemiante a despeito de doses otimizadas de estatinas.³⁵⁻³⁸

A atividade inflamatória encontra-se aumentada em pacientes que desenvolvem uma SCA e parece contribuir para o incremento do risco de desenvolvimento de eventos isquêmicos recorrentes em outros territórios coronarianos pela instabilização de lesões não culpadas.^{25,39} O tratamento com colchicina em pacientes após uma SCA tem sido recentemente testado, porém até o momento, as principais diretrizes vigentes não recomendam o seu uso de rotina, visto que faltam dados na literatura que suportem sua efetividade segurança.⁴⁰ Assim, o desenvolvimento de terapias que atuem em pontos-chave das vias inflamatórias da DAC segue como um desafio na prática clínica.

2.3 Biomarcadores da DAC

Durante a cascata inflamatória deflagrada na aterosclerose, diversos mediadores da inflamação são secretados pelas células do endotélio, pela própria placa de ateroma ou por tecidos metabolicamente ativos como o tecido hepático e o

tecido adiposo.⁴¹ Assim, tais mediadores diretamente relacionados ao processo inflamatório podem ser utilizados como biomarcadores úteis na estratificação precoce da DAC.¹⁴

Nesse sentido, a PCR é considerada um biomarcador clássico da disfunção do endotélio e do aumento do risco de DAC em seus diferentes estágios clínicos.⁴² Ela é uma proteína de fase aguda produzida principalmente pelos hepatócitos após a estimulação de citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , que regula negativamente a transcrição da eNOS nas células endoteliais, levando na redução de liberação de NO.^{41,42} A PCR também aumenta a expressão de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina no endotélio e estudos demonstram a associação positiva entre os seus níveis e o aumento na concentração de colesterol LDL.⁴²

O fibrinogênio é uma glicoproteína circulante que desempenha um papel na cicatrização de feridas, na trombose e na agregação plaquetária através da ativação de vias inflamatórias que incrementam a vasoconstrição arterial e a adesão leucocitária.⁴³ Níveis aumentados de fibrinogênio plasmático associam-se a um risco aumentado de desenvolvimento de DAC devido à sua correlação positiva com o grau de desenvolvimento da placa de ateroma.⁴³ Além de atuar como ponto-chave no sistemas hemostático e fibrinolítico, o fibrinogênio pode ser considerado como um biomarcador de inflamação e/ou trombose nas DCV.¹⁴

O Amiloide sérico A (SAA) refere-se a uma família de proteínas codificadas por quatro genes SAA (SAA1, SAA2, SAA3 e SAA4), entretanto apenas o SAA1 e o SAA2 são proteínas de fase aguda, com propriedades pró-inflamatórias e pró-aterogênicas.⁴⁴ Estudos clínicos avaliaram o papel dos níveis de SAA na DAC e no desenvolvimento de eventos cardiovasculares futuros, onde constatou-se a associação deste biomarcador com a gravidade angiográfica da DAC, principalmente em mulheres.⁴⁵

A busca por biomarcadores da DAC tem crescido exponencialmente ao longo do tempo. Eles fornecem informações valiosas sobre a fisiopatologia da aterosclerose, tendo aplicabilidade clínica tanto na avaliação diagnóstica e prognóstica, quanto no desenvolvimento de novas propostas terapêuticas para a DAC e a SCA.¹⁴

2.3.1 Citocinas Inflamatórias e DAC

As citocinas são proteínas solúveis, de baixo peso molecular que atuam na sinalização e regulação do sistema imunológico. Quando são sintetizadas por fagócitos mononucleares são denominadas monocinas e quando são produzidas por linfócitos denominam-se linfocinas. Entretanto, uma mesma citocina pode ser produzida por linfócitos, monócitos e outras células, incluindo as células endoteliais.⁴⁶

As citocinas podem ser classificadas como induzíveis e constitutivas. As induzíveis podem ser estimuladas por qualquer fator que altere a homeostase celular, de modo que o seu mRNA mensageiro pode aumentar mais de 300 vezes em poucas horas de ativação. As constitutivas são responsáveis basicamente pelo trânsito leucocitário basal.⁴⁶

Historicamente, algumas citocinas foram denominadas interleucinas (IL), por serem produzidas por leucócitos e atuarem na sinalização e ativação de outros leucócitos. Com o passar do tempo observou-se que as ILs são produzidas especialmente pelos linfócitos T *helper* (Th), entretanto, outras células envolvidas na cascata inflamatória podem atuar na produção e nas vias de sinalização desses mediadores. A presente nomenclatura acabou sendo mantida por questões de padronização.^{46,47}

As citocinas quimiotáticas são chamadas de quimiocinas. Assim, as quimiocinas apresentam papel central na fisiologia leucocitária, ao controlar a ativação e o tráfego basal dessas células. Tal denominação advém da propriedade de algumas citocinas de exercer a quimiotaxia para leucócitos e outras células inflamatórias.^{46,47}

De um modo geral, as citocinas incluem um extenso grupo de proteínas pleiotrópicas que atuam na cascata de inflamação e, consequentemente, no desenvolvimento da aterosclerose. Mediadores como o TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-18 estão classicamente relacionados com a indução da expressão de moléculas de adesão leucocitária e no comprometimento da resposta fisiológica basal do endotélio.¹⁴

O TNF- α é uma glicoproteína produzida principalmente por monócitos ativados e macrófagos. Quantidades menores de TNF são produzidas pelas células endoteliais, adipócitos, mastócitos, linfócitos T e células musculares lisas.⁴⁸ O TNF- α

atua nas células ligando-se aos receptores (TNF-R1 ou TNF-R2), de modo que este estímulo ativa a produção de outras citocinas e serve de gatilho para início da cascata do ácido araquidônico. Isso gera o aumento na concentração intracelular de radicais livres, estimula o fígado a produzir proteínas de fase aguda e também impele o tecido adiposo a produzir adiponectina.⁴⁹

Considera-se o TNF um fator pró-aterosclerótico, visto que estudos clínicos demonstraram que a elevação dos seus níveis circulantes se associa à disfunção endotelial em pacientes hipertensos, ao aumento da espessura médio-intimal carotídea e ao risco de desenvolvimento de DAC.⁵⁰

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, linfócitos T e adipócitos em resposta a níveis elevados de IL-1, TNF- α , interferon e lipopolissacarídeos bacterianos.⁵¹ Ela atua através de seus receptores ligados à membrana (IL-6R) em monócitos, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e hepatócitos, mas também pode ligar-se a receptores solúveis no sangue, mantendo sua função de ativação celular.^{50,51}

A IL-6 estimula o fígado a produzir proteínas de fase aguda, como o fibrinogênio, a PCR e a SAA, que culmina na ativação plaquetária, aumento da viscosidade sanguínea e na queda nos níveis de HDL (*high density lipoprotein*).⁵¹ Por ação parácrina e autócrina nos monócitos, a IL-6 contribui para a deposição de fibrinogênio e aumento na captação de lipídios pelos macrófagos no endotélio com a formação das células espumosas. Além disso, esta citocina estimula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, cuja ativação está associada à resistência à insulina, HAS e obesidade central.^{50,51}

A IL-6 é pró-aterogênica e parece ser um potencial biomarcador de instabilidade da placa de ateroma, visto que os indivíduos com níveis plasmáticos elevados de IL-6 foram associados à presença de TCFA detectadas pela OCT.⁵² Maiores níveis plasmáticos de IL-6 em pacientes com DAC estável associaram-se a uma maior incidência de desfechos negativos como IAM, desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) e aumento da mortalidade cardiovascular ou por todas as causas.⁵³

IL-8 é uma citocina com uma potente ação quimiotáxica para neutrófilos e linfócitos T. Dados da literatura apontam que a IL-8 pode ser útil como biomarcador na DAC, como um preditor de eventos cardiovasculares.⁵⁴ Estudo prospectivo, incluindo a confirmação angiográfica de DAC estável, apontou a IL-8 como um

possível preditor independente de eventos cardiovasculares negativos, independente de outras citocinas.⁵⁴

IL-18 é uma citocina pró-inflamatória que pertence a superfamília da IL-1. É produzida principalmente por macrófagos e possui funções pleiotrópicas induzindo a expressão de outras citocinas implicadas na aterosclerose.⁵⁵ Elevação nos níveis circulantes de IL-18 foram associados à instabilidade da placa de ateroma e considerados um preditor de eventos coronarianos em homens europeus saudáveis, sugerindo que a dosagem da IL-18 sérica pode ser usada como um marcador prospectivo e independente de risco na DAC.^{55,56}

Outras citocinas circulantes foram recentemente propostas como promissores biomarcadores da DAC, como a IL-37, que tinha níveis séricos aumentados em pacientes com SCA e associou-se aos piores desfechos clínicos após IAMCSST.⁵⁷

Apesar dos dados disponíveis na literatura suportarem a ideia de que as citocinas sejam bons biomarcadores da DAC, existe a necessidade da realização de mais estudos clínicos e epidemiológicos que validem os seus valores preditivos quando avaliadas isoladamente ou em conjunto, levando em conta os fatores ambientais, comportamentais e étnicos das populações de estudo, dado o cenário multifatorial que envolve o desenvolvimento da DAC.

2.4 Interleucina 22 (IL-22)

A IL-22 faz parte da família da IL-10, que possui ações multifuncionais e atua na regulação do crescimento e na diferenciação celular, modulando as respostas imunológicas e inflamatórias.^{58,59} A IL-22 pode ser produzida tanto por células da linhagem linfóide (Th1, Th17, Th22, $\gamma\delta$ T, etc.) quanto por células linfocitárias inatas. As células T humanas que produzem esta interleucina são principalmente as células Th22, que também secretam outros mediadores inflamatórios como o TNF- α .⁵⁹

A IL-22 possui uma função importante na inflamação, proliferação celular, reparo tecidual e defesa imune dos indivíduos, dados recentes apontam que ela pode modular o desenvolvimento das DCV. Assim, a IL-22 tende a se consolidar tanto como biomarcador, quanto como alvo terapêutico na prática clínica.^{59,60}

O receptor de IL-22 é o ponto-chave para que esta interleucina desempenhe o seu papel biológico. Em humanos, o gene que codifica o receptor da IL-22 está estruturalmente relacionado à IL-

10. Assim, o complexo receptor de IL-22 consiste nos membros IL-22R1 e IL-10R2. A IL-22 atua ligando-se ao seu complexo receptor heterodimérico, composto pelo receptor primário IL-22R1 e pelo co-receptor IL-10R2, onde a sua ligação induz a sinalização intracelular através da via *Jak (Janus kinase) - STAT (signal transducer and activator of transcription)*.⁵⁸⁻⁶⁰

Em adição ao complexo receptor de IL-22 associado à superfície celular, também existe uma proteína de ligação solúvel da IL-22 (IL-22BP).⁶¹ Este é um receptor de IL-22 de cadeia única e de alta afinidade, que é codificada por um gene que não possui sequências para ancoragem à membrana plasmática. A IL-22BP possui maior afinidade e especificidade para IL-22, sendo amplamente utilizada como inibidor competitivo eficaz da sinalização de IL-22 *in vitro*.⁶²

Após a IL-22 formar um complexo com IL-22R1 e IL-10R2, a fosforilação da STAT3 é induzida pela ativação de moléculas sinalizadoras, onde a tirosina quinase 2 (Tyk2) ativa o IL-10R2 e a JAK1 ativa a IL-22R1. Também foi relatada a fosforilação da STAT5 e STAT1.⁵⁸ Estas modificações das STATs promovem a sua dimerização molecular, permitindo que elas se transloquem para o núcleo e regulem a expressão dos seus genes alvo. Além disso, IL-22 também utiliza a Tyk2 e a Jak1 para transmitir sinais de fosforilação, ativando outros moduladores de resposta intracelular como a proteína quinase B (PKB) e a proteína quinase ativada por mitógeno.⁶³

O papel preciso da IL-22 na aterosclerose ainda é controverso, embora a maioria dos estudos sugira um efeito pró-aterogênico.^{58,59} Evidenciou-se que os níveis de IL-22 são marcadamente mais elevados em pacientes com SCA quando comparados pacientes com DAC estável e controles saudáveis.⁶⁴ Isso sugere que esta interleucina contribui para o desenvolvimento e instabilidade das placas de ateroma, uma vez que a ativação da STAT3 relaciona-se diretamente com a ativação leucocitária, progressão da disfunção endotelial e intensificação da cascata inflamatória.⁶⁵

A interação da IL-22 com o seu receptor pode induzir as células endoteliais a produzirem uma variedade de moléculas de adesão como ICAM-1 e VCAM-1, que atuam no recrutamento dos monócitos.^{58,59} Ensaios clínicos demonstraram que os níveis de IL-22 estão aumentados em pacientes com doença aterosclerótica definida e que se correlacionaram positivamente com os níveis de outras quimiocinas pró-inflamatórias como a CXC ligante (CXCL-11, CXCL-10 e CXCL-

9).^{58,59} A IL-22 também atua na regulação e proliferação das células da musculatura lisa dos vasos (VSMC), contribuindo para o crescimento da placa de ateroma.⁶⁶ Em modelos animais a IL-22 e seu receptor IL-22R1 foi regulada positivamente no endotélio após indução de lesões isquêmicas.⁶⁷

O desenvolvimento da hipercolesterolemia mantém relação com os níveis de IL-22, visto que, ela associa-se positivamente aos níveis circulantes de LDL. A ativação da STAT1 e STAT5 incrementam a formação de células espumosas, de modo que é possível que a IL-22 promova o acúmulo de colesterol na parede dos vasos através da regulação dessas vias de sinalização.⁶⁸

Os níveis plasmáticos de IL-22 foram marcadamente mais elevados em pacientes com HAS quando comparados a controles saudáveis, fato que a correlaciona diretamente a um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da DAC. Assim, atualmente considera-se a IL-22 como um alvo promissor na terapêutica da HAS.⁶⁹

2.5 Interleucina 32 (IL-32)

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 NK4.⁷⁰ 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-32.⁷¹ Sabe-se que a IL-32 é regulada positivamente na inflamação, trazendo um risco aumentado para o desenvolvimento das DCV. Porém, o seu papel na patogênese da aterosclerose ainda não está claro.⁷²

A IL-32 é produzida nas células a partir do gene que se localiza no cromossomo 16p13.⁷⁰ Esta citocina pode ser expressa em pelo menos dez (10) isoformas diferentes e todas elas contêm um tripéptido *Arginyl-Glycyl-Aspartic acid (RGD motif)*, que também está presente em proteínas da matriz extracelular, responsáveis pela movimentação e adesão intercelular.^{70,72}

Não foi identificado um receptor específico para IL-32, no entanto, a proteinase-3 (PR3) comporta-se como um agente de forte interação com isoforma IL-32 α .⁷⁰ A PR3 atua como uma protease presente na membrana plasmática de neutrófilos e monócitos, proporcionando o aumento na atividade de outras citocinas circulantes, como IL-6 e TNF- α , através da clivagem de suas estruturas. Além disso,

as integrinas também podem servir como receptores para IL-32 α a partir da interação entre os *RGD motif* expostos extracelularmente.^{70,71}

Com a identificação da expressão da IL-32 em células NK e em outras células do sistema imunológico, incluindo as células T, evidenciou-se o papel desta interleucina na modulação da resposta inflamatória.⁷⁰ As funções conhecidas da IL-32 incluem a indução de um status pró-inflamatório através do estímulo à produção de outras interleucinas, diferenciação leucocitária e na apoptose celular.⁷³ Nas células THP-1, a IL-32 estimulou a produção de TNF- α , IL-1 β , IL-8 e IL-6 ativando o fator nuclear kappa B (NF- κ B) através da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Em monócitos, a isoforma IL-32 γ induziu a produção de IL-1 β e IL-6 além da diferenciação de monócitos para macrófagos.⁷³

Apesar das evidências atuais, ainda existem divergências a respeito da atividade da IL-32. Acredita-se que cada isoforma desta interleucina tenda a desempenhar uma função específica. Aparentemente as propriedades pró-inflamatórias relacionam-se às IL-32 α , IL-32 β , IL-32 γ e IL-32 δ . Já a IL-32 θ relaciona-se às propriedades anti-inflamatórias ao induzir a inibição da diferenciação de monócitos em macrófagos e regular negativamente a produção de TNF- α .⁷⁴

No cenário da aterosclerose, alguns estudos evidenciaram a correlação entre a IL-32 e a presença de doença arterial obstrutiva, de modo que esta interleucina foi altamente expressa em placas ateroscleróticas humanas.⁷⁵ Mohammad-Rezaei et al avaliou pacientes portadores de DAC obstrutiva *versus* DAC não obstrutiva, sendo constatados níveis séricos elevados de IL-32, TNF- α e IL-6 no grupo de pacientes com o fenótipo de doença mais grave.⁷⁶ Esses dados foram semelhantes aos apresentados por Yang et al, que mostrou a correlação positiva entre a concentração plasmática de IL-32 e a gravidade clínica da DAC.⁷⁷

Dados da literatura apontam que, em pacientes portadores de DAC, a IL-32 pode estimular a liberação da IL-17 e IFN- γ , que por sua vez também são positivamente associados com a gravidade da DAC. A IL-17 e o IFN- γ 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.^{75,77}

Em relação a avaliação prognóstica da DAC, a IL-32 esteve significativamente aumentada em pacientes que evoluíram com desfechos desfavoráveis após uma SCA. Aparentemente a IL-32 parece associar-se ao

remodelamento miocárdico decorrente do insulto isquêmico agudo em pacientes que desenvolvem o quadro de insuficiência cardíaca.^{75,78}

Devido ao seu efeito regulador nas vias inflamatórias e diversas citocinas pró-inflamatórias, a IL-32 atualmente é considerada como intimamente associada ao risco de doenças cardiovasculares.^{75,76,78}

2.6 Interleucina 38 (IL-38)

A IL-38 é uma molécula que modula negativamente a resposta inflamatória desempenhando um papel protetor na progressão da aterosclerose. Esta interleucina faz parte da superfamília da IL-1, que por sua vez é composta de 11 membros com atividades específicas: IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ (pró-inflamatórias), IL-1Ra e IL-36Ra (antagonistas de receptores), IL-37 e IL-38 (anti-inflamatórios).⁷⁹

A IL-38 é expressa principalmente pelas células epiteliais, monócitos e macrófagos, com expressão baixa em células sem papel imunológico.⁵⁻⁷ Ela possui uma estrutura molecular homóloga a IL-1Ra (37%) e a IL-36Ra (41%), sendo classificada também como membro da subfamília da IL-36 (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ e IL-36Ra), de modo que a IL-38 pode interagir com uma variedade de receptores inibindo ações pró-inflamatórias.^{79,80}

Os principais receptores de IL-38 são: IL-1R1, IL-36R e IL-1RAPL1.⁸⁰ A ativação dos IL-1R1 e IL-36R é um ponto crítico para o desenvolvimento da resposta imune inata e para a deflagração da cascata inflamatória, porém a IL-38 age inibindo-os competitivamente. A ativação do IL1RAPL1 estimula a diferenciação de macrófagos e células Th17. No entanto, a IL-38 produzida principalmente por células apoptóticas possui forte afinidade para a inibição deste receptor.^{80,81}

Evidências apontam que a IL-38 atua na modulação da disfunção do endotélio e no estabelecimento de desordens metabólicas. Esta interleucina pode inibir a proliferação e migração de células endoteliais através da diminuição da expressão de IL-8 e TNF- α , bem como a de outros fatores, limitando as vias de ativação da angiogênese.⁷⁹ Além disso, a IL-38 é capaz de inibir a diferenciação de pré-adipócitos, apresentando efeito protetor contra a obesidade.⁸²

Graaf *et al.*⁸³ relataram que em comparação com pessoas saudáveis, o nível sérico de IL-38 foi significativamente menor em pessoas com sobrepeso e alto risco de DCV.⁸³ Especula-se que a IL-38 pode reduzir a liberação de IL-1 β , IL-6 e MCP-1,

corroborando para a redução dos níveis séricos de LDL e triglicerídeos, melhorando o metabolismo lipídico e reduzindo a resistência periférica à insulina.⁸⁴

No cenário das SCA, evidências atuais mostraram que 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 PCR, a troponina ultrassensível (TNI) e peptídeo natriurético cerebral (BNP).⁸⁵ O aumento da expressão de IL-38 nos casos de IAMCSST pode ser compensatório, devido ao fato de existir um desequilíbrio entre os agentes pró e anti-inflamatórios, decorrente da interação entre as citocinas e outros medidores expressos.⁸⁵

Especula-se que a redução nos níveis séricos de IL-38 esteja diretamente relacionada com a estratégia de reperfusão coronariana.⁸⁶ Pacientes com IAMCSST submetidos à ICP de emergência apresentaram uma pronunciada queda na resposta inflamatória associada aos insultos isquêmicos e quedas significativas nas dosagens de IL-38 no sangue periférico dos pacientes.⁸⁵

A estreita relação entre os níveis de IL-38 e a reperfusão coronária se estendem no sentido de que a redução das áreas de necrose miocárdica e, consequentemente, do processo inflamatório local são fatores determinantes na sobrevida dos pacientes e na ocorrência de desfechos cardiovasculares desfavoráveis como o remodelamento ventricular esquerdo.⁸⁵ Assim, os níveis plasmáticos de IL-38 poderiam ser úteis para avaliar o sucesso na reperfusão coronariana a partir de uma ICP primária.

Estudo recente mostrou que os níveis plasmáticos de IL-38 foram significativamente mais baixos em pacientes com IAMCCST, quando comparados a pacientes com DAC crônica.⁸⁶ Além disso, a IL-38 foi associada de forma independente com a ocorrência de MACE (morte por causa cardiovascular, morte por todas as causas, desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou novo infarto), onde níveis baixos de IL-38 relacionaram-se a uma maior taxa de eventos desfavoráveis.⁸⁶

Por sua comprovada ação anti-inflamatória, a IL-38 pode ter um efeito protetor no processo de desenvolvimento e de instabilidade da placa aterosclerótica, bem como no controle da progressão da necrose miocárdica e no reparo tecidual após um IAMCSST.^{85,86} Assim esta interleucina pode ser usada como biomarcador e um potencial alvo terapêutico da DAC.

O Quadro 1, mostra de forma resumida a ação biológica das IL-22, IL-32 e IL-38 no desenvolvimento das DCV. Já a representação esquemática das vias de sinalização biológica destas interleucinas está didaticamente ilustrada na Figura 3.

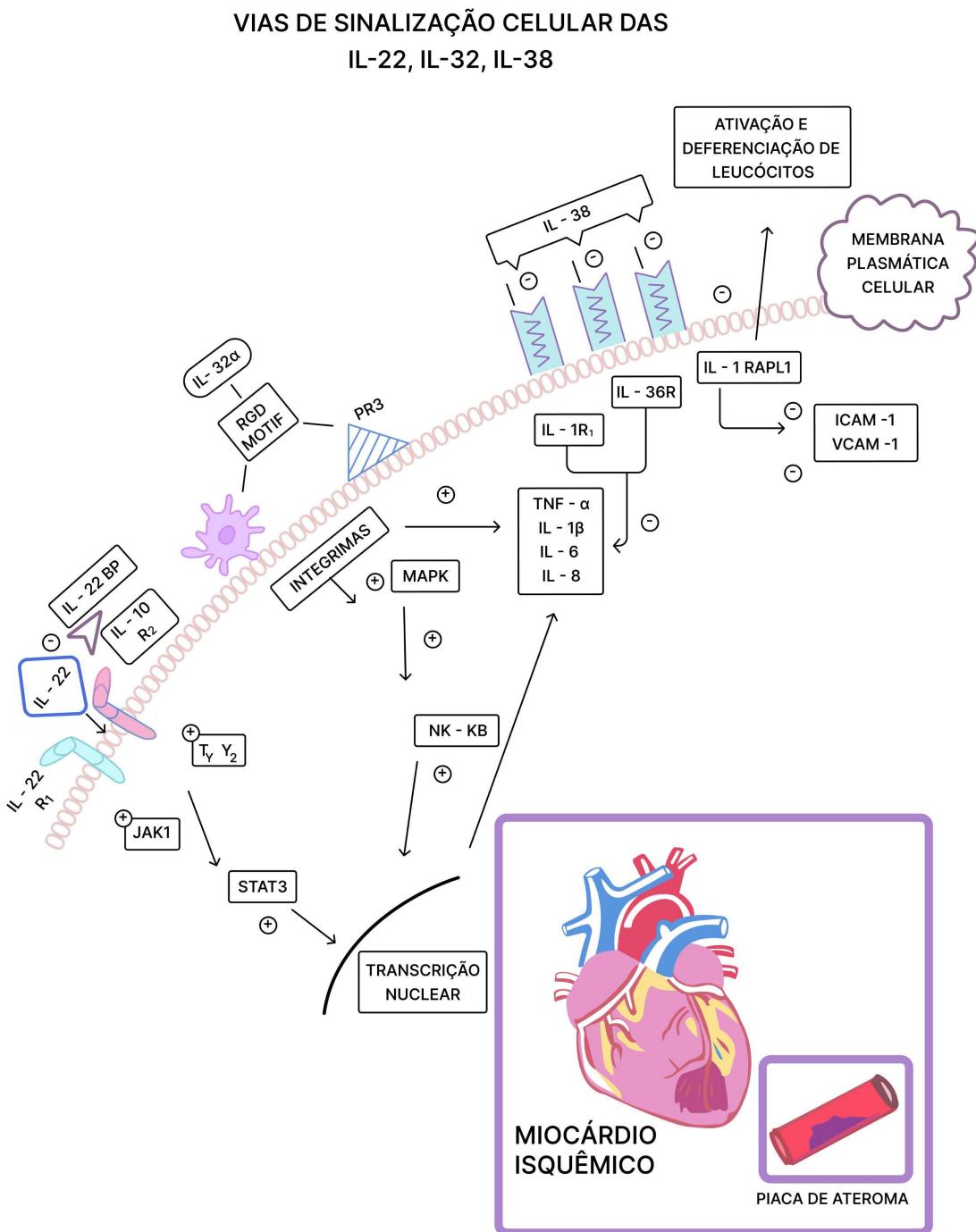
Quadro 1 – Resumo do papel das interleucinas nas DCV.

Ações Biológicas	Efeito das Interleucinas		
	IL-22	IL-32	IL-38
Atividade inflamatória.	+	+/-	-
Ativação e recrutamento leucocitário.	+	+	-
Apoptose celular.	NA	+	-
Elevada expressão em placas de ateroma.	NA	+	NA
Níveis elevados em pacientes com SCA.	+	+	+
Instabilização de placas de ateroma.	+	NA	-
Associação com HAS.	+	NA	NA
Associação com DLP e distúrbios metabólicos.	+	NA	-
Remodelamento cardíaco.	NA	+	-
Associação com pior prognóstico cardiovascular.	+	+	-

Efeito agonista (+), Efeito antagonista (-), Não se aplica – NA.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 3 – Vias de sinalização biológica das interleucinas (IL) IL-22, IL-32 e IL-38.



As setas indicam a direção dos estímulos, o sinal (+) representa ativação e o sinal (-) inibição.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, de coleta prospectiva, descritivo e analítico.

3.2 Local do estudo

- ◆ Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) - hospital terciário referência em cardiologia no SUS na cidade de Recife-PE, onde foram recrutados os participantes.
- ◆ Laboratório de Imunomodulação e Novas abordagens Terapêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (LINAT / UFPE), onde foram realizados aos ensaios laboratoriais.

3.3 Amostra

Não houve cálculo amostral, sendo o tamanho da amostra definido conforme a conveniência dos pesquisadores. O recrutamento foi realizado no período de janeiro de 2022 a agosto de 2023 com um total (n) de 280 participantes, subdivididos em dois grupos:

- ◆ Grupo I: Composto por 210 pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária.
- ◆ Grupo II: Composto por 70 controles de uma população saudável, não pareada por sexo e idade na proporção de 3:1.

3.4 Critérios de inclusão

- ◆ Para o grupo I: Pacientes com idade maior que 18 anos, com diagnóstico clínico IAMCSST submetidos à realização de ICP primária.
- ◆ Para o grupo II: Pessoas saudáveis com idade maior que 18 anos.

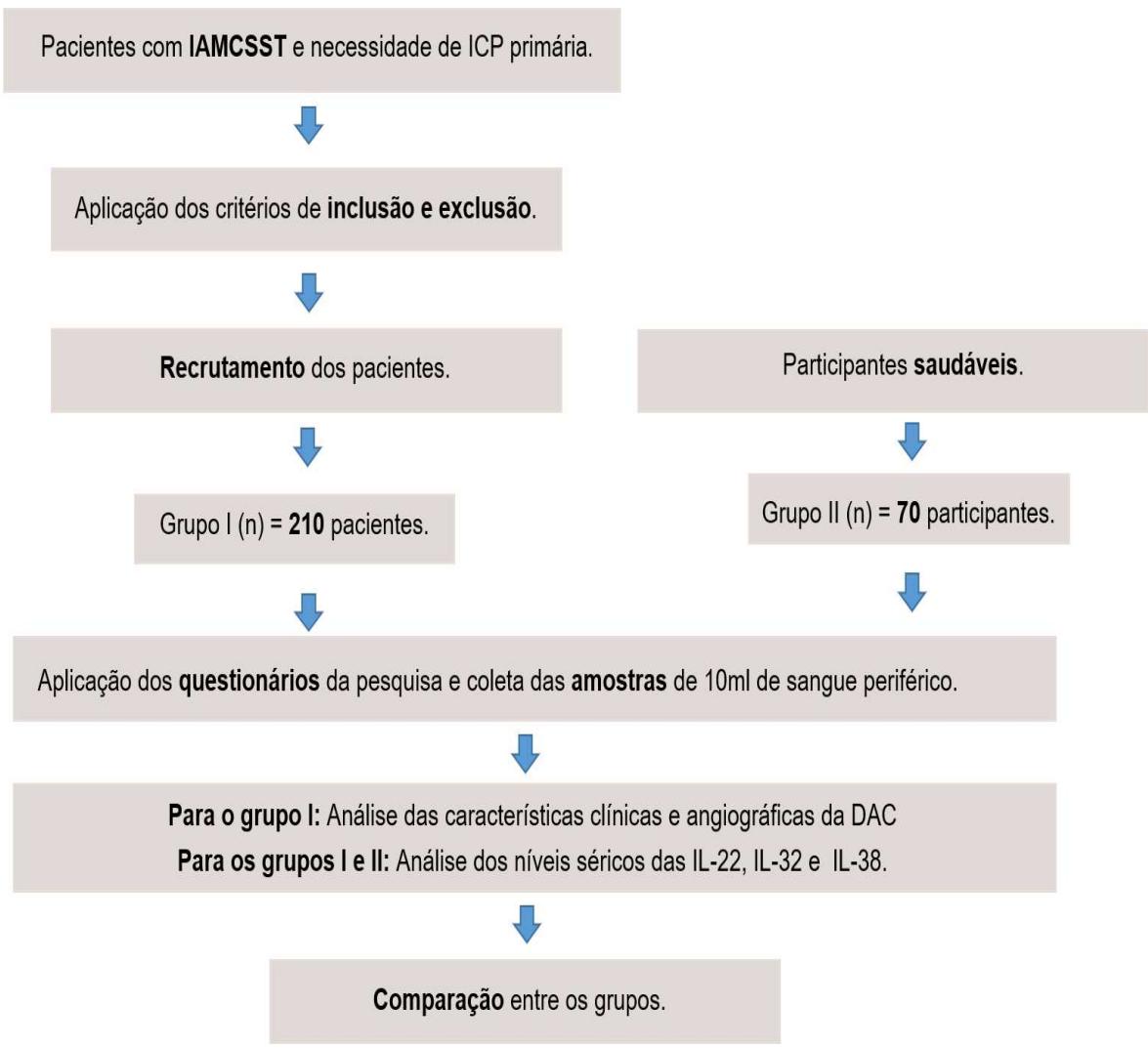
3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes com história de doença oncológica prévia ou atual, doença hepática grave, discrasia sanguínea, pacientes com a incapacidade de responder ao questionário clínico da pesquisa ou que se

recusaram a participar do estudo, não assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme anexos A e B.

3.6 Fluxograma do estudo

Quadro 2 – Fluxograma para o recrutamento de participantes para a pesquisa.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

3.7 Definição das variáveis

As variáveis clínicas, socioeconômicas e angiográficas avaliadas foram definidas pelos pesquisadores:

- ◆ Sexo – Feminino e Masculino.
- ◆ Faixa etária – Descrita como média e desvio padrão.
- ◆ Escolaridade – Analfabeto, ensino elementar, ensino fundamental, ensino médio e superior.
- ◆ Cor da pele – categorizada em: brancos e não brancos. Cada entrevistado escolheu o grupo que melhor representava a sua cor de pele.
- ◆ Região em que reside – Região metropolitana do Recife (RMR) e fora da Região metropolitana do Recife.
- ◆ Renda mensal – até um salário mínimo (SM) e maior que um salário mínimo (> 1 SM).
- ◆ Fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) autodeclarados – HAS, DM, DLP, doença renal crônica (DRC), acidente vascular cerebral (AVC), história de tabagismo, obesidade, sedentarismo e histórico familiar de DAC.
- ◆ Outras comorbidades prévias autodeclaradas – doenças que o paciente já portava antes da coleta de dados.
- ◆ Extensão de lesões arteriais – lesão discreta para obstruções arteriais entre 30 e 49%; lesões moderadas para obstruções arteriais entre 50% e 69% e lesões graves para obstruções arteriais maior ou igual (> ou =) a 70%.
- ◆ Locais de lesão arterial – Artéria coronária direita (ACD) com os ramos descendente posterior (DP) e Ventricular Posterior (VP); Artéria circunflexa (ACX) com os ramos marginais (MG); Artéria descendente anterior (ADA) com os ramos diagonais (DP) e o Tronco coronariano esquerdo (TCE) - Para numeração dos segmentos coronários, foi utilizado o sistema de numeração do *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), que aloca um número específico a cada segmento vascular coronário e seus ramos vasculares.
- ◆ Extensão da doença arterial coronariana – foi definida DAC multiarterial quando dois ou mais vasos são acometidos por obstruções graves e uniarterial quando apenas um vaso é acometido.
- ◆ Tempo porta-balão – tempo para a realização da ICP primária desde a chegada do paciente ao hospital, sendo classificado em maior que 60 minutos ou menor ou igual a 60 minutos.

- ◆ Avaliação angiográfica do fluxo coronariano final - através dos critérios de TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group*): TIMI 0: sem perfusão; TIMI 1: contraste ultrapassa o ponto de obstrução porém não preenche todo o leito coronariano distal; TIMI 2: contraste ultrapassa a obstrução e preenche todo o leito coronariano distal, porém a velocidade de preenchimento e/ou o esvaziamento do contraste distal à lesão são mais lentos que das outras artérias ou do leito coronariano proximal à lesão; TIMI 3: o fluxo anterógrado e o esvaziamento do contraste no leito distal à obstrução ocorre de forma semelhante ao de outras artérias ou ao leito coronariano proximal à lesão.
- ◆ Sucesso angiográfico - quando o resultado da ICP primária apresentou fluxo coronariano final TIMI 3, lesão residual menor que (<) 10% e ausência de trombos e/ou dissecções.

3.8 Instrumento para coleta de dados

Após a definição das variáveis do estudo, foi elaborada uma ficha clínica para a coleta de dados (anexo C). Os pacientes foram submetidos à aplicação desta ficha clínica pelos pesquisadores, de modo individual, após assinatura do TCLE.

3.9 Coleta e avaliação do material biológico

O recrutamento dos participantes para a pesquisa ocorreu no setor de emergência do PROCAPE, de acordo com os critérios de elegibilidade. Foram coletados 10ml de material biológico (sangue venoso periférico). Para os indivíduos do grupo I a coleta ocorreu imediatamente após a realização da ICP primária, para aqueles do grupo II, a coleta ocorreu de forma eletiva.

O material utilizado para a retirada do sangue foi: tubo seco contendo gel separador, um par de luvas de procedimento, um scalp nº 21 ou 23, ou agulha 30x06mm ou 30x07mm, uma seringa de 10 ml, um garrote, gaze e álcool 70%. Ressalta-se que todo o material utilizado na coleta foi descartado após o uso. Todos os tubos foram identificados (nome, RG do paciente, data e hora da coleta) e devidamente armazenados sob refrigeração.

Na sequência o material biológico foi enviado ao LINAT/UFPE, onde o sangue foi centrifugado e o sobrenadante foi coletado e armazenado a -80°C. Foi realizado o método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) sanduíche através dos Kits *DouSet® – Human IL-22*, *DouSet® – Human IL-32* e *DouSet® –*

Human IL-38 para quantificar os níveis séricos das IL-22, 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, sendo as amostras com valores indetectáveis consideradas como zero.

3.10 Análise estatística

Apresentamos a análise descritiva das características clínicas e angiográficas dos pacientes recrutados, assim como a análise comparativa dos níveis séricos das IL-22, IL-32 e IL-38 entre os pacientes vs controles saudáveis.

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*, teste *Mann-Whitney* e *Anova* de acordo com a normalidade ou não. Com relação as variáveis categóricas forma 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 subgrupo de pacientes, a saber quatro subgrupos, levando em consideração: o tempo porta-balão, a artéria acometida, o sucesso angiográfico e a presença de DAC multiarterial.

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 as dosagens das IL-22, IL-32 e IL-38 em cada subgrupo descrito.

3.11 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa (CEP) da UFPE, conforme a Declaração de Helsink e Resolução 196/96 do Conselho Nacional de

Saúde e Ministério da Saúde, que dispõem sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Todos os indivíduos participaram da pesquisa voluntariamente e assinaram o TCLE após serem prestadas as explicações sobre o estudo e respondidas eventuais dúvidas.

3.12 Orçamento

O gasto com a pesquisa foi 35.540 reais. Este custo foi decorrente da compra dos Kits *DouSet® – Human IL-22*, *DouSet® – Human IL-32* e *DouSet® – Human IL-38 (R&D Systems Inc, USA & CAN)* para a realização do ELISA bem como de outros insumos necessários para a avaliação laboratorial; da aquisição do material utilizado nas coletas do sangue periférico; do gasto com o acondicionamento e transporte das amostras de sangue; compra de material de escritório (pastas, papel, impressão etc) e da realização na análise estatística por um profissional independente.

Registre-se que a coleta das informações clínicas e angiográficas, a elaboração do banco de dados da pesquisa e a avaliação laboratorial das ILs não tiveram custo adicional.

Esta pesquisa foi financiada com os recursos próprios do doutorando e do seu orientador.

4 RESULTADOS

Nosso estudo recrutou 280 indivíduos, dos quais 210 eram pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária (casos) e 70 eram pessoas saudáveis com idade média de $55,5 \pm 10,51$ anos, onde 60% foram homens e 40% mulheres. A análise descritiva do grupo de casos demonstrou uma idade média foi $63,5 \pm 11,67$ anos e maior quantidade de homens em comparação as mulheres (63,8% vs 36,2%). Além disso, a HAS (76,2%), o histórico de tabagismo (55,2%) e o DM (38,1%) foram os fatores de risco mais prevalentes (tabela 1).

Tabela 1. Análise descritiva das características clínicas dos pacientes.

VARIÁVEIS CLÍNICAS	
Total	210 (100,0)
Sexo	
Masculino, n (%)	134 (63,8)
Feminino, n (%)	76 (36,2)
HAS	
Sim, n (%)	160 (76,2)
Não, n (%)	50 (23,8)
DM	
Sim, n (%)	80 (38,1)
Não, n (%)	130 (61,9)
História de tabagismo	
Sim, n (%)	116 (55,2)
Não, n (%)	94 (44,8)
DLP	
Sim, n (%)	54 (25,7)
Não, n (%)	156 (74,3)

IAM prévio

Sim, n (%)	37 (17,6)
Não, n (%)	173 (82,4)

ICP prévio

Sim, n (%)	17 (8,1)
Não, n (%)	193 (91,9)

AVC

Sim, n (%)	8 (3,8)
Não, n (%)	202 (96,2)

DRC

Sim, n (%)	7 (3,3)
Não, n (%)	203 (96,7)

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).

A avaliação por subgrupos mostrou que o tempo porta-balão 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).

Tabela 2. Análise descritiva dos pacientes por subgrupos.

VARIÁVEIS	
Total, n (%)	210 (100,0)
Tempo porta-balão	
≤ 60 minutos, n (%)	35 (16,7)
> 60 minutos, n (%)	175 (83,3)
Artéria acometida	
ACX, n (%)	37 (17,6)
ADA, n (%)	113 (53,8)
ACD, n (%)	60 (28,6)
Sucesso angiográfico	
Não, n (%)	32 (15,2)
Sim, n (%)	178 (84,8)
Extensão da DAC	
Multiarterial, n (%)	150 (71,4)
Uniarterial, n (%)	60 (28,6)
DM	
Sim, n (%)	80 (38,1)
Não, n (%)	130 (61,9)

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

A análise entre os grupos mostrou que o nível sérico da IL-22 foi menor nos casos quando comparados aos controles 149,63 (84,99 - 294,56) vs 482,67 (344,33 - 641,00), $p < 0,001$ (tabela 3).

Tabela 3. Comparaçao dos valores séricos das IL-22, IL-32 e IL-38 entre casos e controles.

	Grupos		Valor de p
	Casos (n = 210)	Controles (n = 70)	
IL-22	149,63 (84,99 - 294,56)	482,67 (344,33 - 641,00)	$p < 0,001$
IL-32	0,00 (0,00 - 295,65)	0,00 (0,00 - 362,60)	$p = 0,880$

IL-38	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,074
Interleucina (IL).			

A tabela 4 demonstra a comparação de gênero e do perfil clínico dos pacientes de acordo com a artéria coronária acometida.

Tabela 4. Avaliação do gênero e perfil clínico dos pacientes de acordo com a artéria coronária acometida.

VARIÁVEIS	Artéria Coronária			Valor de p
	ACX	ADA	ACD	
Grupo total, n (%)	37 (17,6)	113 (53,8)	60 (28,6)	
Sexo				
Masculino, n (%)	26 (70,2)	72 (63,7)	36 (60,0)	
Feminino, n (%)	11 (29,8)	41 (36,3)	24 (40,0)	
HAS				
Sim, n (%)	31 (83,8)	82 (72,6)	47 (78,3)	
Não, n (%)	6 (16,2)	31 (27,4)	13 (21,7)	
DM				
Sim, n (%)	13 (35,1)	43 (38)	24 (40,0)	
Não, n (%)	24 (64,9)	70 (62)	36 (60,0)	
História de tabagismo				
Sim, n (%)	24 (64,9)	58 (51,3)	34 (56,7)	
Não, n (%)	13 (35,1)	55 (48,7)	26 (43,3)	
DLP				
Sim, n (%)	9 (24,3)	26 (23,0)	19 (31,7)	
Não, n (%)	28 (75,6)	87 (77,0)	41 (68,3)	
IAM prévio				
Sim, n (%)	10 (27,0)	14 (12,4)	13 (21,7)	
Não, n (%)	27 (73,0)	99 (87,6)	47 (78,3)	

ICP prévia				p = 0,054
Sim, n (%)	6 (16,2)	5 (4,4)	6 (10,0)	
Não, n (%)	31 (83,8)	108 (95,6)	54 (90,0)	
AVC				p = 0,696
Sim, n (%)	1 (2,7)	6 (5,3)	1 (1,7)	
Não, n (%)	36 (97,3)	107 (94,7)	59 (98,3)	
DRC				p = 0,681
Sim, n (%)	2 (5,4)	3 (2,7)	2 (3,4)	
Não, n (%)	35 (94,6)	110 (97,3)	58 (96,6)	

Artéria Circunflexa (ACX), Artéria Descendente Anterior (ADA), Artéria Coronária Direita (ACD), 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).

Ao avaliarmos os níveis séricos das ILs de acordo com a artéria coronária culpada pelo infarto, observamos a associação entre valores mais baixos de IL-22 e a ACD em comparação a ADA e a ACX 144,57 (70,84 - 242,43) vs 146,00 (63,60 - 279,67) vs 191,71 (121,80 - 388,97), p = 0,033 (tabela 5).

Tabela 5. Comparaçao entre os níveis séricos de IL-22, IL-32 e IL-38 de acordo com a artéria culpada pelo infarto.

	Artéria Coronária			Valor de p
	ACX (n = 37)	ADA (n = 113)	ACD (n = 60)	
IL-22	191,71 (121,80 - 388,97)	146,00 (63,60 - 279,67)	144,57 (70,84 - 242,43)	p = 0,033
IL-32	3,60 (0,00 - 318,13)	0,00 (0,00 - 314,30)	0,00 (0,00 - 291,60)	p = 0,635
IL-38	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,107

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

A análise comparativa dos pacientes que tiveram o tempo porta balão ≤ 60 minutos versus aqueles com esse tempo > 60 minutos revelou: HAS (91,4% vs 73,1), $p = 0,020$, o IAM prévio (34,3% vs 14,3%), $p = 0,005$ e a ICP prévia (20% vs 5,7%), $p = 0,011$ (tabela 6). Quando a comparação entre esses pacientes foi realizada entre as interleucinas foi observado que: IL-22 106,00 (49,60 - 171,71) vs 153,00 (88,86 - 313,60), $p = 0,043$ (tabela 7).

Tabela 6. Avaliação estatística do gênero e perfil clínico dos pacientes de acordo com o tempo porta-balão.

VARIÁVEIS	Tempo porta-balão		Valor de p
	≤ 60 minutos	> 60 minutos	
Grupo total	35 (16,7)	175 (83,3)	
Sexo			$p = 0,005$
Masculino, n (%)	15 (42,9)	119 (68,0)	
Feminino, n (%)	20 (57,1)	56 (32,0)	
HAS			$p = 0,020$
Sim, n (%)	32 (91,4)	128 (73,1)	
Não, n (%)	3 (8,6)	47 (26,9)	
DM			$p = 0,162$
Sim, n (%)	17 (48,6)	63 (36,0)	
Não, n (%)	18 (51,4)	112 (64,0)	
História de tabagismo			$p = 0,247$
Sim, n (%)	15 (42,9)	101 (57,7)	
Não, n (%)	20 (57,1)	74 (42,3)	
DLP			$p = 0,397$
Sim, n (%)	11 (31,4)	43 (24,6)	
Não, n (%)	24 (68,6)	132 (75,4)	
IAM prévio			$p = 0,005$
Sim, n (%)	12 (34,3)	25 (14,3)	

Não, n (%)	23 (65,7)	150 (85,7)	
ICP prévia			p = 0,011
Sim, n (%)	7 (20,0)	10 (5,7)	
Não, n (%)	28 (80,0)	165 (94,3)	
AVC			p = 1,000
Sim, n (%)	1 (2,9)	7 (4,0)	
Não, n (%)	34 (97,1)	168 (96,0)	
DRC			p = 0,330
Sim, n (%)	2 (5,7)	5 (2,9)	
Não, n (%)	33 (94,3)	170 (97,1)	

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).

Tabela 7. Comparação entre os valores séricos da IL-22, IL32- IL-38 de acordo com o tempo porta-balão.

	Tempo porta-balão		Valor de p
	≤ 60 minutos (n = 35)	> 60 minutos (n = 175)	
IL-22	106,00 (49,60 - 171,71)	153,00 (88,86 - 313,60)	p = 0,043
IL-32	0,00 (0,00 - 192,67)	0,00 (0,00 - 383,60)	p = 0,300
IL-38	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,975
Interleucina (IL)			

A análise do gênero e do perfil clínico dos pacientes de acordo com o sucesso angiográfico está exposta na tabela 8. Já a comparação entre os valores séricos da IL-22, IL32- e IL-38 nestes subgrupos de pacientes consta na tabela 9.

Tabela 8. Avaliação do gênero e o perfil clínico dos pacientes de acordo com o sucesso angiográfico.

VARIÁVEIS	Sucesso angiográfico		Valor de p
	Não	Sim	
Grupo total, n (%)	32 (15,2)	178 (84,8)	
Sexo			p = 0,067
Masculino, n (%)	25 (78,1)	109 (61,2)	
Feminino, n (%)	7 (21,9)	69 (38,8)	
HAS			p = 0,283
Sim, n (%)	22 (68,8)	138 (77,5)	
Não, n (%)	10 (31,2)	40 (22,5)	
DM			p = 0,940
Sim, n (%)	12 (37,5)	68 (38,2)	
Não, n (%)	20 (32,5)	110 (61,8)	
História de tabagismo			p = 0,769
Sim, n (%)	19 (59,4)	97 (64,5)	
Não, n (%)	13 (40,6)	81 (35,5)	
DLP			p = 0,436
Sim, n (%)	10 (31,3)	44 (24,7)	
Não, n (%)	22 (68,7)	134 (75,3)	
IAM prévio			p = 0,492
Sim, n (%)	7 (21,9)	30 (16,9)	
Não, n (%)	25 (78,1)	148 (83,1)	
ICP prévia			p = 1,000
Sim, n (%)	2 (6,3)	15 (88,2)	

Não, n (%)	30 (93,7)	163 (84,5)	
AVC			p = 1,000
Sim, n (%)	1 (3,1)	7 (3,9)	
Não, n (%)	31 (96,9)	171 (96,1)	
DRC			p = 0,289
Sim, n (%)	2 (6,3)	5 (2,8)	
Não, n (%)	30 (93,7)	173 (97,2)	

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).

Tabela 9. Comparação entre os valores séricos da IL-22, IL32- IL-38 de acordo com o sucesso angiográfico.

Sucesso angiográfico			
	Não (n = 32)	Sim (n = 178)	Valor de p
IL-22	137,36 (84,13 - 346,33)	149,67 (84,99 - 281,33)	p = 0,821
IL-32	0,00 (0,00 - 94,90)	0,00 (0,00 - 356,60)	p = 0,357
IL-38	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,703

Interleucina (IL).

Na tabela 10 são apresentadas análises comparativas de variáveis clínicas entre pacientes uniarteriais e multiarteriais. Quando foram realizadas análises dos valores circulantes das interleucinas entre estes grupos encontramos: IL-32 0,00 (0,00 - 385,03) vs 0,00 (0,00; 69,20), p = 0,013 (tabela 11).

Tabela 10. Avaliação comparativa do perfil clínico de pacientes multiarteriais e uniarteriais.

VARIÁVEIS	Extensão da DAC		Valor de p
	Multiarterial	Uniarterial	
Grupo total, n (%)	150 (71,4)	60 (28,6)	
Sexo			p = 0,467
Masculino, n (%)	98 (65,3)	36 (60,0)	
Feminino, n (%)	52 (34,6)	24 (40,0)	
HAS			p = 0,412
Sim, n (%)	112 (74,6)	48 (80,0)	
Não, n (%)	38 (25,4)	12 (20,0)	
DM			p = 0,25
Sim, n (%)	61 (40,7)	19 (31,7)	
Não, n (%)	89 (59,3)	41 (68,3)	
História de tabagismo			p = 0,237
Sim, n (%)	87 (58,0)	29 (48,3)	
Não, n (%)	63 (42,0)	31 (51,7)	
DLP			p = 0,058
Sim, n (%)	44 (29,3)	10 (16,7)	
Não, n (%)	106 (70,7)	50 (83,3)	
IAM prévio			p = 0,529
Sim, n (%)	28 (18,7)	9 (15,0)	
Não, n (%)	122 (81,3)	51 (85,0)	
ICP prévia			p = 1,000
Sim, n (%)	12 (8,0)	5 (8,3)	

Não, n (%)	138 (92,0)	55 (91,7)	
AVC			p = 0,229
Sim, n (%)	4 (2,7)	4 (6,7)	
Não, n (%)	146 (97,3)	56 (93,3)	
DRC			p = 0,105
Sim, n (%)	3 (2,0)	4 (6,7)	
Não, n (%)	147 (98,0)	56 (93,3)	

Doença arterial coronariana (DAC), 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).

Tabela 11. Comparação entre os valores séricos da IL-22, IL32- IL-38 de acordo com a extensão da doença arterial coronariana.

	Extensão da DAC		Valor de p
	Multiarterial (n = 150)	Uniarterial (n = 60)	
IL-22	149,23 (61,60 - 306,33)	153,79 (101,00 - 271,33)	p = 0,255
IL-32	0,00 (0,00 - 385,03)	0,00 (0,00 - 69,20)	p = 0,013
IL-38	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,099

Interleucina (IL).

Os pacientes recrutados foram divididos em pacientes com e sem DM. Observamos que sexo feminino (51,2% vs 26,9%), p < 0,001, a HAS (86,3% vs 70%), p = 0,007, o tabagismo (45,0% vs 61,5%), p < 0,034 e a DLP (33,8% vs 20,8%), p < 0,037 foram mais prevalentes no grupo com DM (tabela 12). Foram realizadas também comparações entre os níveis circulantes das ILs e estas são apresentadas na tabela 13.

Tabela 12. Comparações de variáveis clínicas entre pacientes com e sem Diabetes Mellitus.

VARIÁVEIS	DM		Valor de p
	Sim	Não	
Grupo total, n (%)	80 (38,1)	130 (61,9)	
Sexo			p < 0,001
Masculino, n (%)	39 (48,8)	95 (73,1)	
Feminino, n (%)	41 (51,2)	35 (26,9)	
HAS			p = 0,007
Sim, n (%)	69 (86,3)	91 (70,0)	
Não, n (%)	11 (13,7)	39 (30,0)	
História de tabagismo			p = 0,034
Sim, n (%)	36 (45,0)	80 (61,5)	
Não, n (%)	44 (55,0)	50 (38,5)	
DLP			p = 0,037
Sim, n (%)	27 (33,8)	27 (20,8)	
Não, n (%)	53 (66,2)	103 (79,2)	
IAM prévio			p = 0,067
Sim, n (%)	19 (23,8)	18 (13,8)	
Não, n (%)	61 (76,2)	112 (86,2)	
ICP prévia			p = 0,197
Sim, n (%)	4 (5,0)	13 (10,0)	
Não, n (%)	76 (95,0)	117 (90,0)	

AVC		p = 0,483
Sim, n (%)	4 (5,0)	4 (3,1)
Não, n (%)	76 (95,0)	126 (96,9)
DRC		p = 0,431
Sim, n (%)	4 (5,0)	3 (2,3)
Não, n (%)	76 (95,0)	127 (97,7)

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).

Tabela 13. Análise estatística univariada dos valores de interleucinas séricas 22, 32, 38 em pacientes com e sem Diabetes mellitus.

	DM		Valor de p
	Sim (n = 80)	Não (n = 130)	
IL-22	147,80 (70,84 - 276,96)	151,33 (85,90 - 306,33)	p = 0,379
IL-32	0,00 (0,00 - 141,37)	0,00 (0,00 - 443,70)	p = 0,359
IL-38	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	p = 0,663

Diabetes mellitus (DM), Interleucina (IL).

5. DISCUSSÃO

Nesse estudo a IL-22 circulante foi mais baixa em pacientes com IAMCSST em comparação aos controles saudáveis. As subanálises dos pacientes de acordo com o vaso culpado pelo IAMCSST, o tempo porta-balão, o sucesso angiográfico, a extensão da DAC e a presença de DM demonstrou que níveis séricos mais baixos de IL-22 relacionaram-se ao acometimento da ACD e a um tempo porta-balão ≤ 60 minutos. Por sua vez, níveis circulantes mais elevados de IL-32 associaram-se a presença de DAC multiarterial.

A população avaliada em nosso estudo é considerada de alto risco cardiovascular por se tratar de pacientes com IAMCSST.²⁵ Entretanto, independentemente disso as características clínicas dos nossos pacientes por si só, também associam-se a um risco cardiovascular aumentado, levando em consideração estudos epidemiológicos clássicos.⁸⁷ Entre os nossos pacientes houve uma maior prevalência do sexo masculino e as comorbidades mais frequentes foram HAS, tabagismo e DM. Chama a atenção a baixa prevalência de DLP e DRC, o que pode ser explicado pelo fato das informações atribuídas aos pacientes serem autodeclaradas.

Historicamente, as proteínas produzidas por leucócitos, cujas ações estavam relacionadas com a modulação do sistema imunológico, foram demoniadas de ILs. Com o passar do tempo, observou-se que outras células envolvidas na cascata inflamatória também podem atuar na produção e nas vias de sinalização desses mediadores.⁴⁷ De um modo geral, as ILs incluem um extenso grupo de proteínas pleiotrópicas que atuam na cascata de inflamação e consequentemente no desenvolvimento da aterosclerose.^{46,47}

Mediadores como o TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-18 são descritos na literatura por atuarem na indução da expressão de moléculas de adesão leucocitária e no comprometimento da resposta fisiológica basal do endotélio, emergindo como potenciais biomarcadores e/ou alvos terapêuticos.¹⁴ Nesse sentido, o uso do anticorpo monoclonal anti-IL-1 β , por exemplo, mostrou eficácia na redução de MACE em pacientes com IAMCSST.⁸⁸ O tratamento com anticorpos monoclonais anti-IL-6, também mostrou resultados promissores, ao melhorar o prognóstico a longo prazo nesse grupo de pacientes.⁸⁹ Deste modo, novos mediadores inflamatórios têm sido descritos na fisiopatologia na aterosclerose, gerando novas perspectivas no entendimento e no tratamento da doença.

A IL-22 é membro da família da IL-10 e atua a nível celular, principalmente, através da via Jak-STAT. Dados recentes atribuem um efeito pró-aterogênico à IL-22, por induzir as células endoteliais a produzirem ICAM-1, VCAM-1 e estimular o recrutamento de monócitos.^{58,59} Entretanto, o real papel da IL-22 na aterosclerose permanece controverso.

A maioria dos estudos sugere uma associação positiva da IL-22 com o desenvolvimento da aterosclerose e de fatores de risco para a DAC, especialmente na doença estável.^{68,69} Contudo, os achados obtidos a partir da avaliação dos efeitos da IL-22 em seres humanos, diferem daqueles observados após a indução de IAM em modelos animais. Estudos realizados em ratos, sugerem IL-22 pode ter um efeito protetor em relação ao remodelamento miocárdico e ao desenvolvimento de desfechos cardiovasculares desfavoráveis.^{90,91}

Zhang et al⁹⁰ avaliaram 26 pacientes com IAMSSST vs 16 pacientes com angina instável vs 16 pacientes com angina estável vs 16 controles saudáveis, constatando que o nível plasmático de IL-22 foi significativamente elevado em pacientes com IAMSSST e angina instável. Além disso, maiores concentrações de células Th22 correlacionaram-se com maiores níveis de IL-22 e maiores concentrações de células Th17.⁹⁰ Esses achados inferem que IL-22 pode promover a instabilização de placas de ateroma.

O nosso estudo avaliou pacientes com IAMCSST, que corresponde a apresentação clínica das SCA relacionada aos piores desfechos cardiovasculares e a uma resposta inflamatória mais pronunciada.²⁹ Curiosamente os níveis séricos de IL-22 foram significativamente mais baixos nos pacientes em comparação aos controles.

Yamamoto et al⁹¹ avaliaram o papel da IL-22 endógena em camundongos. Em seu estudo, foi induzido o infarto pela ligadura da artéria coronária esquerda em animais dos tipos selvagem e *knock-out* para IL-22 (IL-22KO), sendo vista uma sobrevivência significativamente menor dos camundongos IL-22KO devido a uma maior taxa de ruptura cardíaca.

Já a pesquisa realizada por Tang et al⁹² avaliou o efeito da IL-22 exógena, também em ratos. Neste trabalho foi realizada a injeção subcutânea de IL-22 recombinante (IL-22R) na dosagem de 100 µg/kg/dia por sete dias, em camundongos submetidos a um IAM pela ligadura da ADA. Observou-se que os animais tratados

com a IL-22R apresentaram atenuação no remodelamento ventricular adverso e melhora da função cardíaca pós-infarto. Outro ponto interessante, foi a constatação de que a inibição farmacológica da STAT3 também inibiu a IL-22.⁹²

Sabe-se que a fosforilação da STAT3 é induzida após a IL-22 formar um complexo com seus receptores (IL-22R1 e IL-10R2).⁵⁸ A ativação da STAT3 promove a translocação desta proteína para o núcleo, modulando a expressão dos seus genes-alvo.⁶³ Em seres humanos, a sinalização através da via da STAT3 relaciona-se diretamente com a expressão de mediadores inflamatórios que atuam na ativação leucocitária e na progressão da disfunção endotelial.⁶⁵ Em animais o bloqueio dessa via parecer ter se associado a um melhor prognóstico clínico.

Poucos estudos avaliaram a IL-22 no cenário das SCA e até o presente momento, nós não encontramos pesquisas que tenham investigado o papel desta IL no IAMCSST. Apesar dos estudos de Yamamoto et al⁹¹ e Tang et al⁹² não terem sido realizados em seres humanos, eles sugerem que IL-22 pode desempenhar um papel importante para a redução de eventos adversos pós-IAM. Por outro lado, Zhang et al.⁹⁰ avaliaram seres humanos e observou dosagens mais elevadas de IL-22 em pacientes com SCA, mas ainda sim fora do contexto do IAMCSST.

Diante dos nossos achados, acreditamos que realização da ICP primária, juntamente com o tempo no qual foi realizada a coleta das amostras de sangue (imediatamente após a realização da ICP), tenham influenciado nos níveis séricos da IL-22. A reperfusão imediata pode ter contribuído para inibir a expressão da IL-22, enquanto o fator temporal pode ter sido responsável pela dosagem da IL-22 antes do seu pico de produção. Porém, mais estudos são necessários para a confirmação.

Em relação a abordagem clínica da DAC, o uso de medicações como estatinas, IECA ou BRA faz parte da terapia farmacológica de base, implicada na redução da mortalidade.²⁵ Além disso, o efeito pleiotrópico anti-inflamatório das estatinas é bem descrito na literatura.^{25,34,35}

O estudo realizado por Hamed et al⁹³ constaram que o uso contínuo de atorvastatina, losartana e captopril podem levar a regulação positiva de IL-22 em pacientes com DAC e HAS e que por sua vez, os níveis circulantes mais elevados de IL-22 poderiam contribuir para atenuar a HAS em pacientes com DAC.⁹²

Em nossa pesquisa observamos uma alta prevalência de comorbidades nos pacientes, apesar do recrutamento ter sido realizado no contexto de uma doença

aguda e as informações terem sido autodeclaradas. Ressaltamos que os pacientes avaliados eram de um baixo nível sócio-econômico, fato que pode dificultar o acesso a medicações e consequentemente comprometer a adesão medicamentosa.

Assim, acreditamos que é possível que os níveis de IL-22 mais baixos entre os pacientes possam, em parte, estar também relacionados ao fato dos indivíduos recrutados não estarem tomando algumas medicações como estatinas, IECA ou BRA, de forma regular. Outro ponto que deve ser levado em consideração, é a perda do efeito protetor dessas classes de medicações decorrente de um tratamento clínico subótimo. Porém, o nosso trabalho não avaliou a interação entre as medicações e a IL-22.

No presente estudo, a análise por subgrupos mostrou que a artéria coronária mais acometida foi a ADA (53,8%), ratificando o perfil de gravidade da população avaliada. Quando foram comparadas as dosagens das ILs de acordo com a artéria culpada pelo infarto e com o tempo de reperfusão coronariana, dosagens mais baixas de IL-22 relacionaram-se a ACD e a um tempo porta balão ≤ 60 minutos.

Do ponto de vista anatômico, a ADA é responsável pela irrigação da maior parte do coração, sendo frequentemente o vaso mais acometido nas SCA e também aquele mais associado ao surgimento de choque cardiológico e complicações mecânicas.^{25,28} Já a ACD frequentemente irriga um território anatômico menos extenso, quando comparada a ADA e a ACX.^{25,28}

Independemente da artéria culpada, nos indivíduos que apresentam um IAMCSST a terapia de reperfusão miocárdica é imprescindível. A ICP primária deve ser realizada no menor tempo possível, com meta de tempo porta-balão inferior a 60 minutos, conforme preconizam as diretrizes.²⁵ O reestabelecimento do fluxo coronariano é prioridade por haver relação direta entre a brevidade com que ocorre a recanalização do vaso e melhores desfechos clínicos.²⁶

Sabe-se que no miocárdio necrótico a resposta imune inata assume papel de destaque. Nesta fase, a morte dos cardiomiócitos deflagra a inflamação através da exposição de padrões moleculares associados a danos endógenos para o sistema imunológico inato. O reconhecimento desses padrões em células imunes inatas estimula uma cascata que envolve a liberação das citocinas pró-inflamatórias, ocasionando recrutamento e ativação de neutrófilos, monócitos e macrófagos.⁹⁵

No contexto de um IAMCSST, a oclusão arterial aguda leva a isquemia e necrose miocárdica, dando início a uma cascata inflamatória, cuja intensidade

guarda relação com os territórios anatômicos envolvidos.²⁵⁻²⁸ Nós não encontramos na literatura estudos que tenham avaliado os níveis de IL-22 no IAMCSST, entretanto, nós supomos que a expressão da IL-22 possa estar relacionada com a extensão da necrose miocárdica, visto que as suas dosagens foram menores no infarto da ACD e quando o tempo porta-balão foi ≤ 60 minutos.

O tempo entre o início do IAMCSST até a reperfusão coronariana é um fator crucial para a determinação do sucesso na ICP primária, pois o tempo porta-balão mais prolongado associa-se a uma maior carga trombótica e ao comprometimento da microcirculação miocárdica.^{25,26} Em outras palavras, nós acreditamos que o infarto de um vaso menor e/ou um tempo de reperfusão coronariano mais curto, convergiriam para a redução da morte celular e do processo inflamatório, osasionando uma menor expressão da IL-22. Porém mais estudos são necessários para comprovação.

No nosso estudo as comorbidades mais associadas a presença de DM foram HAS, DLP e tabagismo. Sabe-se que o DM é um fator de risco classicamente associado a DAC e que pacientes diabéticos acometidos com uma SCA evoluem com piores desfechos clínicos.⁶ Apesar da estreita relação entre a inflamação e as alterações metabólicas decorrentes da resistência a insulina, nós não encontramos associações significativas entre as dosagens das IL-22, IL-32 e IL-38 com a presença do DM.

Uma recente revisão realizada por Z. Jin et al⁹⁶, buscaram reconhecer quais ILs foram analisadas no contexto do DM. O seu trabalho mostrou que a IL-6 foi a mais estudada, seguida pela IL-1 β e pela IL-10. Apesar da robustez dos dados apresentados, as ILs estudadas em nossa pesquisa não foram citadas, denotando a falta de conhecimento disponível na literatura a respeito do tema. Z. Jin et al⁹⁶ identificaram que a IL-6 e a IL-1 β elevadas têm valor preditivo positivo para o DM tipo 2 (DM2), e que as principais complicações clínicas do DM2 foram significativamente associadas ao aumento do nível de IL-6. Além disso, neste trabalho, não foi encontrada correlação entre a IL-10 e a ocorrência de DM e suas complicações.⁹⁶

Como citado anteriormente, existem poucos dados da literatura que falem sobre o papel da IL-22 no DM. Entretanto, podemos supor que pelo fato da IL-22 ser membro da família da IL-10, exista um *crosstalk* entre esses mediadores. Atualmente, é aceito que a IL-10 age na redução da inflamação. Sugere-se que a IL-10 teria o potencial de beneficiar o tratamento do DM2, inibindo fatores pró-inflamatórios e aumentando a sensibilidade periférica à insulina.⁹⁷ Assim,

acreditamos na hipótese de que exista um sinergismo entre as ações da IL-22 e da IL-10, porém novos estudos são necessários para fundamentar esta ideia.

A IL-32 possui uma ação pró-inflamatória por induzir a expressão de outros mediadores como a IL-6, IL-1 β , IL-8 e o TNF α , desempenhando um papel importante na aterogênese.⁹⁸ Especula-se que a IL-32 atua como um regulador endógeno, participando de alças de retroalimentação positiva, que contribuem para a manutenção do status inflamatório do paciente.⁹⁸

Kobayashi et al⁹⁹ demonstraram através da cultura de células endoteliais da veia umbilical humana e de células endoteliais vasculares da aorta bovina que o gene da IL-32 é expresso em células endoteliais, sofrendo forte indução pela PKB e que a principal isoforma identificada foi a IL-32 β .⁹⁹ Além disso, dados da literatuda apontam que a expressão do gene da IL-32 também pode ser induzida tanto pelo IFN- γ , quanto pelo TNF α .⁷¹

Uma vez produzida, a IL-32 pode estimular a liberação de IL-8 pela ativação das vias de sinalização do NF- κ B e da P38 ativada pela MAPK.⁷¹ 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 β através de um mecanismo dependente de caspase 1.^{71,98} Já o silenciamento da IL-32 endógena, reduz a produção de IL-1 β , IL-6, IL8 e TNF α em células endoteliais e monócitos.⁹⁸

Esses achados sugerem que a IL-32 pode estar relacionada, em algum grau, ao desenvolvimento da DAC, tanto pela sua expressão gênica nas células endoteliais, quanto pela sua interação com os mediadores inflamatórios descritos, que são claramente relacionados a aterosclerose. Apesar disso, no nosso estudo a não houve diferença entre as dosagens da IL-32 entre os casos e os controles.

Um trabalho realizado por Jin et al¹⁰⁰ avaliaram 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 al¹⁰⁰, 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 tenhamos encontrado 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 aos constatarmos que dosagens de IL-32 foram significativamente maiores nos pacientes com DAC multiarterial.

Li et al¹⁰¹ avaliaram 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 ciclooxygenase-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 ICP primária é mandatório.²⁵ 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.²⁵⁻²⁷

Em nosso estudo, todos os pacientes receberam DAPT. As doses de ataque foram realizadas antes da ICP primária e após o procedimento, a DAPT foi mantida nas posologias recomendadas.²⁵ Assim, nós supomos 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.

Xuan et al⁷⁸, avaliaram o valor prognóstico da IL-32 em humanos com IC pós-IAM e os efeitos da injeção de IL-32 (α e γ) recombinante em camundongos com IAM induzido pela ligadura da ADA. Ressalta-se a IL-32 é encontrada em seres humanos e em outros mamíferos como bois e porcos, mas não em ratos, de modo que a ação da IL-32 exógena pode ser avaliada isoladamente em comparação com os controles nestes animais.⁷⁸

Em seu estudo Xuan et al⁷⁸ dosaram a IL-32, o NT-proBNP, a metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9), o procolágeno tipo I (PI) e tipo III (PIII) após o recrutamento de 100 pacientes com diagnóstico de IC pós-IAM e 50 controles saudáveis (pareados por sexo e idade). Foi realizado o seguimento clínico dos pacientes por um tempo médio de 1,8 anos, onde o objetivo principal desse estudo foi avaliar a correlação entre os níveis de IL-32 e a ocorrência de MACE. Os níveis circulantes da IL-32 foram significativamente maiores nos pacientes em comparação aos controles. Entre os pacientes as dosagens de IL-32 foram divididas em quatro quartis, observando-se que os quartis mais elevados de IL-32 associaram-se a níveis também elevados de NT-proBNP, PIII, MMP-9, a uma pior função ventricular e a uma maior taxa de MACE. Além disso, os pacientes cujas dosagens de IL-32 estavam no quartil mais elevado possuíam maior risco de desenvolver um evento cardíaco adverso (HR 5,75, IC 95% 1,53–21,58, $p = 0,009$), sendo a IL-32 um preditor independente de MACE (HR 2,78, IC 95% 1,02–7,57, $p = 0,046$).

Com relação a análise dos camundongos Xuan et al⁷⁸ constataram que o uso da IL-32 (α e γ) recombinante aumentou significativamente a área do infarto em comparação aos controles ($40.11 \pm 1.91\%$ vs. $30.00 \pm 1.48\%$, $p < 0.001$; $41.33 \pm 5.27\%$ vs. $30.00 \pm 1.48\%$, $p < 0,01$). Além disso, a IL-32 regulou positivamente a expressão de MMP do fator transformador de crescimento beta nos fibroblastos dos ratos, sugerindo que o aumento da IL-32 pode ser um preditor de prognóstico cardiovascular adverso.

Tais achados sugerem que, aparentemente, a IL-32 parece ter um efeito pró-fribótico que contribui para o remodelamento miocárdico adverso, decorrente do insulto isquêmico agudo, e para a ocorrência de desfechos cardiovasculares desfavoráveis.^{78,101} Apesar do nosso estudo não ter realizado o seguimento clínico dos pacientes para avaliar o desenvolvimento de MACE, nós acreditamos que a realização da ICP primária, 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 a expressão reduzida da IL-32 em nossos pacientes.

A prevalência de DAC multiarterial foi elevada em nosso estudo. A literatura aponta que aproximadamente metade dos pacientes com IAMCSST apresentam aterosclerose significativa em territórios arteriais diferentes daquele que ocasionou o infarto.²⁸ Nesse sentido, a nossa amostra foi composta por um perfil angiográfico de maior gravidade no cenário de uma SCA, o que pode sugerir um status inflamatório mais pronunciado nesse grupo de pacientes.²⁹

O comprometimento coronariano mais extenso expõe o miocárdio a elevadas cargas isquêmicas e ocasiona piores prognósticos. A acentuação do status inflamatório basal, especialmente no cenário de uma SCA, contribui para a instabilização de outras placas ateroscleróticas fluxo-limitantes coexistentes.²⁸ Tais fatos são corroborados por dados da literatura como o estudo *COMPLETE*²⁹, que mostrou que a realização da revascularização completa em pacientes com SCA e lesões não culpadas, associou-se a menores taxas de morte cardiovascular ou novo infarto.²⁹

A IL-32 parece estar relacionada a condições inflamatórias crônicas, que por sua vez estão classicamente associadas ao desenvolvimento da aterosclerose.⁹⁸ Nold-Petry et al¹⁰², observaram em seu trabalho desenvolvido através da cultura de células endoteliais da veia umbilical humana que a diminuição dos níveis de IL-32 pelo siRNA (*small interfering RNA*) reduziu o status pró-coagulante do endotélio e os níveis circulantes da IL-1, IL-6, IL-8 e ICAM. Isso sugere um papel da IL-32 em processos inflamatórios crônicos, aumentando o risco cardiovascular.

Em nosso estudo os pacientes com DAC multiarterial apresentaram dosagens significativamente maiores da IL-32. De modo análogo, Yang et al⁷⁵ mostraram 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- γ . 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- γ e IL-17. A IL-32 mostrou correlação positivamente correlacionados com o escore angiográfico de Gensini, $p < 0,001$.⁷⁵

Ressalta-se que nos seres humanos, a IL-32 pode ser expressa em diferentes isoformas, cujas funções ainda não são completamente conhecidas isoladamente.⁷⁰ Além disso, os dados referentes as mutações genéticas na IL32, especialmente a nível funcional, são escassos na literatura.^{70,72} O nosso estudo não avaliou individualmente as isoformas da IL-32, sendo este um importante fator limitante a ser considerado na análise dos nossos resultados.

Fadaei, et al¹⁰³ avaliaram as associações entre a IL-32 e o DM. O seu estudo comparou os níveis séricos de IL-32, adiponectina, TNF- α 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- α e IL-6. Já no estudo realizado por de Catalan et al¹⁰⁴, foram avaliados 90 indivíduos subdivididos nos grupos: obesos normoglicêmicos ($n = 35$), obesos intolerantes a glicose e diabéticos ($n = 39$) e pessoas magras ($n = 16$), onde os níveis de IL-32 foram dosados e comparados entre os grupos. Essa pesquisa mostrou que a expressão de IL-32 estava significativamente aumentada nos pacientes obesos e além disso, os níveis circulantes de IL-32 no subgrupo de pacientes obesos e diabéticos variaram em função da perda ponderal.¹⁰⁴

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.^{103,104} Nosso trabalho não comparou a IL-32 em relação a obesidade no subgrupo de pacientes diabéticos, mas supomos 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. No entanto não encontramos dados da literatura que suportem essa ideia.

Damen et al⁹⁸ sugerem que pelo fato de os macrófagos serem capazes de expressar níveis elevados de IL-32 e ao mesmo tempo regular ativamente os níveis de colesterol séricos, possivelmente a IL-32 interfira na regulação dos

transportadores de colesterol ou na formação de células espumosas, que são pontos-chave na aterogênese. Novos estudos são necessários para comprovar essa hipótese, contudo observamos em nosso trabalho uma tendência dos pacientes portadores de DLP apresentarem níveis mais altos de IL-32. Pode ter havido prejuízo para a nossa avaliação devido ao fato dessa comorbidade ter sido autodeclarada, conforme descrito anteriormente.

A IL-38 faz parte da superfamília da IL-1, sendo expressa principalmente pelas células epiteliais, monócitos e macrófagos. Ela pode interagir com uma variedade de receptores desempenhando um papel protetor na progressão da aterosclerose por modular negativamente a resposta inflamatória.^{79,80} 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- α , limitando a angiogênese.⁷⁹

Recentemente, a IL-38 tem sido considerada um potencial alvo terapêutico na DAC. Especula-se que este mediador atue no controle da progressão da necrose miocárdica e no reparo tecidual após um IAMCSST.⁸⁵ Dados da literatura apontam que a expressão de IL-38 no sangue periférico de pacientes com IAMCSST foi aumentada, associando-se outros marcadores prognósticos amplamente utilizados na prática clínica, como a TNI e o BNP.^{85,86}

Zhong et al⁸⁵ estudaram 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.⁸⁵

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 compararmos os nossos resultados àqueles apresentados por Zhong et al.⁸⁵ Nós recrutamos uma amostra de pacientes uniforme em relação a abordagem terapêutica, diferentemente da população avaliada por Zhong et al⁸⁵, 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.⁸⁵ 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 cículantes de IL-38 por conta um fator temporal.

Lu et al⁸⁶ sugerem 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 $> 6,49\text{ng/mL}$) e grupo com dosagem baixa (IL-38 $\leq 6,49\text{ng/mL}$), sendo comparados em relação a 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 independente de MACE.⁸⁶ O nosso estudo, no entanto, não realizou o seguimento clínico dos pacientes para confirmar esses dados.

Zhao et al¹⁰⁵ investigaram a IL-38 e a IL-17 no contexto do DM. O seu estudo comparou os níveis séricos dessas ILs 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, $p < 0,001$, enquanto os níveis de IL-17 foram

significativamente mais altos, $p <0,0001$. Apesar de ter sido um estudo relativamente simples, este trabalho gera a hipótese que a IL-38 pode estar suprimido em pacientes diabéticos, sugerindo que ela pode ser um potencial biomarcador dessa doença.¹⁰⁵ É descrito na literatura que a resistência periférica à insulina, tem como uma de suas principais causas a inflamação crônica de baixo grau.⁹⁶

Xu et al⁸⁴ investigaram os efeitos da expressão da IL-38 por entrega de genes de base hidrodinâmica na obesidade induzida por dieta rica em gordura em camundongos. Foi observado que a transferência do DNA plasmídico que codifica IL-38, reduziu o ganho de peso, o teor de gordura no fígado, a quantidade do tecido adiposo e a resistência à insulina induzida pela obesidade em comparação com a administração de um plasmídeo de controle. Além disso, a expressão da IL-38 inibiu a produção de IL-1 e IL-6.

Especula-se que as vias de sinalização inflamatória que modulam a resistência a insulina ocorram através da ativação da JAK e do NFKB, vias estas que também podem ser inibidas pela IL-38.⁸² Nesse sentido, acredita-se que a expressão da IL-38 esteja associada ao aumento da sensibilidade à insulina.⁸⁴ Tais dados convergem com os achados que atribuem à IL-38 um papel anti-inflamatório e protetor no cenário das DCV.⁸⁴⁻⁸⁶ Apesar das evidências acima, nosso trabalho não identificou diferenças entre os níveis séricos da IL-38 quando comparados os pacientes diabéticos vs não diabéticos.

Yang et al¹⁰⁶ avaliaram o efeito da IL-38 no cenário da DLP. O seu estudo recrutou 424 pacientes com hiperlipidemia e 408 controles saudáveis, sendo dosados os níveis séricos de IL-38. Os pacientes foram tratados com 10 mg de atorvastatina por via oral uma vez ao dia durante quatro semanas, sendo considerados responsivos ao tratamento quando os níveis de LDL foram < 115 mg/dl, após o período de tratamento. Observou-se que os níveis séricos de IL-38 foram maiores nos pacientes com hiperlipidemia. Além disso, os pacientes sensíveis à terapia com atorvastatina também apresentaram níveis mais elevados de IL-38, quando comparados aos pacientes resistentes. Nesse sentido, nós acreditamos que a baixa incidência de DLP apresentada no nosso trabalho, possa ter sido um dos fatores que contribuiu para que os níveis de IL-38 não apresentassem diferenças entre os pacientes e os controles, apesar das comorbidades descritas em nosso estudo terem sido autodeclaradas.

O fato das ILs desempenharem importantes funções na modulação das respostas inflamatórias, impulsiona o desenvolvimento de novas pesquisas para elucidar as suas ações na formação e na progressão da aterosclerose. Em nosso estudo fizemos a avaliação dos níveis séricos da IL-22, IL-32 e IL-38 em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária. Nossos resultados podem contribuir para um novo olhar sobre as ILs nas SCA, fomentando a elaboração de ferramentas, capazes de modificar a história natural da doença. Contudo, novas pesquisas são necessárias e devem ser estimuladas, com o intuito e achar os mediadores chave nas vias de sinalização da doença.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As principais limitações do presente estudo são:

Estudo unicêntrico que avaliou pacientes provenientes de uma única região do Brasil. Sabe-se que o nosso país apresenta uma ampla diversidade étnica e sociocultural, com peculiaridades inerentes a cada uma de suas regiões, devendo esse fato ser considerado durante a interpretação dos dados.

Algumas medicações podem interferir no nível sérico das IL-22, IL-32 e IL-38, sendo este um possível fator confundidor do estudo, porém do ponto de vista ético não poderíamos suspender as medicações sem indicações clínicas.

Os níveis séricos das IL-22, IL-32 e IL-38 foram dosados imediatamente após a realização da ICPP nos pacientes com IAMCSST, em outras palavras fizemos uma única dosagem. É possível que existam valores de ILs diferentes a depender do tempo das dosagens.

7. CONCLUSÃO

Em nosso estudo os valores séricos da IL-22 foram significativamente mais baixos em pacientes com IAMCSST em comparação aos controles saudáveis, enquanto os valores de IL-32 e IL-38 não diferiram entre os grupos.

As subanálises dos pacientes de acordo com o vaso culpado pelo IAMCSST e com o tempo porta-balão demonstraram que a dosagem da IL-22 foi significativamente mais baixa quando houve o acometimento da ACD e quando o tempo porta-balão foi ≤ 60 minutos, não sendo observadas diferenças entre das dosagens de IL-32 e IL-38.

A subanálise dos pacientes em relação ao resultado angiográfico final não mostrou diferenças entre os níveis séricos das IL-22, IL-32 e IL-38.

Quando comparamos os pacientes em relação a extensão da DAC, os níveis séricos da IL-32 foram significativamente mais elevados em indivíduos com doença multiarterial, porém não observamos diferença entre as dosagens de IL-32 e IL-38.

A subanálise dos pacientes quanto presença de DM não mostrou diferenças entre os níveis séricos das IL-22, IL-32 e IL-38 entre pacientes diabéticos e não diabéticos.

8 REFERÊNCIAS

1. 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>.
2. BRASIL. Ministério da saúde. **SVS - sistema de informações de mortalidade (SIM).** Disponível em: <http://www.tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 03 jan. 2024.
3. 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>.
4. 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>
5. PRICE, Jackie F. et al. **Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined.** Journal Of Clinical Epidemiology, [s.l.], v. 60, n. 10, p.1067-1075, out. 2007. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.01.011>.
6. FALUDI, Aa et al. **Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [s.l.], v. 109, n. 1, p.1-76, 2017. GN1 Genesis Network. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>.
7. 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>
8. CENKO, E. et al. **Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age.** JAMA Intern. Med. 178, 632–639 (2018)
9. KRISHNAN, U. et al. **Temporal trends in the clinical acuity of patients with ST-segment elevation myocardial infarction.** Am. J. Med. 131, 100.e9–100.e20 (2018).

10. JERNBERG, T. et al. **Cardiovascular risk in postmyocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective.** Eur. Heart J. 36, 1163–1170 (2015).
11. DESTA, L. et al. **Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008.** JACC Heart Fail. 3, 234–242 (2015).
12. Sugiyama, T. et al. **Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011.** J. Am. Heart Assoc. 4, e001445 (2015).
13. 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>.
14. 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>.
15. SIMIONESCU, M.; ANTOHE, F. **Functional ultrastructure of the vascular endothelium: Changes in various pathologies.** In The Vascular Endothelium I; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2006; pp. 41–69.
16. 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].
17. Pober, J.S.; Sessa, W.C. **Evolving functions of endothelial cells in inflammation.** Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, 803–815. [CrossRef].
18. Fung, K.Y.Y.; Fairn, G.D.; Lee, W.L. **Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities.** Traffic 2018, 19, 5–18. [CrossRef].
19. HIROKAWA, N.. **Kinesin and Dynein Superfamily Proteins and the Mechanism of Organelle Transport.** Science, [s.l.], v. 279, n. 5350, p.519-

- 526, 23 jan. 1998. American Association for the Advancement of Science (AAAS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.279.5350.519>.
20. 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>.
 21. NILSSON J. **Atherosclerotic plaque vulnerability in the statin era**. *Eur Heart J*. 2017;38:1638–1644. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx143.
 22. VIRMANI R, BURKE AP, FARBER A. **Plaque rupture and plaque erosion**. *Thromb Haemost*. 1999;82(suppl 1):1–3.
 23. PARTIDA RA, LIBBY P, CREA F, JANG IK. **Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes**. *Eur Heart J*. 2018;39:2070–2076. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx786.
 24. PASTERKAMP G, DEN RUIJTER HM, LIBBY P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:21–29. doi: 10.1038/nrccardio.2016.166.
 25. 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).
 26. 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.
 27. 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.
 28. PARK DW, CLARE RM, SCHULTE PJ, et al. **Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction**. *JAMA* 2014; **312**: 2019–27.
 29. MEHTA SR, WOOD DA, STOREY RF, et al. **Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction**. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1411–21.
 30. THIELE H, AKIN I, SANDRI M, et al. **PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock**. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2419–32.

31. INVESTIGATORS CiUAtPRET. **Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.** *N Engl J Med* 2001; **344**: 494–502.
32. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH, et al. **Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2007; **357**: 2001–15.
33. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A, et al. **Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2009; **361**: 1045–57.
34. 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.
35. SILVERMAN MG, FERENCE BA, Im K, et al. **Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 2016; **316**: 1289–97.
36. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, Keech AC, et al. **Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease.** *N Engl J Med* 2017; **376**: 1713–22.
37. SCHWARTZ GG, STEG PG, SZAREK M, et al. **Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome.** *N Engl J Med* 2018; **379**: 2097–107.
38. GENCER B, MACH F, MURPHY SA, et al. **Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial.** *JAMA Cardiol* 2020; **5**: 952–57.
39. RIDKER PM, EVERETT BM, THUREN T, et al. **Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease.** *N Engl J Med* 2017; **377**: 1119–31.
40. TARDIF JC, KOUZ S, WATERS DD, et al. **Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction.** *N Engl J Med* 2019; **381**: 2497–505.
41. VANHOUTTE, P.M.; SHIMOKAWA, H.; FELETOU, M.; TANG, E.H. **Endothelial dysfunction and vascular disease—A 30th anniversary update.** *Acta Physiol*. 2017, 219, 22–96. [CrossRef] [PubMed].
42. BISOENDIAL, R.J.; BOEKHOLDT, S.M.; VERGEER, M.; STROES, E.S.; KASTELEIN, J.J. **C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease.** *Eur. Heart J.* 2010, 31, 2087–2091. [CrossRef].

43. HAN, K.; LU, Q.; ZHU, W.J.; WANG, T.Z.; DU, Y.; BAI, L. **Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP, Hcy, GGT, SCD36 and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease.** Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. **2019**, 23, 9582–9589. [PubMed].
44. SHRIDAS, P.; TANNOCK, L.R. **Role of serum amyloid A in atherosclerosis.** Curr. Opin. Lipidol. **2019**, 30, 320–325. [CrossRef] [PubMed].
45. JOHNSON, B.D.; KIP, K.E.; MARROQUIN, O.C.; RIDKER, P.M.; KELSEY, S.F.; SHAW, L.J.; PEPINE, C.J.; SHARAF, B.; BAIREY Merz, C.N.; SOPKO, G.; et al. **Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: The National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE).** Circulation **2004**, 109, 726–732. [CrossRef].
46. PEREIRA, André Barreto; REZENDE, Nilton Alves de; TEIXEIRA JUNIOR, Antônio Lúcio; TEIXEIRA, Mauro Martins; SILVA, Ana Cristina Simões e. **Citocinas e quimiocinas no transplante renal.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 286-296, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-28002009000400007>.
47. ABBAS AK, LICHTMAN AH. **Cytokines. Cellular and Molecular Immunology.** 5th Edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science, 2003, pp. 243-74.
48. WALLACH, D. **The cybernetics of TNF: Old views and newer ones.** Semin. Cell Dev. Biol. **2016**, 50, 105–114. [CrossRef] [PubMed].
49. AKASH, M.S.H.; REHMAN, K.; LIAQAT, A. **Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus.** J. Cell Biochem. **2018**, 119, 105–110. [CrossRef] [PubMed].
50. BIALECKA, Marta; RAC, Michał; DZIEDZIEJKO, Violetta; SAFRANOW, Krzysztof; CHLUBEK, Dariusz; RAĆ, Monika Ewa. **An Evaluation of Plasma TNF, VEGF-A, and IL-6 Determination as a Risk Marker of Atherosclerotic Vascular Damage in Early-Onset CAD Patients.** Journal Of Clinical Medicine, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1742, 18 mar. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13061742>.
51. REISS, A.B.; SIEGART, N.M.; DE LEON, J. **Interleukin-6 in atherosclerosis: Atherogenic or atheroprotective?** Clin. Lipidol. **2017**, 12, 14–23. [CrossRef].
52. KOYAMA, K.; YONEYAMA, K.; MITARAI, T.; ISHIBASHI, Y.; TAKAHASHI, E.; KONGOJI, K.; HARADA, T.; AKASHI, Y.J. **Association between inflammatory biomarkers and thin-cap fibroatheroma detected by optical**

- coherence tomography in patients with coronary heart disease.** Arch. Med. Sci. **2015**, 11, 505–512. [CrossRef] [PubMed].
53. HELD, C.; WHITE, H.D.; STEWART, R.A.H.; BUDAJ, A.; Cannon, C.P.; HOCHMAN, J.S.; KOENIG, W.; SIEGBAHN, A.; STEG, P.G.; SOFFER, J.; et al. **Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial.** J. Am. Heart Assoc. **2017**, 6, e005077. [CrossRef].
54. INOUE, T.; KOMODA, H.; NONAKA, M.; KAMEDA, M.; UCHIDA, T.; NODE, K. **Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease.** Int. J. Cardiol. **2008**, 124, 319–325. [CrossRef].
55. YASUDA, K.; NAKANISHI, K.; TSUTSUI, H. **Interleukin-18 in Health and Disease.** Int. J. Mol. Sci. **2019**, 20, 649. [CrossRef].
56. BLANKENBERG, S.; Luc, G.; DUCIMETIERE, P.; ARVEILER, D.; FERRIERES, J.; AMOUYEL, P.; EVANS, A.; CAMBIEN, F.; TIRET, L.; GROUP, P.S. **Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME).** Circulation **2003**, 108, 2453–2459. [CrossRef] [PubMed].
57. LIU, K.; TANG, Q.; ZHU, X.; YANG, X. **IL-37 increased in patients with acute coronary syndrome and associated with a worse clinical outcome after ST-segment elevation acute myocardial infarction.** Clin. Chim. Acta **2017**, 468, 140–144. [CrossRef] [PubMed].
58. LUO, J. W., HU, Y., LIU, J., YANG, H., & HUANG, P. (2021). **Interleukin-22: a potential therapeutic target in atherosclerosis.** Molecular medicine (Cambridge, Mass.), 27(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00353-9>.
59. CHE, Y., SU, Z., & XIA, L. (2020). **Effects of IL-22 on cardiovascular diseases.** International immunopharmacology, 81, 106277. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106277>.
60. RUTZ S, EIDENSCHENK C, OUYANG W. **IL-22, not simply a Th17 cytokine.** Immunol Rev. 2013;252:116–32.
61. B.C. JONES, N.J. LOGSDON, M.R. WALTER, **Structure of IL-22 Bound to Its High-Affinity IL-22R1 Chain,** Structure 16 (9) (2008) 1333–1344, <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.06.005>.
62. MUHL H, BACHMANN M. **IL-18/IL-18BP and IL-22/IL-22BP: two interrelated couples with therapeutic potential.** Cell Signal. 2019;63:109388.

63. LINTON MF, MOSLEHI JJ, BABAEV VR. **Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis.** *Int J Mol Sci.* 2019;20:2703.
64. ZHANG L, et al. **Elevated frequencies of circulating Th22 cell in addition to Th17 cell and Th17/Th1 cell in patients with acute coronary syndrome.** *PLoS ONE.* 2013;8:71466.
65. CHEN Q, et al. **Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis.** *Theranostics.* 2019A;9:6424–42.
66. CAMARE C, PUCELLE M, NEGRE-SALVAYRE A, SALVAYRE R. **Angiogenesis in the atherosclerotic plaque.** *Redox Biol.* 2017;12:18–34.
67. HU H, LI L, YU T, LI Y, TANG Y. **Interleukin-22 receptor 1 upregulation and activation in hypoxic endothelial cells improves perfusion recovery in experimental peripheral arterial disease.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;505:60–6.
68. TORQUATI L, et al. **Fibre intake is independently associated with increased circulating interleukin-22 in individuals with metabolic syndrome.** *Nutrients.* 2019;11:815.
69. ZHONG Y, et al. **Irbesartan may relieve renal injury by suppressing Th22 cells chemotaxis and infiltration in Ang II-induced hypertension.** *Int Immunopharmacol.* 2020;87:106789.
70. 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>.
71. KIM SH, HAN SY, AZAM T, YOON DY, DINARELLO CA. **Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF α .** *Immunity.* 2005;22(1):131- 142. S1074-7613(04)00380-2.
72. 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>.
73. NETEA MG, LEWIS EC, AZAM T, et al. **Interleukin-32 induces the differentiation of monocytes into macrophage-like cells.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(9):3515-3520. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712381105>.
74. KIM MS, KANG JW, PARK YS, et al. **IL-32 θ inhibits monocytic differentiation of leukemia cells by attenuating expression of**

- transcription factor PU.1.** *Oncotarget.* 2015;6(6):4394-4405. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3013>.
75. 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>.
76. MOHAMMAD-REZAEI M, AHMADI R, RAFIEI A, KHALEDIFAR A, FATTAHI S, SAMIEI-SEFAT A, EMAMI S, BAGHERI N. **Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- α .** *Mol Biol Rep.* 2021 May;48(5):4263-4271. doi: 10.1007/s11033-021-06441-7. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34086163.
77. 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.
78. W. XUAN, W. HUANG, R. WANG, C. CHEN, Y. CHEN, Y. WANG, X. TAN, **Elevated circulating IL-32 presents a poor prognostic outcome in patients with heart failure after myocardial infarction**, *Int. J. Cardiol.* 243 (2016) 367–373.
79. 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>.
80. 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.
81. CLANCY DM, HENRY CM, SULLIVAN GP, Martin SJ. **Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines.** *FEBS J.* 2017;284(11):1712-1725.
82. 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.
83. DE GRAAF DM, TEUFEL LU, JOOSTEN LAB, DINARELLO CA. **Interleukin-38 in health and disease.** *Cytokine.* 2022;152(155824):155824.
84. 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.
85. 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>.
86. 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>
87. MENOTTI, A. et al. Comparison of Multivariate Predictive Power of Major Risk Factors for Coronary Heart Diseases in Different Countries: Results from Eight Nations of the Seven Countries Study, 25-Year Follow-up. *European Journal Of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, [s.l.], v. 3, n. 1, p.69-75, 1 fev. 1996. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/174182679600300110>
88. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390 (10105):1833–1842. doi:10.1016/S0140-6736(17)32247-X
89. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060–2069. doi:10.1016/S0140-6736(21)00520-138.
90. Zhang, L., Wang, T., Wang, X. Q., Du, R. Z., Zhang, K. N., Liu, X. G., Ma, D. X., Yu, S., Su, G. H., Li, Z. H., Guan, Y. Q., & Du, N. L. (2013). Elevated frequencies of circulating Th22 cell in addition to Th17 cell and Th17/Th1 cell in patients with acute coronary syndrome. *PloS one*, 8(12), e71466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071466>
91. Yamamoto, M., Yasukawa, H., Takahashi, J., Nohara, S., Sasaki, T., Shibao, K., Akagaki, D., Okabe, K., Yanai, T., Shibata, T., & Fukumoto, Y. (2023). Endogenous interleukin-22 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *PloS one*, 18(6), e0286907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286907>
92. T.T. Tang, Y.Y. Li, J.J. Li, K. Wang, Y. Han, W.Y. Dong, Z.F. Zhu, N. Xia, S.F. Nie, M. Zhang, Z.P. Zeng, B.J. Lv, J. Jiao, H. Liu, Z.S. Xian, X.P. Yang, Y. Hu, Y.H. Liao, Q. Wang, X. Tu, Z. Mallat, Y. Huang, G.P. Shi, X. Cheng, Liver-heart crosstalk controls IL-22 activity in cardiac protection after myocardial infarction, *Theranostics* 8 (16) (2018) 552–4562.
93. Akbari, Hamed et al. "Atorvastatin, losartan and captopril may upregulate IL-22 in hypertension and coronary artery disease; the role of gene polymorphism." *Life sciences* vol. 207 (2018): 525-531. doi:10.1016/j.lfs.2018.07.005
94. MILLS, Nicholas L.; POPE, C. Arden. Environmental Triggers of Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, [S.L.], v. 145, n. 24, p. 1761-1763, 14 jun. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.122.059861>.
95. Peet, C., Ivetic, A., Bromage, D. I., & Shah, A. M. (2020). Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 116(6), 1101–1112. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz336>
96. Jin, Z., Zhang, Q., Liu, K., Wang, S., Yan, Y., Zhang, B., & Zhao, L. (2024). The association between interleukin family and diabetes mellitus and its

- complications: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes research and clinical practice*, 210, 111615. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111615>
97. Hong EG, Ko HJ, Cho YR, et al. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes* 2009;58(11):2525–35. <https://doi.org/10.2337/db08-1261>.
98. 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>
99. Kobayashi, H., & Lin, P. C. (2009). Molecular characterization of IL-32 in human endothelial cells. *Cytokine*, 46(3), 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.03.007>
100. 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>
101. 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>
102. Nold-Petry, C. A., Nold, M. F., Zepp, J. A., Kim, S. H., Voelkel, N. F., & Dinarello, C. A. (2009). IL-32-dependent effects of IL-1beta on endothelial cell functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(10), 3883–3888. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813334106>
103. 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- α and IL-6. *Cytokine*, 125, 154832. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154832>
104. 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.
105. 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>
106. Yang, Ning et al. "Elevated Interleukin-38 Level Associates with Clinical Response to Atorvastatin in Patients with Hyperlipidemia." *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* vol. 49,2 (2018): 653-661. doi:10.1159/000493029

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES ALFABETIZADOS

O Sr(a). está sendo convidado a participar do Protocolo de Pesquisa Intitulado: **“Associação entre os níveis séricos das interleucinas 22, 32, 38 e a síndrome coronariana aguda com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) primária.”** vinculada ao programa de pós-graduação em inovação terapêutica (PPGIT) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

O procedimento a ser realizado por recomendação da pesquisa é a coleta de 10 ml de sangue periférico em tubo com EDTA para realização das avaliações laboratoriais, bem como a aplicação de um questionário clínico aos indivíduos recrutados.

Desconforto, riscos e benefícios: Por se tratar de um estudo em que haverá punção venosa periférica, admite-se que os riscos sejam inerentes à realização do procedimento citado, bem como: dor, sangramento, presença de hematoma e flebite. Além disso, possíveis constrangimentos podem surgir através das informações disponibilizadas pelo paciente durante a entrevista. Porém, para minimizar estes riscos, os pesquisadores preservarão a identidade e as informações pessoais dos participantes, de modo que o Sr(a). poderá ter acesso aos resultados da pesquisa, tão logo esta seja concluída. Ao contribuir para a realização de nossa pesquisa, o Sr(a). contribui para que entendamos melhor o grupo de pacientes do qual faz parte. Trata-se, portanto, de um trabalho de relevância social.

Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: O Sr(a). será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. O Sr(a). pode desistir de participar em qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ao seu tratamento. Os dados coletados serão utilizados exclusivamente para fins de pesquisa.

Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: A participação no estudo é voluntária e não acarretará custos ou remuneração adicional aos participantes.

Declaração do(a) participante ou responsável pelo(a) participante:

Eu, _____, Nº _____ da Identidade (RG) _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento que poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O doutorando **Augusto Ferreira Correia** e seu orientador - Prof. Dr. **Dinaldo Cavalcanti de Oliveira** certificaram-me de que todos os

dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar doutorando Augusto Ferreira Correia ou o seu orientador - Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira através dos telefones **(081)99199-0715** e **(081) 98679-3821** ou entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da UFPE - CEP/CCS/UFPE, pelo telefone: 2126-8588, e-mail: cepccs@ufpe.br.**

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

RG	Nome e Assinatura do Pesquisador	Data
RG	Nome e Assinatura da Data Testemunha	
RG	Nome e Assinatura da Data Testemunha	
RG	Nome e Assinatura da Data Testemunha	

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES NÃO ALFABETIZADOS

O Sr(a). está sendo convidado a participar do Protocolo de Pesquisa Intitulado: **“Associação entre os níveis séricos das interleucinas 22, 32, 38 e a síndrome coronariana aguda com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) primária.”** vinculada ao programa de pós-graduação em inovação terapêutica (PPGIT) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

O procedimento a ser realizado por recomendação da pesquisa é a coleta de 10 ml de sangue periférico em tubo com EDTA para realização das avaliações laboratoriais, bem como a aplicação de um questionário clínico aos indivíduos recrutados.

Desconforto, riscos e benefícios: Por se tratar de um estudo em que haverá punção venosa periférica, admite-se que os riscos sejam inerentes à realização do procedimento citado, bem como: dor, sangramento, presença de hematoma e flebite. Além disso, possíveis constrangimentos podem surgir através das informações disponibilizadas pelo paciente durante a entrevista. Porém, para minimizar estes riscos, os pesquisadores preservarão a identidade e as informações pessoais dos participantes, de modo que o Sr(a). poderá ter acesso aos resultados da pesquisa, tão logo esta seja concluída. Ao contribuir para a realização de nossa pesquisa, o Sr(a). contribui para que entendamos melhor o grupo de pacientes do qual faz parte. Trata-se, portanto, de um trabalho de relevância social.

Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: O Sr(a). será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. O Sr(a). pode desistir de participar em qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ao seu tratamento. Os dados coletados serão utilizados exclusivamente para fins de pesquisa.

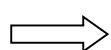
Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: A participação no estudo é voluntária e não acarretará custos ou remuneração adicional aos participantes.

Declaração do(a) participante ou responsável pelo(a) participante:

Eu, _____, N° _____ da Identidade (RG) _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento que poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O doutorando **Augusto Ferreira Correia** e seu orientador - Prof. Dr. **Dinaldo Cavalcanti de Oliveira** certificaram-me de que todos os

dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar doutorando Augusto Ferreira Correia ou o seu orientador - Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira através dos telefones **(081)99199-0715** e **(081) 98679-3821** ou entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da UFPE - CEP/CCS/UFPE, pelo telefone: 2126-8588, e-mail: cepccs@ufpe.br.**

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.



Local para impressão digital do paciente que
concordou em participar da pesquisa

RG	Nome e Assinatura do Pesquisador	Data
RG	Nome e Assinatura da Data Testemunha	
RG	Nome e Assinatura da Data Testemunha	
RG	Nome e Assinatura da Data Testemunha	

ANEXO C - FICHA CLÍNICA DO ESTUDO

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Telefone de contato: _____
 Prontuário nº: _____ Idade: _____ anos Sexo: (M) / (F) Cor: Branco () Negro () Pardo () Outro ()
 Estado civil: Casado () Solteiro () Divorciado () União estável () Escolaridade: _____
 Profissão: _____ Renda Familiar: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS:

HAS ()	DRC ()	Sedentarismo ()	DAC estabelecida ()
Uso de anti-HAS ()	DAP ()	Etilismo ()	- Tratamento clínico ()
DM ()	AVC ()	Tabagismo ()	- CRVM ()
DLP ()	IAM ()	- Ativo ()	- Angioplastia ()
DPOC ()	Obesidade ()	- Inativo há 10 anos ()	

ANTECEDENTES FAMILIARES - PARENTES DE PRIMEIRO GRAU:

HAS () DM () DLP () DAP () AVC ()
 História de IAM, angioplastia, CRVM ou morte súbita cardíaca - homens < 55 anos e mulheres < 65 anos ()

EXAME FÍSICO:

Peso (kg)	Altura (m)	IMC	PA (mmHg)

EXAMES COMPLEMENTARES:

Hb/Ht	Plaquetas	Ur/Cr	Glicose Jejum	Hb-glicada	TG	CT	LDL	HDL	PCR

RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL - ESCORE DE FRAMINGHAM

Baixo () Médio () Alto ()

CINECORONARIOGRAFIA: Paciente com necessidade de realização do exame ()

Assintomático c/ teste indutor de isquemia [+] () Angina estável () / instável () IAM ST () / sem supra ST ()

Dados do exame - Data: ___/___/___

Variável	ADA	ACD	ACX	TCE	Vaso:	Vaso:
Estenose (%)						
Extensão (mm)						
Segmento						

Obs: Preencher as lacunas com “S” para respostas sim e “N” para respostas não.