

Juliano Lara Fernandes

Pentoxifilina reduz a atividade pró-inflamatória e aumenta a atividade anti-inflamatória em pacientes com doença arterial coronária: um estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para Obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.
Co-Orientadora: Profa. Dra. Maria Heloísa S. L. Blotta

São Paulo
2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

© Reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Juliano Lara

Pentoxifilina reduz a atividade pró-inflamatória e aumenta a atividade anti-inflamatória em pacientes com doença arterial coronária: um estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo / Juliano de Lara Fernandes. – São Paulo, 2006.

Tese (doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Carlos Vicente Serrano Jr.

Co-orientadora: Maria Heloísa Souza Lima Blotta

Descritores: 1.ATEROSCLEROSE CORONÁRIA 2.DOENÇAS
CARDIOVASCULARES 3.PENTOXIFILINA 4.INFLAMAÇÃO 5. PLACEBO

USP/FM/SBD-051/06

Aos meus pais que sempre me ensinaram o valor da educação e à minha esposa pelo exemplo de como usá-la com humildade e simplicidade.

“Se num primeiro momento uma idéia não é absurda, então não há esperança para ela”
Albert Einstein

“Ninguém pode descobrir novos caminhos até que tenha coragem de perder de vista a terra firme”
André Gide

“Aprenda como se fosse viver para sempre; viva como se fosse morrer amanhã”
Gandhi

Aos Profs. Carlos Vicente Serrano Jr. e Maria Heloísa S. L. Blotta, que muito mais que simples orientadores, foram verdadeiros guias, sempre com máxima dedicação e atenção, cuidando do meu caminho e futuro pessoal e profissional.

À toda equipe da Ressonância e Tomografia Cardiovascular do InCor, mas especialmente ao Dr. José Parga Filho, por todo suporte durante grande parte deste estudo e por me dar uma oportunidade única de crescimento profissional e acadêmico.

Ao Dr. Otávio Rizzi Coelho que sempre deixou as portas abertas e incentivou grande parte de meu trabalho na Unicamp e fora dela.

Ao Dr. Marco Antônio de Carvalho Filho, Dr. Sigisfredo Luís Brenelli, Dr. Mário José Abdalla Saad, Dr. Kleber Franchini e Dra. Desanka Dragosavac pelo exemplo de dedicação à vida acadêmica e pela convicção na ciência.

À equipe do Laboratório de Imunologia Celular da Unicamp, especialmente ao Rômulo Oliveira e Ronei Mamoni, pelos ensinamentos imunológicos e ajuda tão próxima sem a qual este trabalho não teria tido sucesso.

À farmácia do InCor, pela dedicação ao trabalho, profissionalismo e competência extrema demonstrados tanto durante os anos de residência médica quanto na realização desta tese.

À Neusa Dini, Eva de Oliveira e Juliana Lattari Sobrinho da Comissão de Pós Graduação do InCor pela sempre pronta e disponível disposição em ajudar, com muita alegria desde a matrícula até estes momentos finais.

À Claudia Cizotto e Helenice Teixeira da secretaria da Unidade Coronária do InCor pela eficiência e bom humor em resolver tantos problemas e me ajudarem durante toda minha estadia na instituição.

À equipe do Pronto Socorro, Laboratório, Coleta e Biblioteca e Documentação Científica do InCor pelo apoio em diversas fases deste e de tantos outros estudos.

Às minhas irmãs que me ajudaram a achar a descontração necessária nos momentos mais tensos e sempre me lembraram da alegria de estar em família.

Ao Alexandre Lima Rodrigues da Cunha e Gilson Soares Feitosa Filho por dividirem angústias e alegrias durante toda a parte de realização dos estudos da tese.

Aos amigos de Campinas e São Paulo pelas tardes e noites de prosa que nos ensinam tanto, especialmente aos Betoístas por explicar a vida pelo futebol.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo suporte financeiro através de bolsa de estudo (processo 03/09315-2) e auxílio pesquisa (processo 02/07037-2).

<i>ABREVIATURAS E SIGLAS</i>	8
<i>RESUMO</i>	9
<i>SUMMARY</i>	11
<i>1. INTRODUÇÃO</i>	12
1.1 Doença coronária e inflamação	12
1.2 Resposta imunológica tipo T helper 1	12
1.3 Modulação da resposta inflamatória	14
1.4 A pentoxifilina como fármaco imunomodulador	15
1.5 Objetivos do Trabalho	17
<i>2. MATERIAL E MÉTODOS</i>	18
2.1 População em estudo	18
2.2 Desenho do estudo	18
2.3 Análises Laboratoriais	19
2.4 Análise Estatística	21
<i>3. RESULTADOS</i>	23
3.1 Marcadores Inflamatórios	23
3.2 Comparação entre a pentoxifilina e placebo	24
3.3 Desfechos Clínicos	25
<i>4. DISCUSSÃO</i>	26
4.1 Imunomodulação na aterosclerose e pentoxifilina	26
4.2 Efeito da pentoxifilina sobre a resposta inflamatória inespecífica	28
4.3 Efeito da pentoxifilina sobre marcadores pró-inflamatórios Th1: IL-12, TNF- α e IFN- γ	29
4.4 Efeito da pentoxifilina sobre os marcadores anti-inflamatórios: IL-10 e TGF- β 1	30

4.5 Implicações Clínicas	33
4.6 Limitações	35
5. CONCLUSÕES	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
7. FIGURAS	51
Figura 1	51
Figura 2	52
Figura 3	53
Figura 4	54
Figura 5	55
Figura 6	56
Figura 7	57
Figura 8	58
8. TABELAS	59
Tabela 1	59
Tabela 2	60
Tabela 3	61
Tabela 4	62
Tabela 5	63
Tabela 6	64
9. ANEXOS	65
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66

AMPc - Monofosfato cíclico de adenosina

CK-MB – Creatina quinase fração MB

CPS – Contagens por segundo

EP – Erro padrão

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA - 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A

IAM – Infarto agudo do miocárdio

ICP – Intervenção coronária percutânea

iECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IFN – Interferon

IL – Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

LDL –Lipoproteína de baixa densidade

PCR – Proteína C-reativa

RM – Revascularização cirúrgica do miocárdio

RNA – Ácido ribonucléico

RPM - rotações por minuto

SCA – Síndrome coronária aguda

TGF – Fator transformador de crescimento

Th1 – T *helper* 1

TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction

TNF – Fator de necrose tumoral

TnI – Troponina I

Introdução: O balanço entre os diferentes componentes da resposta imune é essencial na fisiopatologia, progressão e estabilização das placas ateroscleróticas. A regulação desta resposta tem sido sugerida como um dos potenciais alvos de tratamento para a aterosclerose. Nosso objetivo com este trabalho foi determinar se o uso da pentoxifilina, um inibidor da fosfodiesterase com propriedades imunomoduladoras, poderia reduzir a resposta pró-inflamatória observada em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA) e aumentar a resposta anti-inflamatória.

Métodos e Resultados: Por meio de um modelo duplo-cego, prospectivo e controlado por placebo, foram selecionados 64 pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST que foram tratados com uma estratégia invasiva precoce e randomizados para receber pentoxifilina 400mg três vezes ao dia ou placebo por seis meses. Sangue periférico foi coletado no início do estudo, após trinta dias e aos seis meses para a análise dos seguintes marcadores pró-inflamatórios: proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL)-6, IL-12, interferon gama e fator de necrose tumoral (TNF)- α ; além disso, os marcadores anti-inflamatórios fator transformador de crescimento (TGF)- β 1 e IL-10 também foram dosados. O tratamento com pentoxifilina reduziu significativamente os níveis ajustados de PCR e TNF- α comparado ao placebo após 6 meses de tratamento ($P=0.04$ e $P<0.01$ respectivamente). Os níveis de IL-12 foram maiores nos dois grupos ao final do tratamento mas o aumento foi significativamente menos pronunciado com a pentoxifilina ($P=0.04$). Os níveis da citocina anti-inflamatória IL-10 também declinaram de forma menos significativa no grupo da pentoxifilina em comparação ao placebo ($P<0.01$) com uma tendência de maior aumento dos níveis de TGF- β 1 neste grupo.

Conclusões: A pentoxifilina reduz a atividade pró-inflamatória e aumenta a atividade anti-inflamatória de pacientes com síndromes coronárias agudas, com potenciais benefícios no tratamento e prevenção das doenças coronárias.

Palavras-chaves: aterosclerose coronária – doenças cardiovasculares – pentoxifilina – inflamação - placebo

Introduction: The balance between different immunological stimuli is essential in the pathophysiology, progression and stabilization of atherosclerotic plaques. Immune regulation has been suggested as potential target for the treatment of atherosclerotic disease. We sought to determine whether prolonged treatment with pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor with immunomodulating properties, could reduce the proinflammatory response observed in patients with acute coronary syndromes (ACS) and increase antiinflammatory activity.

Methods and Results: In a double-blind, prospective, placebo-controlled study, 64 patients with non-ST-elevation ACS were treated with an early invasive strategy and randomized to receive pentoxifylline 400mg TID or placebo for six months. Patients had blood samples collected at baseline, 1 month and 6 months for the analysis of the proinflammatory markers C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-12, interferon-gamma and tumor necrosis factor (TNF)- α and the antiinflammatory cytokines transforming growth factor (TGF)- β 1 and IL-10. Pentoxifylline treatment significantly reduced the adjusted levels of CRP and TNF- α compared to placebo after 6 months of treatment (P=0.04 and P<0.01 respectively). IL-12 levels were higher on both groups after 6 months but the increase was significantly less pronounced with pentoxifylline (P=0.04). The levels of the antiinflammatory cytokine IL-10 also declined less significantly in the pentoxifylline group compared to placebo (P<0.01) with a trend towards a higher increase in the levels of TGF- β 1 in the former group (P=0.16).

Conclusions: Pentoxifylline reduces proinflammatory and increases antiinflammatory response in patients with acute coronary syndromes and may have beneficial clinical effects on the prevention and treatment of coronary artery disease.

1.1 Doença coronária e inflamação

A doença arterial coronária, principal causa de morbidade e mortalidade no mundo¹ e também no Brasil^{2,3}, tem como elemento principal na sua fisiopatologia a formação, desenvolvimento e instabilização de placas ateroscleróticas⁴. Se antes considerada apenas como um espessamento inerte da camada íntima do vaso, hoje se sabe que a placa de ateroma tem intensa atividade intrínseca, constituindo-se de células diversas, moléculas de lipídeos e elementos do tecido conjuntivo⁵.

Dentro deste contexto, o sistema imune tem um importante papel em todas as fases de desenvolvimento destas placas⁶⁻⁸. Porém, esta atividade imunológica e inflamatória tem características bastante particulares que a tornam bastante diversa de situações de inflamação generalizada e de baixa especificidade. Da diversidade de respostas inflamatórias providas por células de defesa na circulação, processos específicos de resposta são iniciados a partir de estímulos locais no vaso com a presença da lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada⁹, ativação das células endoteliais¹⁰ e expressão de moléculas de adesão¹¹⁻¹³. Estes estímulos, por sua vez, promovem o processo bastante conhecido de seleção das células de defesa que farão parte do processo inflamatório na aterosclerose, dando assim sua especificidade na seleção de monócitos e leucócitos circulantes¹⁴.

1.2 Resposta imunológica tipo T *helper* 1

Dentre estas células específicas, destacam-se no processo de aterosclerose os linfócitos T do tipo CD4+ e monócitos capazes de reconhecer antígenos protéicos e também o LDL oxidado¹⁵. Este dois tipos celulares têm sido encontrados infiltrando as placas de ateroma^{16,17}, modulando o equilíbrio entre uma resposta pró-inflamatória e anti-inflamatória¹⁸ e fazendo com que as placas adquiram um fenótipo mais ou menos estável^{19,20}. A evolução para estabilidade ou instabilidade da placa de aterosclerose é determinada a partir da definição de como estas células se comunicam entre si, com

sinais que podem estimular ou bloquear sua ativação. Esta comunicação é realizada através de diversas citocinas produzidas no local da placa e também em sítios remotos. Na aterosclerose, estas citocinas e os tipos celulares selecionados da circulação sanguínea determinam um estereótipo de resposta bastante específico conhecido como resposta T *helper* 1 (Th1)^{21,22}. Esta resposta se caracteriza, principalmente, pela presença do interferon gama (IFN- γ)²³, interleucina (IL)-12²⁴ e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^{25,26}, todas elas agindo sinergisticamente no processo imunológico. O IFN- γ é uma citocina que no sistema imune apresenta forte atividade anti-viral e ativa macrófagos para a fagocitose de parasitas intracelulares assim como células tumorais²⁷. Além disso, também participa da maturação de linfócitos B e estímulos para síntese de imunoglobulinas de classes específicas do tipo Th1²⁸. Já a IL-12, previamente conhecida como fator de maturação de linfócitos citotóxicos, é uma citocina pleiotrópica produzida por macrófagos e linfócitos B que tem como principal propriedade a estimulação do IFN- γ e do TNF- α por células T ativadas^{29,30}. A IL-12 tem um papel central na atividade imune mediada por células, já que tem ação sobre o desenvolvimento, proliferação e ativação das células tipo Th1^{31,32}. Finalmente, o TNF- α , inicialmente conhecido como caquexina, é produzido por macrófagos, linfócitos T CD4⁺ e células *natural killer*, sobretudo após a estimulação com lipopolisacarídeos³³. Esta citocina é um fator de crescimento para fibroblastos e aumenta a síntese de colagenases³⁴, com importante ação estimulatória sobre linfócitos T.

A presença deste tipo de resposta imunológica na aterosclerose foi demonstrada em diversos estudos prévios⁶. Nas chamadas placas vulneráveis ou propensas a se romperem (caracterizadas pela presença de uma capa fibrótica fina e um grande conteúdo gorduroso) observa-se a presença de altas concentrações das citocinas pró-inflamatórias Th1 como o IFN- γ ^{35,36} e a IL-12^{37,38}. Esta ativação particular do sistema imune pode também ser identificada não só pelo aumento local mas também pela amplificação sistêmica dos níveis séricos destes marcadores inflamatórios^{21,39-41}. A repercussão sistêmica pode ser

demonstrada, ainda que de forma inespecífica, pelo aumento discreto de proteínas que caracterizam a resposta inflamatória, como a proteína C-reativa (PCR)⁴², a IL-6⁴³ ou pelo fator de crescimento placentário⁴⁴, mais recentemente associado à SCA. A PCR é conhecida como uma proteína de fase aguda, cujos níveis plasmáticos se elevam em respostas inespecíficas a agentes infecciosos e não infecciosos⁴⁵. Mais sensível que a velocidade de hemossedimentação ou contagem leucocitária, a PCR é produzida no fígado e se eleva rapidamente após o estímulo inflamatório. A principal citocina que estimula a produção da PCR é a IL-6⁴⁶. Diversas células são capazes de sintetizar a IL-6, entre elas os monócitos, fibroblastos e células endoteliais, e as suas funções incluem a estimulação da diferenciação de linfócitos B e a ativação de linfócitos T. A IL-6, em conjunto com as demais citocinas pró-inflamatórias mencionadas acima, determina uma ampla resposta imunológica frente a estímulos na fase aguda de instabilização da placa de aterosclerose.

1.3 Modulação da resposta inflamatória

Em contraposição a esta atividade inflamatória, mecanismos reguladores do processo também são acionados para evitar a propagação indefinida desta resposta. A IL-10 é uma das mais importantes citocinas inibidoras da ativação da resposta imune na aterosclerose e tem um papel especialmente significativo no bloqueio da resposta tipo Th1³⁷, reduzindo a resposta imunológica mediada por células T e os eventos ateroscleróticos *in vitro* e *in vivo*⁴⁷. Tal ação inibitória foi reconhecida desde sua descoberta, sendo esta citocina inicialmente conhecida como fator inibidor de síntese de citocinas (FISC). A ação da IL-10 é bastante diversificada, inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias em diversas linhagens celulares, com supressão da produção de TNF- α , IL-1, IL-6 e também da geração de espécies reativas de oxigênio⁴⁸⁻⁵⁰. O fator transformador de crescimento beta (TGF- β) também é reconhecido como uma citocina protetora na aterosclerose^{51,52} que pode promover a estabilização das placas⁵³ por suas

propriedades anti-inflamatórias e pró-fibróticas⁵⁴. O TGF- α suprime a resposta imunológica por meio de diversos mecanismos como a modulação da proliferação celular e indução do aumento da deposição de matriz extra-celular⁵⁵.

Em modelos animais, o aumento destas citocinas protetoras⁵⁶ ou a redução do estímulo pró-inflamatório⁵⁷ por meio do uso de anticorpos específicos ou pela manipulação genética tem resultado na redução da aterosclerose ou pelo menos na mudança da morfologia de placas de ateroma⁵⁸. Em humanos, nenhum estudo focando a modulação da resposta imune celular com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares na doença coronária foi conduzido até o momento. As estatinas, medicamentos utilizadas primariamente para a redução dos níveis de colesterol LDL, parecem exercer também um papel imunomodulatório direto, independente de sua ação sobre a enzima 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, inclusive promovendo uma resposta anti-Th1⁵⁹⁻⁶¹. Isto explica, em parte, a capacidade desta classe de medicamento de promover uma estabilização das placas de forma mais eficaz que o esperado apenas pela simples redução dos níveis de colesterol^{60,62-64}. Porém, devido à sua pouca especificidade de atuação apenas no sistema imune, ainda não se sabe ao certo qual é a extensão de seu papel na redução da resposta imunológica.

1.4 A pentoxifilina como fármaco imunomodulador

Para testarmos a hipótese de imunomodulação da aterosclerose escolhemos um fármaco que atuasse predominantemente sobre o sistema imune, sendo escolhido o medicamento pentoxifilina. A pentoxifilina é um fármaco derivado da xantina que tem como principal ação o bloqueio das enzimas fosfodiesterases. Sua farmacocinética permite que ela seja rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com picos de concentração plasmática atingidos em pouco mais de uma hora, com meia-vida de cerca de quatro horas⁶⁵. A pentoxifilina tem metabolismo predominantemente hepático,

sendo inicialmente utilizada em pacientes com claudicação intermitente e doença vascular periférica com um excelente perfil de segurança clínica⁶⁶. O uso do medicamento para este fim se justificava pela ação de relaxamento da musculatura vascular⁶⁷ e alterações da deformidade eritrocitária mostrada no início dos trabalhos com o fármaco⁶⁸. Entretanto, após sua utilização com este intuito, foi observado também que o medicamento possuía propriedades anti-inflamatórias e imunológicas importantes, com os primeiros estudos nesta linha demonstrando seus efeitos sobre a redução da migração de neutrófilos e hiper-reatividade leucocitária^{69,70}. Estes estudos também demonstraram que seu principal efeito anti-inflamatório se dava sobre a resposta do tipo Th1, sendo o fármaco considerado um agente supressor da produção do TNF- α ⁷¹, uma das principais citocinas deste tipo de resposta imunológica. Além deste efeito sobre o TNF- α , posteriormente também foi demonstrado sua ação sobre uma ampla gama de citocinas, sempre promovendo a redução (ao menos *in vitro*) de mediadores pró-inflamatórios e aumentando a ação de citocinas anti-inflamatórias, com aumento da IL-10, redução da IL-6 e inibição da expressão e atividade da PCR^{72,73}. O mecanismo pelo qual a pentoxifilina exerce este efeito imunológico ainda não foi totalmente elucidado mas sabe-se que tem atuação sobre a transcrição protéica de citocinas pró-inflamatórias, como sugerido por trabalhos que analisaram a expressão do RNA mensageiro do TNF- α ⁷⁴ em camundongos. Além deste, o efeito anti-citocina da pentoxifilina também é exercido em parte pelo aumento do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) intracelular, que provoca também uma inibição na apoptose celular⁷⁵.

Clinicamente, a exploração da ação imunomoduladora da pentoxifilina se deu apenas nos últimos dez anos. O primeiro trabalho a utilizar o medicamento com este fim foi na redução do processo imunológico de pacientes com esclerose múltipla⁷⁶, onde os autores demonstraram que o fármaco modulou a resposta em direção à resposta tipo Th2 com redução do TNF- α e da IL-12 e aumento da IL-10 e da IL-4. Na doença cardíaca, poucos estudos com a utilização da pentoxifilina foram realizados

até o momento. O principal uso da medicação foi no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva onde, desde o primeiro trabalho em 1998, uma série de artigos demonstrou que o uso da pentoxifilina melhorou a função sistólica de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, com melhora dos sintomas clínicos e redução da inflamação sistêmica medida pelo TNF- α e através da PCR⁷⁷⁻⁸¹. Os dados publicados foram contestados por apenas um trabalho que foi neutro para a ação da pentoxifilina na insuficiência cardíaca congestiva⁸², porém este utilizou uma dose não convencional do medicamento oral, não utilizada na prática clínica. Concomitante aos estudos com disfunção ventricular, a pentoxifilina também demonstrou um bom perfil anti-inflamatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, onde o uso de circulação extracorpórea promove uma ativação importante da resposta inflamatória^{83,84}. Finalmente, na aterosclerose, nenhum estudo havia sido realizado até o momento com o uso do medicamento em humanos. Em modelos animais⁵⁸, entretanto, o uso da pentoxifilina mostrou que a substância pode ter um importante papel imunomodulador *in vivo* nesta patologia, compatível com os achados de estudos com culturas de monócitos e linfócitos de pacientes em outras situações clínicas^{85,86}.

1.5 Objetivos do Trabalho

Portanto, dado que a pentoxifilina possui uma ação imunomodulatória sobre importantes elementos que compõem as placas de aterosclerose e exercem funções chaves na fisiopatologia da instabilização, evolução e progressão destas placas, investigamos num estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo se o tratamento com o medicamento poderia promover a redução na atividade pró-inflamatória, aumentar os níveis de citocinas anti-inflamatórias e determinar um padrão imunológico menos ativo em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA) seguidos por 6 meses após o evento agudo. Também foi nosso objetivo verificar se as mudanças na resposta imune induzidas pelo fármaco poderiam ser clinicamente relevantes, reduzindo a ocorrência de eventos adversos no período de seguimento.

2.1 População em estudo

De junho de 2002 a abril de 2004, sessenta e quatro pacientes não consecutivos foram selecionados para participar deste protocolo de estudo. Homens e mulheres com idade entre 18-80 anos foram selecionados no pronto-socorro de um hospital terciário, especializado em cardiologia, que se apresentavam com SCA sem supradesnível do segmento ST, com elevação de marcadores de necrose miocárdica (definido como troponina I $> 0.1\text{ng/mL}$) e pelo menos um outro critério de alto risco: um episódio de angina de repouso com duração de pelo menos 20 minutos nas 24 horas precedentes; angina de repouso com alterações dinâmicas do segmento ST $\geq 1\text{mV}$; angina com hipotensão, edema pulmonar ou taquicardia ventricular ou um escore de *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)⁸⁷ ≥ 5 . Pacientes foram excluídos se apresentassem insuficiência cardíaca congestiva classe três ou quatro, disfunção ventricular esquerda, doença valvar significativa, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio nas últimas 4 semanas, alterações eletrocardiográficas que invalidassem a análise do segmento ST, história de neoplasia ou creatinina sérica ≥ 2.0 . O processo de seleção se deu de forma não consecutiva devido ao andamento concomitante de outros estudos com critérios de inclusão similares, nos impedindo de selecionar sucessivamente todos os pacientes com SCA sem supradesnível de segmento ST. Porém, a seleção de pacientes manteve-se de forma randomizada, sem dias ou horários específicos e ocorrendo de forma uniforme ao longo de todos os meses do ano. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2 Desenho do estudo

Após a entrada no estudo, os pacientes tiveram sangue periférico colhido em tubos secos até 48 horas do episódio inicial de dor precordial, sendo imediatamente centrifugado por 15 minutos a 3000 rpm e 4°C. Após a separação, o soro foi armazenado a -80°C até o momento de análise. Os pacientes

foram, então, randomizados de maneira duplo-cega numa razão de 1:1 para receber pentoxifilina 400mg três vezes ao dia (parte da medicação foi comprada do laboratório Aventis Pharma, Brasil e parte doada pelo mesmo) ou um comprimido de placebo com as mesmas características de apresentação do medicamento, sendo o tratamento iniciado ainda durante a estadia no pronto-socorro.

Todos os pacientes foram tratados de acordo com um mesmo protocolo de abordagem invasiva precoce, definidas pelas rotinas da instituição, constituindo-se da realização de uma cinecoronariografia nas primeiras 48 horas da apresentação do quadro. O tratamento de rotina também incluiu o uso de aspirina, heparina não fracionada endovenosa em um bôlus inicial de 5000 U e infusão contínua na dose de 1000 U/h por 48 horas além de tirofiban em uma dose inicial de 0.4µg/kg/min por 30 minutos, seguido de uma infusão contínua de 0.1µg/kg/min, por pelo menos 12 horas após a angiografia. O uso de beta bloqueadores, nitratos, estatinas ou outras medicações além da decisão terapêutica de tratamento clínico, percutâneo ou através de revascularização cirúrgica do miocárdio (RM) foi deixada a critério do médico assistente do paciente.

Os pacientes em alta hospitalar continuaram a receber o fármaco randomizado, além de todas as outras medicações prescritas pelo médico assistente por mais seis meses. Após 30 dias do evento agudo e aos 6 meses os pacientes retornaram para uma visita de seguimento quando novas amostras sanguíneas foram obtidas e preparadas conforme descrito anteriormente. Se os pacientes apresentassem algum sinal de infecção ou atividade inflamatória ativa no dia da visita, a coleta era postergada para permitir um tempo mínimo de 7 dias sem os sintomas ou sinais de inflamação (tempo esperado para queda dos níveis de PCR de acordo com sua síntese e meia-vida)⁸⁸.

2.3 Análises Laboratoriais

Todas as amostras foram analisadas em duplicata num único lote. O método imunoenzimático do tipo sanduíche em placas foi utilizado para quantificação da IL-12 (Amersham Biosciences, EUA;

sensibilidade 5 pg/mL; variabilidade intra-ensaio de 4%); IFN- γ (Amersham Biosciences, EUA; sensibilidade 0.63 pg/mL; variabilidade intra-ensaio de 2%); IL-10 e TGF- β (R&D Systems, EUA; sensibilidade de 0.78 pg/mL e 31.2 pg/mL, respectivamente; variabilidade de 4% e 2% respectivamente). O método imunoenzimático do tipo sanduíche está extensamente validado e é utilizado na rotina clínica para quantificação de diversas proteínas e antígenos⁸⁹⁻⁹¹.

A dosagem da PCR foi realizada através da técnica de imunonefelometria no nefelômetro BN II (Dade Behring, EUA), utilizando o kit N Reagente PCR *High Sensitivity*, constituído por suspensão de partículas de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal de rato contra a PCR humana e validados clinicamente^{92,93}. Nesta técnica amostras de soro são colocadas em cuvetas com o antisoro anti-PCR e imunocomplexos são formados. Um feixe de luz gerado por um laser é dirigido para a cuveta. Ao encontrar os complexos antígeno-anticorpo a luz é dispersa. A intensidade da luz dispersa é, sob certas condições (faixa de excesso de anticorpo) proporcional a quantidade de complexos antígeno-anticorpo na cuveta. Uma curva de referência é criada a partir de um padrão com quantidades conhecidas de antígeno e o sinal de luz dispersa pode ser lido da curva como concentração de antígeno. A utilização de anticorpos ou antígenos aderidos a partículas de látex amplifica consideravelmente o sinal, tornando possível medir quantidades mínimas de proteína. A distribuição da intensidade da luz dispersa depende da relação entre o tamanho da partícula do complexo antígeno-anticorpo e o comprimento de onda da luz emitida pelo laser. O limite de detecção do método ultra-sensível é de 0.2 mg/L.

A IL-6 e o TNF- α foram dosados pela técnica de quimioluminescência no equipamento Immulite (DPC Medlab, EUA), validado clinicamente⁹⁴. Antes do início do processamento das amostras foram realizadas as calibrações do equipamento e os testes com soros controles. A técnica de quimioluminescência (tomando-se como exemplo a dosagem de IL-6) consiste em um ensaio imunoenzimático, no qual em uma primeira etapa a amostra (soro do paciente) é pipetada

automaticamente na unidade de teste, juntamente com tampão de reação (matriz orgânica) e com o conjugado (anti-IL-6 acoplada à enzima fosfatase alcalina). No interior da unidade de teste existe uma pérola recoberta com anti-IL-6 (anticorpo monoclonal de camundongo), na qual irá se ligar a IL-6 presente na amostra e o anticorpo marcado com fosfatase alcalina (sanduíche). Após incubação a 37°C com agitação intermitente, a unidade de teste é centrifugada em seu eixo vertical em alta velocidade. Nesta etapa todo o material que não se ligou à pérola é forçado a subir pelas paredes da unidade de teste, capturado em um reservatório e descartado. Em uma série de lavagens remove-se eficientemente o material remanescente e o substrato quimioluminescente é adicionado. A enzima fosfatase alcalina hidrolisa o substrato gerando um produto instável o qual, após estabilização, emite fóton de luz (amplificados), medido por um fotomultiplicador que transforma a luz emitida pelos fótons em impulsos elétricos. Os impulsos elétricos são lidos como “contagens” de luz por segundo (cps). Por esta técnica os valores de referência para IL-6 são de 0 - 9.7 pg/mL e a sensibilidade 5 pg/mL, enquanto que para o TNF- α : 0 – 8.1 pg/mL e sensibilidade 1.7 pg/mL.

2.4 Análise Estatística

O desfecho primário do estudo foram as diferenças do início para os seis meses dos marcadores sorológicos entre os dois grupos tratados. Os desfechos clínicos constituíram os desfechos secundários do estudo e incluíram a incidência combinada de morte, infarto agudo do miocárdio não fatal e re-hospitalização com urgência por SCA aos seis meses.

O tamanho da amostra foi calculado baseando-se num erro alfa de 0.05 e um poder de 80% para se detectar uma diferença de 40% no marcador inflamatório PCR aos 6 meses entre os grupos. O número de pacientes necessários para o estudo foi de 58 (29 pacientes em cada grupo) levando-se em

conta os efeitos obtidos com a pentoxifilina sobre a PCR em estudos prévios em pacientes com cardiomiopatia isquêmica⁷⁹.

Os valores foram expressos em média±EP ou mediana e intervalos interquartis quando apropriado. Os dados de base dos grupos, os tratamentos recebidos e as diferenças entre os marcadores inflamatórios no tempo inicial e após 6 meses tinham distribuição normal e foram comparados utilizando-se testes *t* não pareados com correção exata de Fisher conforme necessário ou o método de Chi-Quadrado para proporções. Os níveis individuais de marcadores inflamatórios não apresentavam uma distribuição normal e foram comparados utilizando a técnica de Mann-Whitney U para diferenças entre os grupos e o teste de Wilcoxon para as diferenças intra-grupos. Ajustes para os valores de base e o uso da correção de Bonferroni pós teste foram utilizados para corrigir números reduzidos na amostra e para as comparações múltiplas. As diferenças entre os 6 meses e o início do estudo também foram controladas por análise de covariância para o uso de estatinas, uma classe de medicamentos que reconhecidamente interferem na atividade inflamatória⁹⁵. O ajuste para estatina levou em conta o seu uso ou não em cada momento de coleta, não sendo ajustado, porém, o tipo ou dose de estatina utilizada. Os desfechos clínicos foram analisados através de uma curva livre de eventos de Kaplan-Meier, com o teste de log-rank para significância. Todos os cálculos foram realizados usando a análise de intenção de tratamento e foram analisados no programa Statview 5.0 (SAS Institute, EUA). Foram considerados estatisticamente significativos valores bicaudais de $P < 0.05$.

Todos os pacientes selecionados para o estudo foram incluídos na análise final dos desfechos clínicos. Os dados basais de ambos os grupos randomizados estão descritos na Tabela 1. A população estudada foi composta de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, não sendo encontradas diferenças significativas entre os dois grupos nos parâmetros de base. Todos os pacientes tiveram uma cinecoronariografia diagnóstica realizada em até 48 horas da apresentação e receberam tratamento farmacológico similar durante a estada hospitalar (Tabela 2), incluindo aspirina, heparina e tirofiban. Estatinas foram utilizadas em 28% e 31% do grupo tratado com pentoxifilina e placebo, respectivamente (P=NS). Ambos os grupos foram tratados de maneira similar em relação ao tratamento invasivo percutâneo ou através de revascularização do miocárdio nos casos com indicação para estas terapias. Todos os pacientes tratados toleraram bem os medicamentos sendo que nenhum paciente interrompeu o estudo devido à efeitos colaterais ou intolerância ao medicamento ou placebo.

Sete pacientes (três no grupo da pentoxifilina e quatro no grupo placebo) foram a óbito durante os 6 meses de seguimento. Houve um aumento significativo no uso de estatinas, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e nitratos, além de um valor mais baixo de colesterol LDL após o término do estudo em comparação a estes parâmetros inicialmente. Uma tendência de redução do índice de massa corporal (IMC), da pressão arterial sistólica e na incidência de tabagismo ativo foi observado em ambos os grupos. Entretanto, nenhuma diferença foi observada aos 6 meses entre os grupos nem foram observadas diferenças na porcentagem de mudanças em cada um dos grupos (Tabela 3).

3.1 Marcadores Inflamatórios

Para caracterizarmos a evolução dos marcadores inflamatórios em todo o grupo, comparamos a evolução destes no início do tratamento, após 30 dias e com seis meses de seguimento (Tabela 4). O

objetivo desta avaliação global do grupo foi distinguir se a variação do estímulo inflamatório estava ocorrendo tanto na fase aguda e sub-aguda da doença até 30 dias (sendo influenciada pela presença de necrose miocárdica) quanto na fase crônica, onde a presença de massa ventricular infartada tem menos influência. Como podemos perceber na tabela, a variação dos marcadores inflamatórios ocorreu tanto no primeiro mês quanto nos meses subsequentes ao evento inicial para os marcadores de inflamação inespecífica IL-6 e PCR, assim como para a IL-10. No caso do TGF- β 1 e da IL-12, as principais diferenças se deram no primeiro mês de seguimento, com pouca modificação na fase crônica de acompanhamento. Já no caso do TNF- α e IFN- γ , não foram observadas na avaliação do grupo como um todo, variações significativas nestes marcadores ao longo do seguimento, sendo apenas observada uma queda significativa do IFN- γ no grupo entre o primeiro mês e o final do estudo.

3.2 Comparação entre a pentoxifilina e placebo

Os valores obtidos nas dosagens de PCR, IL-6, IL-12, TNF- α e IFN- γ em cada um dos grupos distintos estão apresentados na Tabela 5. Nenhuma diferença significativa foi observada no início do estudo (momento basal) entre os dois grupos. Como esperado, os níveis de PCR e IL-6 estavam significativamente mais elevados na fase aguda em ambos os grupos. Após 6 meses de tratamento, a queda nos níveis de PCR no grupo da pentoxifilina foi significativamente maior comparada à queda observada com o uso do placebo (figuras 1 e 2). Não apenas os níveis de PCR ao final de 6 meses estavam diferentes, mas também a variação entre o início e o final do estudo foi muito maior no grupo da pentoxifilina. Já os níveis de IL-6 mostraram uma tendência para valores menores aos 6 meses (figura 1), porém as diferenças entre o início e fim do tratamento foram similares em ambos os grupos. Também na análise das citocinas do tipo Th1 houve diferenças significativas nos níveis de IL-12 e TNF- α , embora o mesmo não tenha sido observado com o IFN- γ (figura 3). A IL-12 aumentou após 6

meses em comparação com o início do estudo em ambos os grupos (figura 3), mas este aumento foi menor com o uso da pentoxifilina sendo as diferenças em relação aos valores de base significativamente menores neste grupo (figura 4). Para o TNF- α , embora não tenha sido observado diferenças entre os valores finais de 6 meses entre os grupos, a diferença na redução em comparação com o início do estudo foi significativamente maior no grupo da pentoxifilina (figura 2 e figura 5).

Em relação aos marcadores anti-inflamatórios, houve uma queda nos níveis da IL-10 e um aumento nos níveis da TGF- β 1 em ambos os grupos em comparação com os níveis no início do estudo. Entretanto, no grupo tratado com pentoxifilina a redução da IL-10 foi menor quando comparada ao placebo com menor queda na diferença entre 6 meses e o tempo inicial (figura 6 e figura 7). Na comparação do valor final aos 6 meses, os pacientes tratados com pentoxifilina também apresentaram uma tendência para valores maiores que o grupo placebo. Para o TGF- β 1, na comparação aos 6 meses o primeiro grupo também apresentou valores mais altos que o grupo placebo, embora a diferença na elevação entre ambos tenha mostrado apenas uma tendência maior para os pacientes tratados com a pentoxifilina (figura 6 e figura 7).

3.3 Desfechos Clínicos

Ao final de seis meses quatro pacientes (13%) do grupo tratado com pentoxifilina apresentaram um evento do desfecho composto pré-especificado de morte, infarto do miocárdio não fatal ou re-hospitalização com urgência por uma SCA em comparação com onze pacientes (34%) no grupo placebo (Tabela 6). A curva de Kaplan Meier mostrou também o benefício do uso da pentoxifilina neste grupo de pacientes (Figura 8), com uma diferença significativa entre os grupos ($P=0.04$). Entretanto, dado o número limitado de pacientes estudados, estes achados merecem ser interpretados com cautela.

Os resultados deste estudo demonstram um efeito benéfico da pentoxifilina na imunomodulação da atividade inflamatória em pacientes com SCA com uma queda significativa dos marcadores pró-inflamatórios e um aumento das citocinas anti-inflamatórias modificando o perfil imune inicial da fase aguda. Estas mudanças na atividade inflamatória foram associadas com uma redução nos eventos cardiovasculares observados após o tratamento prolongado com a pentoxifilina.

4.1 Imunomodulação na aterosclerose e pentoxifilina

Diversas hipóteses de terapias imunogênicas têm sido propostas recentemente frente aos avanços no conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose^{4,8,95-99}. A idéia de prover apenas a passivação local de uma única placa vulnerável foi complementada pela necessidade de promoção de uma estabilização sistêmica de múltiplos sítios propensos a ruptura¹⁰⁰ de maneira farmacológica ou através de alterações no estilo de vida¹⁰¹. Diversos agentes farmacológicos demonstraram algum benefício na redução da atividade inflamatória em pacientes com DAC incluindo a aspirina, os iECA, os inibidores da ciclooxigenase-2, as tiazolidinedionas, os fibratos e, finalmente, as estatinas¹⁰². Estas últimas foram as principais substâncias estudadas quanto aos aspectos inflamatórios e imunológicos tendo sido demonstrada sua atuação na redução do IFN- γ *in vitro*⁶⁰, assim como dos níveis de IL-6 e IL-8 em cultura de monócitos de pacientes com DAC¹⁰³ e também na indução de uma polarização em direção à resposta do tipo Th2 em outras situações clínicas⁶¹. Porém, embora os efeitos destes medicamentos sobre a inflamação tenham sido documentados, ainda não se sabe se estes decorrem dos resultados indiretos de sua ação sobre os fatores tradicionais envolvidos com a aterosclerose ou de mecanismos envolvendo alguma via imunológica mais específica.

Em modelos animais, enquanto algumas terapias farmacológicas ou genéticas são possíveis e têm trazido enorme contribuição para o entendimento da fisiopatologia da doença, a tradução deste

conhecimento diretamente para o homem tem sido ainda limitada. A escolha do uso da pentoxifilina para se testar uma hipótese predominantemente imunomoduladora na DAC foi baseada no seu perfil de segurança, na possibilidade de seu uso crônico e por longo tempo, nas suas propriedades imunológicas assim como em estudos prévios de seus efeitos na aterosclerose⁶⁵.

Embora ainda não tenha sido totalmente esclarecido como é a atuação imunomodulatória da pentoxifilina, como mencionado na introdução, sabe-se que o fármaco atua através da inibição de diversas fosfodiesterases responsáveis pela degradação do AMPc intracelular. O resultado desta inibição é o aumento das concentrações do AMPc com conseqüente ativação da principal via de transdução do sinal deste mensageiro através da proteína quinase A (PKA)⁷⁵. O aumento da PKA promove uma complexa ramificação do sinal intracelular que resulta na alteração da formação da sinapse imunológica com promoção da síntese de algumas citocinas anti-inflamatórias em linfócitos e redução da apoptose de células CD4.

Em camundongos, a pentoxifilina mostrou ser capaz de reduzir o tamanho das lesões ateroscleróticas em mais de 60% com um incremento da IL-10 e redução da expressão de E-selectina e da molécula de adesão vascular celular (VCAM)-1⁵⁸. Estudos *in vitro* com células humanas demonstraram que a pentoxifilina pode inibir a apoptose em diversas linhagens celulares⁸⁵ e reduzir a secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α ⁸⁶.

O papel da pentoxifilina já vem sendo explorado em ensaios clínicos em humanos nos quais se demonstrou que o medicamento reduz os níveis circulantes de PCR e TNF- α em pacientes com cardiomiopatia isquêmica⁷⁹ e na insuficiência cardíaca congestiva idiopática⁸¹, bloqueia a elevação da IL-6 e elastase⁸³ e reduz a liberação de E-selectina, molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e VCAM-1 após cirurgias de revascularização do miocárdio⁸⁴. O fármaco também teve benefício clínico na modulação da função ventricular de pacientes com insuficiência cardíaca crônica⁷⁷ e na fase aguda da

doença⁷⁸, mesmo quando utilizada adicionada às terapias já consagradas com iECA e beta-bloqueadores⁸¹. Também em outras doenças não relacionadas ao sistema cardiovascular mas com um componente imunológico importante, por exemplo, a pentoxifilina teve um papel marcante na modulação da resposta inflamatória como na esclerose múltipla⁷⁶.

4.2 Efeito da pentoxifilina sobre a resposta inflamatória inespecífica

Nossos achados estão em acordo com estes estudos prévios que demonstraram um efeito benéfico da pentoxifilina no perfil inflamatório de pacientes com doença aterosclerótica. Durante a fase aguda da doença há uma ativação leucocitária sistêmica¹³ com o aumento de marcadores de inflamação como a PCR e a IL-6. Ambas as proteínas estão associadas com um aumento do risco de eventos adversos em pacientes com SCA e podem ter um papel direto na patogenia da doença^{6,43}. O tratamento com a pentoxifilina resultou em níveis menores de PCR e uma tendência de queda da IL-6 comparado ao placebo, mostrando-se eficaz na redução da inflamação sistêmica de baixo grau presente nestes pacientes. Deve-se lembrar que este efeito observado deu-se em adição ao tratamento convencional otimizado mostrando que a utilização da pentoxifilina pode ser associada aos demais medicamentos com possíveis benefícios adicionais. Interessantemente, pacientes com níveis elevados de PCR tendem a ter mais benefício do uso da substância na insuficiência cardíaca congestiva⁸⁰ o que pode também, eventualmente, ajudar na seleção nos casos de DAC de pacientes que possam ter melhor resposta à pentoxifilina em situações de SCA.

Uma preocupação em relação ao papel de antiinflamação inespecífica da pentoxifilina é saber se ela afetaria adversamente a remodelação ventricular na fase aguda do infarto agudo do miocárdio. Tal fenômeno foi observado em estudos nas décadas de 1970 e 1980 com o uso de corticóides orais e endovenosos sendo constatado o aumento de mortalidade nos pacientes que utilizaram esta última

classe de medicamentos na fase inicial do quadro¹⁰⁴. A explicação para este aumento de mortalidade está no fato de que o corticóide afetaria adversamente a produção de colágeno na fase aguda da doença, resultando em menor capacidade de cicatrização do tecido cardíaco¹⁰⁵. Mais recentemente, foi demonstrado que o uso do corticóide metilprednisolona em pacientes com angina instável¹⁰⁶ foi capaz de reduzir os níveis de proteína C-reativa em 30 dias do evento inicial, porém sem benefícios (ou malefícios) clínicos evidentes. Também recentemente, estudos com pacientes em uso crônico deste corticóide demonstraram uma menor tendência de IAM em seguimento de longo prazo^{107,108}. Assim, pelo menos em relação aos corticóides, seu uso na fase aguda versus fase crônica parece indicar mecanismos e riscos diferenciados nos mesmos pacientes. Embora não tenhamos analisado esta pergunta especificamente no estudo, os riscos na fase aguda parecem não ocorrer com a pentoxifilina pois o mecanismo de ação exercido pelo medicamento tem importantes diferenças em comparação ao dos corticóides¹⁰⁹. Sobretudo, isto é verdade no que diz respeito à sua atuação sobre o colágeno. Embora não existam trabalhos analisando diretamente o efeito sobre este conjunto de proteínas pela pentoxifilina no coração, em modelos experimentais de isquemia-reperfusão no intestino, a pentoxifilina promoveu melhora da cicatrização anastomótica com aumento da síntese do colágeno local¹¹⁰, efeito diferente e oposto ao do que foi observado com os corticóides.

4.3 Efeito da pentoxifilina sobre marcadores pró-inflamatórios Th1: IL-12, TNF- α e IFN- γ

Além desta diferença sobre a cicatrização, deve-se lembrar também que a pentoxifilina tem um mecanismo antiinflamatório muito mais específico que os corticóides. Isto é de fundamental importância pois mais que uma resposta imunológica detectada por marcadores inespecíficos de inflamação, a aterosclerose também tem sido caracterizada em modelos animais por uma tendência de resposta imune na direção de uma resposta tipo Th1^{16,17} com predomínio de citocinas que caracterizam esta resposta

como a IL-12 e o IFN- γ . Tem sido demonstrado que a IL-12 pode se elevar na presença do LDL oxidado³⁷ e acelerar a progressão de lesões ateroscleróticas³⁸ enquanto que o bloqueio na expressão do IFN- γ , ao contrário, pode minimizar sua formação²³. Embora em humanos a dicotomia Th1/Th2 não seja tão clara, a aterosclerose tem sido caracterizada como uma doença na qual prevalece a resposta Th1^{21,39,111-114}. Em nosso estudo analisamos especificamente estas duas citocinas Th1, encontrando que a pentoxifilina reduziu de maneira significativa a elevação da IL-12 ao final de 6 meses. Além disso, ela também promoveu uma redução mais intensa nos níveis de TNF- α que o grupo placebo, não mostrando apenas diferenças em relação ao IFN- γ .

Em estudo prévio²¹, havíamos mostrado que a IL-12 está aumentada em pacientes com angina instável e tem importante significado clínico sobre desfechos cardíacos em 1 ano. A expressão do RNA mensageiro da IL-12 está aumentada em lesões ateroscleróticas em comparação com vasos normais³⁷ e esta citocina sabidamente amplifica a resposta imune com expansão das células Th1 capazes de produzir o IFN- γ ^{24,115}. Interessantemente, a IL-12 parece ser expressa de forma mais ampla após o estímulo com LDL oxidado e não com LDL minimamente modificado^{116,117}, uma resposta que está em acordo com o importante papel da LDL oxidada na progressão da doença coronária em pacientes com síndromes instáveis¹¹⁸. Assim, a IL-12 produzida localmente potencializa a inflamação crônica e pode levar a um aumento da injúria tecidual no processo aterosclerótico. Pode-se sugerir, então, que o bloqueio da produção de IL-12, como mostrado pelo uso da pentoxifilina neste estudo, pode servir como uma intervenção terapêutica potencialmente importante na doença coronária. Recentemente, o uso de vacinação anti-IL-12 foi proposto em estudos com camundongos, demonstrando uma importante redução na formação de aterosclerose e ressaltando a importância do controle desta interleucina na doença¹¹⁹.

Assim como a IL-12, também o TNF- α foi reduzido de maneira mais significativa pela pentoxifilina em comparação com o placebo. O TNF- α é uma citocina multifuncional derivada de

células endoteliais e de macrófagos e seus níveis estão aumentados após períodos de isquemia e reperfusão^{120,121}. A persistência de níveis elevados de TNF- α após um evento isquêmico está associada à perda progressiva de miócitos e a descompensação cardíaca¹²², além de aumentar o risco de eventos coronários recorrentes em pacientes com IAM prévio¹²³. No estudo, a queda de TNF- α foi maior no grupo que utilizou a pentoxifilina, podendo se estimar que este efeito também tem um potencial clínico importante frente aos dados prévios da literatura. Entretanto, especificamente em relação ao TNF- α , seu bloqueio de forma sistemática com o uso de anticorpos monoclonais ou através de receptores solúveis não trouxe benefícios clínicos para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva avançada¹²⁴, sendo seu uso nestas situações questionado^{125,126}. Porém, diferentemente destes ensaios clínicos onde se procurou bloquear unicamente o TNF- α , a pentoxifilina possui duas diferenças significativas na medida em que o bloqueio se dá em relação a diversas citocinas simultaneamente, mas com menor grau de intensidade se comparado às terapias prévias anti-TNF- α .

Finalmente, em relação à ausência de efeito sobre o IFN- γ , este achado pode ter sido resultado de uma baixa expressão periférica desta citocina, não refletindo necessariamente sua presença local nas placas ou até mesmo sua concentração intracelular, como tem sido caracterizado em outros estudos³⁹. Em trabalho publicado previamente²¹, pudemos demonstrar que os níveis de IFN- γ no sangue periférico não refletem a sua concentração intracelular. Neste estudo detectamos altas porcentagens de células CD3⁺IFN⁺ por citometria de fluxo em pacientes com angina instável em comparação com pacientes com angina estável ou controles, embora as concentrações séricas de IFN- γ fossem semelhante nos três grupos. Além disso, numa fase mais avançada da doença, o comprometimento fenotípico do paciente com a polarização para a resposta Th1 já poderia ter sido fixada de maneira bastante distinta, inclusive com alterações profundas em mecanismos de controle intracelular, sendo bastante limitada a ação de agentes moduladores^{127,128}.

4.4 Efeito da pentoxifilina sobre os marcadores anti-inflamatórios: IL-10 e TGF- β 1

Como a aterosclerose pode ser mediada por um desbalanço entre a atividade pró- e anti-inflamatória também buscamos estudar quais os efeitos da pentoxifilina sobre citocinas que sabidamente atuam de forma inibitória sobre a resposta imune¹²⁹. A IL-10 tem sido apontada como uma importante citocina reguladora da resposta Th1 através da redução da expressão da IL-12 e do IFN- γ ³⁷, além de atenuar a aterosclerose e promover a estabilização de placas por múltiplas vias, incluindo a inibição da interação monócito-endotélio, a redução do stress oxidativo e da apoptose celular¹³⁰, a diminuição da ativação de células T mediada pelo CD40, pela redução da expressão de metaloproteinases específicas¹³¹ e pela inibição da infiltração da placa aterosclerótica por macrófagos¹³².

A IL-10 também tem um papel na inibição da ativação da coagulação¹³³, importante em situações de hipercoagulabilidade como nas situações agudas de coronariopatias. Pacientes com SCA que recebem alta com níveis mais elevados de IL-10 tem um melhor prognóstico que pacientes com baixos níveis da citocina¹³⁴. Quando injetada diretamente em indivíduos normais saudáveis, a IL-10 mostrou-se capaz de inibir a ativação de células T e suprimir a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias¹³⁵.

Neste estudo, foi possível demonstrar a ação da pentoxifilina sobre a IL-10, que mostrou menor queda após sua ativação na fase aguda ao final do tratamento. Este achado indica que a pentoxifilina tem um potencial benefício na manutenção de níveis mais elevados desta citocina protetora após o evento agudo.

Da mesma forma, o TGF- β também tem um importante papel como um agente regulador imunossupressor na aterosclerose¹³⁶. Sua ação envolve a modulação do equilíbrio entre a inflamação e a fibrose que ocorrem na progressão da placa aterosclerótica e seu bloqueio resulta em placas com um significativo aumento no conteúdo lipídico, com hemorragias intra-placas mais frequentes, aumento do risco de ruptura e instabilização¹³⁷. O aumento da expressão do TGF- β 1, um dos membros da

superfamília TGF- β , em placas carotídeas está associado com um fenótipo de placas mais estáveis⁵³ e o estímulo farmacológico da produção desta citocina já foi proposto como uma terapia potencial da DAC⁵¹. Em nosso estudo, o tratamento com pentoxifilina atingiu esta proposta com um aumento significativo do TGF- β 1 em comparação com o placebo. Embora os efeitos *in vivo* da pentoxifilina sobre o TGF- β 1 não tenham sido plenamente demonstrados ainda, o sinergismo entre a redução dos demais mediadores pró-inflamatórios e o aumento da IL-10 podem ter produzido parte do efeito observado sobre esta citocina estabilizadora.

4.5 Implicações Clínicas

A melhora do balanço entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias derivada do uso da pentoxifilina pode ser demonstrada pelos baixos níveis de PCR obtidas com o medicamento, demonstrando seus efeitos benéficos na inflamação sistêmica e de baixo grau presentes nestes pacientes. A PCR está associada com um aumento de riscos adversos em pacientes com SCA e tem um papel direto na fisiopatologia da doença⁶. As melhoras significativas, embora de pequena amplitude, observadas em cada uma das citocinas inflamatórias individualmente podem ter contribuído para a queda mais expressiva observada com a PCR, um fenômeno que também foi demonstrado com o uso das estatinas¹³⁸.

Assim, embora individualmente cada alteração possa não ser capaz de produzir um efeito clínico amplo, por ter ação em diversas citocinas simultaneamente, modificando o perfil inflamatório como um todo, o uso da pentoxifilina pode justificar as diferenças nos desfechos cardiovasculares relatados.

Embora não tenha sido o objetivo primário deste estudo, os achados de um número reduzido de eventos cardiovasculares combinados reforçam o benefício potencial do medicamento baseado também nos seus efeitos moduladores na atividade inflamatória. Se o tratamento com o objetivo de reduzir a atividade inflamatória pode favorecer a redução definitiva de eventos clínicos ainda não está totalmente definido, certamente a pentoxifilina pode ser utilizada como um medicamento para se testar tal hipótese.

Em doenças multifatoriais como a aterosclerose, para que possamos ter certeza do efeito de um único fator sobre a doença, é fundamental que sejam controladas outras variáveis que conhecidamente também modulem de forma importante sua evolução. Assim, para que os comentários realizados acima possam ser aceitos clinicamente, é preciso demonstrar que a única variável que foi modificada efetivamente entre os dois grupos foi a utilização ou não da pentoxifilina. Em nosso estudo, tentamos chegar a tal objetivo através do desenho randomizado e duplo-cego, que é tido como a principal forma de se garantir uma homogeneização de ambos os grupos¹³⁹. Na avaliação se este objetivo foi atingido, ao analisarmos os resultados apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3 podemos notar que os grupos tinham características clínicas e laboratoriais no início do estudo bastante similares. A similaridade da gravidade dos pacientes quanto à doença cardíaca pode ser observada pelos valores próximos do escore de TIMI, assim como dos picos de TnI e CK-MB, que refletem extensões análogas de necrose miocárdica entre os dois grupos. A análise do número de lesões em cada paciente, também foi bastante similar, embora não reflita de maneira tão integral a extensão da doença como outros marcadores como o escore de cálcio¹⁴⁰ ou mesmo avaliações angiográficas como sugeridas por Friesinger et al¹⁴¹. Entretanto, esta forma de definição de gravidade angiográfica, embora limitada, tem sido utilizada de forma rotineira em outros estudos com desenhos semelhantes ao aqui apresentado^{87,142,143} e são bem aceitos na literatura¹⁴⁴.

Também na análise ao final de seis meses, podemos observar que ambos os grupos sofreram as mesmas mudanças em relação à fase inicial com melhora nos níveis de colesterol, atingindo valores próximos às metas estabelecidas em relação ao LDL e ao colesterol total¹⁴⁵, e também em relação ao estilo de vida e uso de medicamentos. Na análise do tipo de estratégia de tratamento utilizada, entretanto, não foram analisados se os tratamentos através de intervenção coronária percutânea (ICP) ou RM foram realizados de forma completa, o que poderia modificar a situação clínica dos pacientes em cada grupo. Porém, apesar deste fato, acreditamos que a premissa de que ambos os grupos foram iguais no

início e no seguimento em seis meses foi atingida de forma satisfatória, corroborando as conclusões apresentadas anteriormente a respeito dos efeitos da pentoxifilina.

4.6 Limitações

Embora o grupo placebo tenha tido uma proporção de eventos maiores que os encontrados em pacientes tratados de forma similar em outros ensaios clínicos¹⁴², nossos pacientes tinham um risco inicial significativamente maior como pode ser demonstrado pelos níveis elevados de troponina e escore de TIMI encontrados no estudo. Quaisquer conclusões adicionais a respeito dos efeitos clínicos da pentoxifilina têm que ser estabelecidos com cuidado devido ao número limitado de pacientes selecionados para o estudo. Entretanto, esta limitação se aplica apenas a estas análises uma vez que o tamanho da amostra foi cuidadosamente calculado para prover poder estatístico suficiente para demonstrar as diferenças encontradas em relação aos marcadores inflamatórios.

Outra limitação do estudo está no fato de termos apenas olhado os marcadores séricos e não a atividade intrínseca da placa, que pode refletir em mecanismos de ação diferentes da pentoxifilina. Apesar disso, a análise de marcadores séricos tem mostrado boa associação com o prognóstico e com a composição de placas e vem sendo utilizado como um bom substituto para a monitorização dos efeitos de tratamento de outras substâncias anti-inflamatórias¹⁴⁶.

Dados prévios demonstraram que os níveis de citocinas estão alterados em pacientes com insuficiência cardíaca prévia e redução importante da função ventricular sistólica¹⁴⁷. Mais ainda, a própria necrose proveniente da situação isquêmica aguda poderia levar a um aumento destas citocinas. Portanto, diferentes níveis de necrose ou de disfunção ventricular após o evento agudo poderiam ser considerados como uma explicação alternativa para nossos resultados. Porém, como o desenho do estudo foi realizado com o intuito específico de se excluir pacientes com disfunção ventricular no

início do seguimento, acreditamos que diferenças sistemáticas na função ventricular não ocorreram de forma significativa a ponto de alterar as conclusões apresentadas. Além disso, como demonstrado na tabela 5, se analisarmos os dados a partir do primeiro mês de tratamento, fora da situação aguda de necrose miocárdica, com uma estabilização da massa ventricular, podemos observar que as mudanças nos marcadores inflamatórios foram constantes até o final do seguimento aos 6 meses. Com exceção da IL-12 e do TFG- β 1, todas as outras citocinas tiveram o mesmo comportamento e demonstraram as mesmas diferenças significativas na comparação apenas da fase crônica.

O fato de apenas pacientes sem disfunção ventricular terem sido incluídos no estudo também fala contra uma possível atribuição da redução do número de eventos observados no grupo tratado com pentoxifilina ser atribuída pelo efeito do medicamento sobre a função ventricular (e não por sua ação imunomoduladora), como observado em outros estudos clínicos⁷⁹. Além deste fato, também o número excessivo de eventos no braço placebo decorreu de um número aumentado de infartos não fatais ou necessidade de re-hospitalização por uma SCA, causas não diretamente relacionadas à função ventricular e sim à instabilização de placas ateroscleróticas.

Finalmente, embora tenha havido um ajuste para o uso de estatinas, não foram consideradas as doses destes fármacos no modelo ajustado. O efeito anti-inflamatório destes medicamentos é proporcional às doses utilizadas¹⁴⁸ e isto não foi considerado no modelo. Entretanto, como os níveis de LDL atingidos ao final do estudo e as diferenças entre o início do estudo e seis meses foram similares em ambos os grupos, acreditamos que não houve influência das doses na modulação anti-inflamatória observada.

Em conclusão, este estudo demonstrou que em pacientes com SCA a pentoxifilina utilizada prolongadamente por 6 meses reduz a atividade pró-inflamatória e aumenta a atividade anti-inflamatória em comparação ao placebo. Apenas recentemente têm surgido publicações de estudos voltados especificamente aos desfechos inflamatórios na DAC¹³⁸. O uso da pentoxifilina como um medicamento para se testar hipóteses de imunoterapia em aterosclerose pode ser muito útil em futuros ensaios clínicos.

1. Mitka, M. Heart disease a global health threat. *Jama*, v.291, n.21, Jun 2, p.2533-34, 2004.
 2. Ribeiro, R. A.; Mello, R. G.; Melchior, R.; Dill, J. C.; Hohmann, C. B.; Lucchese, A. M.; Stein, R.; Ribeiro, J. P.; Polanczyk, C. A. [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. *Arq Bras Cardiol*, v.85, n.1, Jul, p.3-8, 2005.
 3. Araujo, D. V.; Ferraz, M. B. [Economic impact of chronic ischemic cardiopathy treatment in Brazil. The challenge of new cardiovascular technology inclusion]. *Arq Bras Cardiol*, v.85, n.1, Jul, p.1-2, 2005.
 4. Libby, P.; Theroux, P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, v.111, n.25, Jun 28, p.3481-8, 2005.
 5. Stary, H. C.; Chandler, A. B.; Glagov, S.; Guyton, J. R.; Insull, W., Jr.; Rosenfeld, M. E.; Schaffer, S. A.; Schwartz, C. J.; Wagner, W. D.; Wissler, R. W. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*, v.14, n.5, May, p.840-56, 1994.
 6. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, v.352, n.16, Apr 21, p.1685-95, 2005.
 7. Ross, R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, v.340, n.2, Jan 14, p.115-26, 1999.
 8. Ohashi, R.; Mu, H.; Yao, Q.; Chen, C. Atherosclerosis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Med Sci Monit*, v.10, n.11, Nov, p.RA255-60, 2004.
 9. Stocker, R.; Keaney, J. F., Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*, v.84, n.4, Oct, p.1381-478, 2004.
 10. Davignon, J.; Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, v.109, n.23 Suppl 1, Jun 15, p.III27-32, 2004.
 11. Frenette, P. S.; Wagner, D. D. Adhesion molecules—Part I. *N Engl J Med*, v.334, n.23, Jun 6, p.1526-9, 1996.
 12. Frenette, P. S.; Wagner, D. D. Adhesion molecules—Part II: Blood vessels and blood cells. *N Engl J Med*, v.335, n.1, Jul 4, p.43-5, 1996.
 13. Serrano, C. V., Jr.; Rocha Giraldez, R.; De Lara Fernandes, J.; Nicolau, J. C.; Zweier, J. L.; Ramires, J. A. Platelet and leukocyte adhesion and activation in unstable angina and post-PTCA. *Int J Cardiol*, v.99, n.3, Mar 30, p.423-8, 2005.
 14. Butcher, E. C. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell*, v.67, n.6, Dec 20, p.1033-6, 1991.
-

-
15. Stemme, S.; Faber, B.; Holm, J.; Wiklund, O.; Witztum, J. L.; Hansson, G. K. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.92, n.9, Apr 25, p.3893-7, 1995.
 16. Benagiano, M.; Azzurri, A.; Ciervo, A.; Amedei, A.; Tamburini, C.; Ferrari, M.; Telford, J. L.; Baldari, C. T.; Romagnani, S.; Cassone, A.; D'elios, M. M.; Del Prete, G. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.100, n.11, May 27, p.6658-63, 2003.
 17. Frostegard, J.; Ulfgren, A. K.; Nyberg, P.; Hedin, U.; Swedenborg, J.; Andersson, U.; Hansson, G. K. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*, v.145, n.1, Jul, p.33-43, 1999.
 18. Veillard, N. R.; Steffens, S.; Burger, F.; Pelli, G.; Mach, F. Differential expression patterns of proinflammatory and antiinflammatory mediators during atherogenesis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.24, n.12, Dec, p.2339-44, 2004.
 19. Mills, R.; Bhatt, D. L. The Yin and Yang of arterial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, v.44, n.1, Jul 7, p.50-2, 2004.
 20. Shah, P. K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*, v.41, n.4 Suppl S, Feb 19, p.15S-22S, 2003.
 21. Fernandes, J. L.; Mamoni, R. L.; Orford, J. L.; Garcia, C.; Selwyn, A. P.; Coelho, O. R.; Blotta, M. H. Increased Th1 activity in patients with coronary artery disease. *Cytokine*, v.26, n.3, May 7, p.131-7, 2004.
 22. Szabo, S. J.; Sullivan, B. M.; Peng, S. L.; Glimcher, L. H. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*, v.21, p.713-58, 2003.
 23. Gupta, S.; Pablo, A. M.; Jiang, X.; Wang, N.; Tall, A. R.; Schindler, C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest*, v.99, n.11, Jun 1, p.2752-61, 1997.
 24. Seder, R. A.; Gazzinelli, R.; Sher, A.; Paul, W. E. Interleukin 12 acts directly on CD4+ T cells to enhance priming for interferon gamma production and diminishes interleukin 4 inhibition of such priming. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.90, n.21, Nov 1, p.10188-92, 1993.
 25. Tipping, P. G.; Hancock, W. W. Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atheromatous plaques. *Am J Pathol*, v.142, n.6, Jun, p.1721-8, 1993.
 26. Barath, P.; Fishbein, M. C.; Cao, J.; Berenson, J.; Helfant, R. H.; Forrester, J. S. Tumor necrosis factor gene expression in human vascular intimal smooth muscle cells detected by in situ hybridization. *Am J Pathol*, v.137, n.3, Sep, p.503-9, 1990.
-

-
27. Dijkmans, R.; Billiau, A. Interferon gamma: a master key in the immune system. *Curr Opin Immunol*, v.1, n.2, Dec, p.269-74, 1988.
 28. Doldi, K.; Leroux, M.; Augustin, R.; Kirchner, H.; Kalden, J. R. Proliferation and interferon production in whole blood samples and isolated lymphocyte preparations. *J Interferon Res*, v.5, n.1, Winter, p.55-64, 1985.
 29. Chan, S. H.; Perussia, B.; Gupta, J. W.; Kobayashi, M.; Pospisil, M.; Young, H. A.; Wolf, S. F.; Young, D.; Clark, S. C.; Trinchieri, G. Induction of interferon gamma production by natural killer cell stimulatory factor: characterization of the responder cells and synergy with other inducers. *J Exp Med*, v.173, n.4, Apr 1, p.869-79, 1991.
 30. D'andrea, A.; Rengaraju, M.; Valiante, N. M.; Chehimi, J.; Kubin, M.; Aste, M.; Chan, S. H.; Kobayashi, M.; Young, D.; Nickbarg, E.; Et Al. Production of natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12) by peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med*, v.176, n.5, Nov 1, p.1387-98, 1992.
 31. Szmítko, P. E.; Wang, C. H.; Weisel, R. D.; Jeffries, G. A.; Anderson, T. J.; Verma, S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation*, v.108, n.17, Oct 28, p.2041-8, 2003.
 32. Scott, P. IL-12: initiation cytokine for cell-mediated immunity. *Science*, v.260, n.5107, Apr 23, p.496-7, 1993.
 33. Locksley, R. M.; Killeen, N.; Lenardo, M. J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, v.104, n.4, Feb 23, p.487-501, 2001.
 34. Theiss, A. L.; Simmons, J. G.; Jobin, C.; Lund, P. K. Tumor necrosis factor (TNF) alpha increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *J Biol Chem*, v.280, n.43, Oct 28, p.36099-109, 2005.
 35. Hansson, G. K.; Holm, J.; Jonasson, L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol*, v.135, n.1, Jul, p.169-75, 1989.
 36. Zhou, X.; Paulsson, G.; Stemme, S.; Hansson, G. K. Hypercholesterolemia is associated with a T helper (Th) 1/Th2 switch of the autoimmune response in atherosclerotic apo E-knockout mice. *J Clin Invest*, v.101, n.8, Apr 15, p.1717-25, 1998.
 37. Uyemura, K.; Demer, L. L.; Castle, S. C.; Jullien, D.; Berliner, J. A.; Gately, M. K.; Warrier, R. R.; Pham, N.; Fogelman, A. M.; Modlin, R. L. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*, v.97, n.9, May 1, p.2130-8, 1996.
 38. Lee, T. S.; Yen, H. C.; Pan, C. C.; Chau, L. Y. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.19, n.3, Mar, p.734-42, 1999.
-

-
39. Liuzzo, G.; Vallejo, A. N.; Kopecky, S. L.; Frye, R. L.; Holmes, D. R.; Goronzy, J. J.; Weyand, C. M. Molecular fingerprint of interferon-gamma signaling in unstable angina. *Circulation*, v.103, n.11, Mar 20, p.1509-14, 2001.
 40. Szmítko, P. E.; Wang, C. H.; Weisel, R. D.; De Almeida, J. R.; Anderson, T. J.; Verma, S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*, v.108, n.16, Oct 21, p.1917-23, 2003.
 41. Maury, C. P.; Teppo, A. M. Circulating tumour necrosis factor-alpha (cachectin) in myocardial infarction. *J Intern Med*, v.225, n.5, May, p.333-6, 1989.
 42. Liuzzo, G.; Biasucci, L. M.; Gallimore, J. R.; Grillo, R. L.; Rebuffi, A. G.; Pepys, M. B.; Maseri, A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, v.331, n.7, Aug 18, p.417-24, 1994.
 43. Biasucci, L. M.; Vitelli, A.; Liuzzo, G.; Altamura, S.; Caligiuri, G.; Monaco, C.; Rebuffi, A. G.; Ciliberto, G.; Maseri, A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*, v.94, n.5, Sep 1, p.874-7, 1996.
 44. Lenderink, T.; Heeschen, C.; Fichtlscherer, S.; Dimmeler, S.; Hamm, C. W.; Zeiher, A. M.; Simoons, M. L.; Boersma, E. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, v.47, n.2, Jan 17, p.307-11, 2006.
 45. Van Leeuwen, M. A.; Van Rijswijk, M. H. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol*, v.8, n.3, Aug, p.531-52, 1994.
 46. Hirano, T.; Akira, S.; Taga, T.; Kishimoto, T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today*, v.11, n.12, Dec, p.443-9, 1990.
 47. Pinderski Oslund, L. J.; Hedrick, C. C.; Olvera, T.; Hagenbaugh, A.; Territo, M.; Berliner, J. A.; Fyfe, A. I. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.19, n.12, Dec, p.2847-53, 1999.
 48. Fiorentino, D. F.; Zlotnik, A.; Mosmann, T. R.; Howard, M.; O'garra, A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*, v.147, n.11, Dec 1, p.3815-22, 1991.
 49. De Waal Malefyt, R.; Abrams, J.; Bennett, B.; Figdor, C. G.; De Vries, J. E. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*, v.174, n.5, Nov 1, p.1209-20, 1991.
 50. Niiro, H.; Otsuka, T.; Abe, M.; Satoh, H.; Ogo, T.; Nakano, T.; Furukawa, Y.; Niho, Y. Epstein-Barr virus BCRF1 gene product (viral interleukin 10) inhibits superoxide anion production by human monocytes. *Lymphokine Cytokine Res*, v.11, n.5, Oct, p.209-14, 1992.
-

-
51. Grainger, D. J. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.24, n.3, Mar, p.399-404, 2004.
 52. Blobe, G. C.; Schieman, W. P.; Lodish, H. F. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*, v.342, n.18, May 4, p.1350-8, 2000.
 53. Cipollone, F.; Fazio, M.; Mincione, G.; Iezzi, A.; Pini, B.; Cuccurullo, C.; Uchino, S.; Spigonardo, F.; Di Nisio, M.; Cuccurullo, F.; Mezzetti, A.; Porreca, E. Increased expression of transforming growth factor-beta1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques. *Stroke*, v.35, n.10, Oct, p.2253-7, 2004.
 54. Mallat, Z.; Tedgui, A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives. *Curr Opin Lipidol*, v.13, n.5, Oct, p.523-9, 2002.
 55. Lawrence, D. A. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw*, v.7, n.3, Sep, p.363-74, 1996.
 56. Lutgens, E.; Cleutjens, K. B.; Heeneman, S.; Koteliansky, V. E.; Burkly, L. C.; Daemen, M. J. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.97, n.13, Jun 20, p.7464-9, 2000.
 57. Zhao, L.; Cuff, C. A.; Moss, E.; Wille, U.; Cyrus, T.; Klein, E. A.; Pratico, D.; Rader, D. J.; Hunter, C. A.; Pure, E.; Funk, C. D. Selective interleukin-12 synthesis defect in 12/15-lipoxygenase-deficient macrophages associated with reduced atherosclerosis in a mouse model of familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem*, v.277, n.38, Sep 20, p.35350-6, 2002.
 58. Laurat, E.; Poirier, B.; Tupin, E.; Caligiuri, G.; Hansson, G. K.; Bariety, J.; Nicoletti, A. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*, v.104, n.2, Jul 10, p.197-202, 2001.
 59. Weitz-Schmidt, G.; Welzenbach, K.; Brinkmann, V.; Kamata, T.; Kallen, J.; Bruns, C.; Cottens, S.; Takada, Y.; Hommel, U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*, v.7, n.6, Jun, p.687-92, 2001.
 60. Kwak, B.; Mulhaupt, F.; Myit, S.; Mach, F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*, v.6, n.12, Dec, p.1399-402, 2000.
 61. Youssef, S.; Stuve, O.; Patarroyo, J. C.; Ruiz, P. J.; Radosevich, J. L.; Hur, E. M.; Bravo, M.; Mitchell, D. J.; Sobel, R. A.; Steinman, L.; Zamvil, S. S. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*, v.420, n.6911, Nov 7, p.78-84, 2002.
 62. Serrano, C. V., Jr.; Yoshida, V. M.; Venturinelli, M. L.; D'amico, E.; Monteiro, H. P.; Ramires, J. A.; Da Luz, P. L. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, v.157, n.2, Aug, p.505-12, 2001.
-

-
63. Schonbeck, U.; Libby, P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation*, v.109, n.21 Suppl 1, Jun 1, p.II18-26, 2004.
64. Ascer, E.; Bertolami, M. C.; Venturinelli, M. L.; Buccheri, V.; Souza, J.; Nicolau, J. C.; Ramires, J. A.; Serrano, C. V., Jr. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, v.177, n.1, Nov, p.161-6, 2004.
65. Ward, A.; Clissold, S. P. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*, v.34, n.1, Jul, p.50-97, 1987.
66. Frampton, J. E.; Brogden, R. N. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging*, v.7, n.6, Dec, p.480-503, 1995.
67. Kamphuis, J.; Smits, P.; Thien, T. Vascular effects of pentoxifylline in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*, v.24, n.4, Oct, p.648-54, 1994.
68. Angelkort, B.; Maurin, N.; Boateng, K. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin*, v.6, n.4, p.255-8, 1979.
69. Mandell, G. L. ARDS, neutrophils, and pentoxifylline. *Am Rev Respir Dis*, v.138, n.5, Nov, p.1103-5, 1988.
70. De Prost, D.; Ollivier, V.; Hakim, J. Pentoxifylline inhibition of procoagulant activity generated by activated mononuclear phagocytes. *Mol Pharmacol*, v.38, n.4, Oct, p.562-6, 1990.
71. Samlaska, C. P.; Winfield, E. A. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*, v.30, n.4, Apr, p.603-21, 1994.
72. D'hellencourt, C. L.; Diaw, L.; Cornillet, P.; Guenounou, M. Differential regulation of TNF alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF beta, and IL-10 by pentoxifylline. *Int J Immunopharmacol*, v.18, n.12, Dec, p.739-48, 1996.
73. Ramani, M.; Khechai, F.; Ollivier, V.; Ternisien, C.; Bridey, F.; Hakim, J.; De Prost, D. Interleukin-10 and pentoxifylline inhibit C-reactive protein-induced tissue factor gene expression in peripheral human blood monocytes. *FEBS Lett*, v.356, n.1, Dec 12, p.86-8, 1994.
74. Kremsner, P. G.; Grundmann, H.; Neifer, S.; Sliwa, K.; Sahlmuller, G.; Hegenscheid, B.; Bienzle, U. Pentoxifylline prevents murine cerebral malaria. *J Infect Dis*, v.164, n.3, Sep, p.605-8, 1991.
75. Suresh, R.; Vig, M.; Bhatia, S.; Goodspeed, E. P.; John, B.; Kandpal, U.; Srivastava, S.; George, A.; Sen, R.; Bal, V.; Durdik, J. M.; Rath, S. Pentoxifylline functions as an adjuvant in vivo to enhance T cell immune responses by inhibiting activation-induced death. *J Immunol*, v.169, n.8, Oct 15, p.4262-72, 2002.
-

-
76. Rieckmann, P.; Weber, F.; Gunther, A.; Martin, S.; Bitsch, A.; Broocks, A.; Kitze, B.; Weber, T.; Borner, T.; Poser, S. Pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor, induces immune deviation in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, v.64, n.2, Feb, p.193-200, 1996.
77. Sliwa, K.; Skudicky, D.; Candy, G.; Wisenbaugh, T.; Sareli, P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, v.351, n.9109, Apr 11, p.1091-3, 1998.
78. Sliwa, K.; Woodiwiss, A.; Candy, G.; Badenhorst, D.; Libhaber, C.; Norton, G.; Skudicky, D.; Sareli, P. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, v.90, n.10, Nov 15, p.1118-22, 2002.
79. Sliwa, K.; Woodiwiss, A.; Kone, V. N.; Candy, G.; Badenhorst, D.; Norton, G.; Zambakides, C.; Peters, F.; Essop, R. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation*, v.109, n.6, Feb 17, p.750-5, 2004.
80. Sliwa, K.; Woodiwiss, A.; Libhaber, E.; Zhanje, F.; Libhaber, C.; Motara, R.; Essop, R. C-reactive protein predicts response to pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, v.6, n.6, Oct, p.731-4, 2004.
81. Skudicky, D.; Bergemann, A.; Sliwa, K.; Candy, G.; Sareli, P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. *Circulation*, v.103, n.8, Feb 27, p.1083-8, 2001.
82. Bahrmann, P.; Hengst, U. M.; Richartz, B. M.; Figulla, H. R. Pentoxifylline in ischemic, hypertensive and idiopathic-dilated cardiomyopathy: effects on left-ventricular function, inflammatory cytokines and symptoms. *Eur J Heart Fail*, v.6, n.2, Mar 1, p.195-201, 2004.
83. Boldt, J.; Brosch, C.; Lehmann, A.; Haisch, G.; Lang, J.; Isgro, F. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*, v.71, n.5, May, p.1524-9, 2001.
84. Boldt, J.; Brosch, C.; Piper, S. N.; Suttner, S.; Lehmann, A.; Werling, C. Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients. *Crit Care Med*, v.29, n.5, May, p.952-8, 2001.
85. Belloc, F.; Jaloustre, C.; Dumain, P.; Lacombe, F.; Lenoble, M.; Boisseau, M. R. Effect of pentoxifylline on apoptosis of cultured cells. *J Cardiovasc Pharmacol*, v.25 Suppl 2, p.S71-4, 1995.
86. Neuner, P.; Klosner, G.; Schauer, E.; Pourmojib, M.; Macheiner, W.; Grunwald, C.; Knobler, R.; Schwarz, A.; Luger, T. A.; Schwarz, T. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology*, v.83, n.2, Oct, p.262-7, 1994.
-

-
87. Antman, E. M.; Cohen, M.; Bernink, P. J.; McCabe, C. H.; Horacek, T.; Papuchis, G.; Mautner, B.; Corbalan, R.; Radley, D.; Braunwald, E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*, v.284, n.7, Aug 16, p.835-42, 2000.
 88. Macintyre, S. S.; Schultz, D.; Kushner, I. Biosynthesis of C-reactive protein. *Ann N Y Acad Sci*, v.389, p.76-87, 1982.
 89. Stanley, C. J.; Johannsson, A.; Self, C. H. Enzyme amplification can enhance both the speed and the sensitivity of immunoassays. *J Immunol Methods*, v.83, n.1, Oct 24, p.89-95, 1985.
 90. Self, C. H. Enzyme amplification—a general method applied to provide an immunoassisted assay for placental alkaline phosphatase. *J Immunol Methods*, v.76, n.2, Feb 11, p.389-93, 1985.
 91. De Kossodo, S.; Houba, V.; Grau, G. E. Assaying tumor necrosis factor concentrations in human serum. A WHO International Collaborative study. *J Immunol Methods*, v.182, n.1, May 11, p.107-14, 1995.
 92. Laurent, P.; Marchand, B.; Bienvenu, J.; Marichy, J. Rapid enzyme immunoassay for quantification of C-reactive protein (CRP). *Clin Biochem*, v.18, n.5, Oct, p.272-5, 1985.
 93. Montagne, P.; Laroche, P.; Cuilliere, M. L.; Varcin, P.; Pau, B.; Duheille, J. Microparticle-enhanced nephelometric immunoassay for human C-reactive protein. *J Clin Lab Anal*, v.6, n.1, p.24-9, 1992.
 94. Berthier, F.; Lambert, C.; Genin, C.; Bienvenu, J. Evaluation of an automated immunoassay method for cytokine measurement using the Immulite Immunoassay system. *Clin Chem Lab Med*, v.37, n.5, May, p.593-9, 1999.
 95. Bhatt, D. L.; Topol, E. J. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation*, v.106, n.1, Jul 2, p.136-40, 2002.
 96. Sherer, Y.; Shoenfeld, Y. Immunomodulation for treatment and prevention of atherosclerosis. *Autoimmun Rev*, v.1, n.1-2, Feb, p.21-7, 2002.
 97. Shah, P. K.; Chyu, K. Y.; Nilsson, J. Immunotherapy for atherosclerosis: an emerging paradigm. *Rev Cardiovasc Med*, v.5, n.4, Fall, p.194-203, 2004.
 98. Gullestad, L.; Aass, H.; Fjeld, J. G.; Wikeby, L.; Andreassen, A. K.; Ihlen, H.; Simonsen, S.; Kjekshus, J.; Nitter-Hauge, S.; Ueland, T.; Lien, E.; Froland, S. S.; Aukrust, P. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*, v.103, n.2, Jan 16, p.220-5, 2001.
 99. Torre-Amione, G.; Sestier, F.; Radovancevic, B.; Young, J. Effects of a novel immune modulation therapy in patients with advanced chronic heart failure: results of a randomized, controlled, phase II trial. *J Am Coll Cardiol*, v.44, n.6, Sep 15, p.1181-6, 2004.
-

-
100. Asakura, M.; Ueda, Y.; Yamaguchi, O.; Adachi, T.; Hirayama, A.; Hori, M.; Kodama, K. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol*, v.37, n.5, Apr, p.1284-8, 2001.
 101. Monroe, V. S.; Kerensky, R. A.; Rivera, E.; Smith, K. M.; Pepine, C. J. Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, v.41, n.4 Suppl S, Feb 19, p.23S-30S, 2003.
 102. Schieffer, B.; Drexler, H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*, v.91, n.12A, Jun 19, p.12H-18H, 2003.
 103. Rezaie-Majd, A.; Maca, T.; Bucek, R. A.; Valent, P.; Muller, M. R.; Husslein, P.; Kashanipour, A.; Minar, E.; Baghestanian, M. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.22, n.7, Jul 1, p.1194-9, 2002.
 104. Roberts, R.; Demello, V.; Sobel, B. E. Deleterious effects of methylprednisolone in patients with myocardial infarction. *Circulation*, v.53, n.3 Suppl, Mar, p.I204-6, 1976.
 105. Vivaldi, M. T.; Eyre, D. R.; Kloner, R. A.; Schoen, F. J. Effects of methylprednisolone on collagen biosynthesis in healing acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, v.60, n.4, Aug 1, p.424-5, 1987.
 106. Azar, R. R.; Rinfret, S.; Theroux, P.; Stone, P. H.; Dakshinamurthy, R.; Feng, Y. J.; Wu, A. H.; Range, G.; Waters, D. D. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of antiinflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J*, v.21, n.24, Dec, p.2026-32, 2000.
 107. Huiart, L.; Ernst, P.; Ranouil, X.; Suissa, S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J*, v.25, n.4, Apr, p.634-9, 2005.
 108. Suissa, S.; Assimes, T.; Brassard, P.; Ernst, P. Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med*, v.115, n.5, Oct 1, p.377-81, 2003.
 109. Rhen, T.; Cidlowski, J. A. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*, v.353, n.16, Oct 20, p.1711-23, 2005.
 110. Tireli, G. A.; Salman, T.; Ozbey, H.; Abbasoglu, L.; Toker, G.; Celik, A. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr Surg Int*, v.19, n.1-2, Apr, p.88-90, 2003.
-

-
111. Methe, H.; Brunner, S.; Wiegand, D.; Nabauer, M.; Koglin, J.; Edelman, E. R. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, v.45, n.12, Jun 21, p.1939-45, 2005.
 112. Krams, R.; Segers, D.; Gourabi, B. M.; Maat, W.; Cheng, C.; Van Pelt, C.; Van Damme, L. C.; De Feyter, P.; Van Der Steen, T.; De Korte, C. L.; Serruys, P. W. Inflammation and atherosclerosis: mechanisms underlying vulnerable plaque. *J Interv Cardiol*, v.16, n.2, Apr, p.107-13, 2003.
 113. Soejima, H.; Irie, A.; Miyamoto, S.; Kajiwara, I.; Kojima, S.; Hokamaki, J.; Sakamoto, T.; Tanaka, T.; Yoshimura, M.; Nishimura, Y.; Ogawa, H. Preference toward a T-helper type 1 response in patients with coronary spastic angina. *Circulation*, v.107, n.17, May 6, p.2196-200, 2003.
 114. Yamashita, H.; Shimada, K.; Seki, E.; Mokuno, H.; Daida, H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, v.91, n.2, Jan 15, p.133-6, 2003.
 115. Germann, T.; Gately, M. K.; Schoenhaut, D. S.; Lohoff, M.; Mattner, F.; Fischer, S.; Jin, S. C.; Schmitt, E.; Rude, E. Interleukin-12/T cell stimulating factor, a cytokine with multiple effects on T helper type 1 (Th1) but not on Th2 cells. *Eur J Immunol*, v.23, n.8, Aug, p.1762-70, 1993.
 116. Fei, G. Z.; Huang, Y. H.; Swedenborg, J.; Frostegard, J. Oxidised LDL modulates immune-activation by an IL-12 dependent mechanism. *Atherosclerosis*, v.169, n.1, Jul, p.77-85, 2003.
 117. Varadhachary, A. S.; Monestier, M.; Salgame, P. Reciprocal induction of IL-10 and IL-12 from macrophages by low-density lipoprotein and its oxidized forms. *Cell Immunol*, v.213, n.1, Oct 10, p.45-51, 2001.
 118. Fernandes, J. L.; Orford, J. L.; Garcia, C.; Coelho, O. R.; Gidlund, M.; Blotta, M. H. Differences in human autoantibodies in patients with stable and unstable angina. *J Autoimmun*, v.23, n.4, Dec, p.345-52, 2004.
 119. Hauer, A. D.; Uyttenhove, C.; De Vos, P.; Stroobant, V.; Renauld, J. C.; Van Berkel, T. J.; Van Snick, J.; Kuiper, J. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis. *Circulation*, v.112, n.7, Aug 16, p.1054-62, 2005.
 120. Vaddi, K.; Nicolini, F. A.; Mehta, P.; Mehta, J. L. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation. *Circulation*, v.90, n.2, Aug, p.694-9, 1994.
 121. Kukielka, G. L.; Youker, K. A.; Michael, L. H.; Kumar, A. G.; Ballantyne, C. M.; Smith, C. W.; Entman, M. L. Role of early reperfusion in the induction of adhesion molecules and cytokines in previously ischemic myocardium. *Mol Cell Biochem*, v.147, n.1-2, Jun 7-21, p.5-12, 1995.
-

-
122. Irwin, M. W.; Mak, S.; Mann, D. L.; Qu, R.; Penninger, J. M.; Yan, A.; Dawood, F.; Wen, W. H.; Shou, Z.; Liu, P. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation*, v.99, n.11, Mar 23, p.1492-8, 1999.
 123. Ridker, P. M.; Rifai, N.; Pfeffer, M.; Sacks, F.; Lepage, S.; Braunwald, E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, v.101, n.18, May 9, p.2149-53, 2000.
 124. Chung, E. S.; Packer, M.; Lo, K. H.; Fasanmade, A. A.; Willerson, J. T. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*, v.107, n.25, Jul 1, p.3133-40, 2003.
 125. Gullestad, L.; Aukrust, P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches. *Am J Cardiol*, v.95, n.11A, Jun 6, p.17C-23C; discussion 38C-40C, 2005.
 126. Feldman, A. M.; Mctiernan, C. Is there any future for tumor necrosis factor antagonists in chronic heart failure? *Am J Cardiovasc Drugs*, v.4, n.1, p.11-9, 2004.
 127. Rengarajan, J.; Szabo, S. J.; Glimcher, L. H. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol Today*, v.21, n.10, Oct, p.479-83, 2000.
 128. O'garra, A.; Arai, N. The molecular basis of T helper 1 and T helper 2 cell differentiation. *Trends Cell Biol*, v.10, n.12, Dec, p.542-50, 2000.
 129. Tedgui, A.; Mallat, Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*, v.88, n.9, May 11, p.877-87, 2001.
 130. Mallat, Z.; Heymes, C.; Ohan, J.; Faggin, E.; Leseche, G.; Tedgui, A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.19, n.3, Mar, p.611-6, 1999.
 131. Terkeltaub, R. A. IL-10: An "immunologic scalpel" for atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.19, n.12, Dec, p.2823-5, 1999.
 132. Feldman, L. J.; Aguirre, L.; Ziolo, M.; Bridou, J. P.; Nevo, N.; Michel, J. B.; Steg, P. G. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*, v.101, n.8, Feb 29, p.908-16, 2000.
 133. Pajkrt, D.; Van Der Poll, T.; Levi, M.; Cutler, D. L.; Affrime, M. B.; Van Den Ende, A.; Ten Cate, J. W.; Van Deventer, S. J. Interleukin-10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*, v.89, n.8, Apr 15, p.2701-5, 1997.
-

-
134. Heeschen, C.; Dimmeler, S.; Hamm, C. W.; Fichtlscherer, S.; Boersma, E.; Simoons, M. L.; Zeiher, A. M. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, v.107, n.16, Apr 29, p.2109-14, 2003.
 135. Chernoff, A. E.; Granowitz, E. V.; Shapiro, L.; Vannier, E.; Lonnemann, G.; Angel, J. B.; Kennedy, J. S.; Rabson, A. R.; Wolff, S. M.; Dinarello, C. A. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol*, v.154, n.10, May 15, p.5492-9, 1995.
 136. Lutgens, E.; Daemen, M. J. Transforming growth factor-beta: a local or systemic mediator of plaque stability? *Circ Res*, v.89, n.10, Nov 9, p.853-5, 2001.
 137. Lutgens, E.; Gijbels, M.; Smook, M.; Heeringa, P.; Gotwals, P.; Koteliansky, V. E.; Daemen, M. J. Transforming growth factor-beta mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.22, n.6, Jun 1, p.975-82, 2002.
 138. Ridker, P. M.; Cannon, C. P.; Morrow, D.; Rifai, N.; Rose, L. M.; McCabe, C. H.; Pfeffer, M. A.; Braunwald, E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, v.352, n.1, Jan 6, p.20-8, 2005.
 139. Lader, E. W.; Cannon, C. P.; Ohman, E. M.; Newby, L. K.; Sulmasy, D. P.; Barst, R. J.; Fair, J. M.; Flather, M.; Freedman, J. E.; Frye, R. L.; Hand, M. M.; Jesse, R. L.; Van De Werf, F.; Costa, F. The clinician as investigator: participating in clinical trials in the practice setting: Appendix 1: fundamentals of study design. *Circulation*, v.109, n.21, Jun 1, p.e302-4, 2004.
 140. O'rouke, R. A.; Brundage, B. H.; Froelicher, V. F.; Greenland, P.; Grundy, S. M.; Hachamovitch, R.; Pohost, G. M.; Shaw, L. J.; Weintraub, W. S.; Winters, W. L., Jr.; Forrester, J. S.; Douglas, P. S.; Faxon, D. P.; Fisher, J. D.; Gregoratos, G.; Hochman, J. S.; Hutter, A. M., Jr.; Kaul, S.; Wolk, M. J. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*, v.102, n.1, Jul 4, p.126-40, 2000.
 141. Friesinger, G. C.; Page, E. E.; Ross, R. S. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*, v.83, p.78-92, 1970.
 142. Boden, W. E. "Routine invasive" versus "selective invasive" approaches to non-ST-segment elevation acute coronary syndromes management in the post-stent/platelet inhibition era. *J Am Coll Cardiol*, v.41, n.4 Suppl S, Feb 19, p.113S-122S, 2003.
 143. Cannon, C. P.; Weintraub, W. S.; Demopoulos, L. A.; Vicari, R.; Frey, M. J.; Lakkis, N.; Neumann, F. J.; Robertson, D. H.; Delucca, P. T.; Dibattiste, P. M.; Gibson, C. M.; Braunwald, E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, v.344, n.25, Jun 21, p.1879-87, 2001.
-

-
144. Crouse, J. R., 3rd; Thompson, C. J. An evaluation of methods for imaging and quantifying coronary and carotid lumen stenosis and atherosclerosis. *Circulation*, v.87, n.3 Suppl, Mar, p.II17-33, 1993.
 145. Santos, R. D. [III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*, v.77 Suppl 3, Nov, p.1-48, 2001.
 146. Bogaty, P.; Brophy, J. M.; Noel, M.; Boyer, L.; Simard, S.; Bertrand, F.; Dagenais, G. R. Impact of prolonged cyclooxygenase-2 inhibition on inflammatory markers and endothelial function in patients with ischemic heart disease and raised C-reactive protein: a randomized placebo-controlled study. *Circulation*, v.110, n.8, Aug 24, p.934-9, 2004.
 147. Levine, B.; Kalman, J.; Mayer, L.; Fillit, H. M.; Packer, M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, v.323, n.4, Jul 26, p.236-41, 1990.
 148. Nissen, S. E.; Tuzcu, E. M.; Schoenhagen, P.; Crowe, T.; Sasiela, W. J.; Tsai, J.; Orazem, J.; Magorien, R. D.; O'shaughnessy, C.; Ganz, P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, v.352, n.1, Jan 6, p.29-38, 2005.
-

Figura 1. Níveis séricos da proteína C-reativa (PCR) e interleucina (IL)-6 no início, 1 mês e com 6 meses de tratamento. Houve uma queda significativa ($P=0.04$) da PCR aos 6 meses no grupo tratado com pentoxifilina (barras brancas) em comparação ao grupo placebo (barras cinzas) e uma tendência de queda mais acentuada em relação a IL-6 ($P=0.09$). Os valores na figura representam a mediana e percentis 10, 25, 75 e 90.

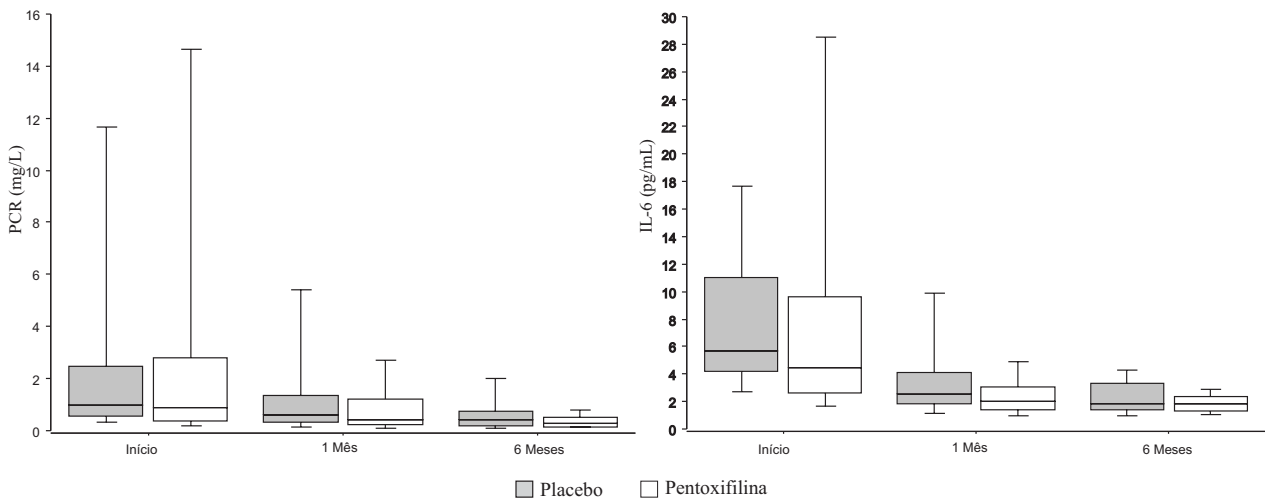


Figura 2. Diferenças entre 6 meses e início do estudo da proteína C-reativa (PCR; $P=0.04$), interleucina (IL)-12 ($P=0.04$) e fator de necrose tumoral (TNF)- α ($P<0.01$) nos dois grupos. Houve uma diferença significativa entre os grupos na análise dos três marcadores pró-inflamatórios. As barras representam a média e o EP.

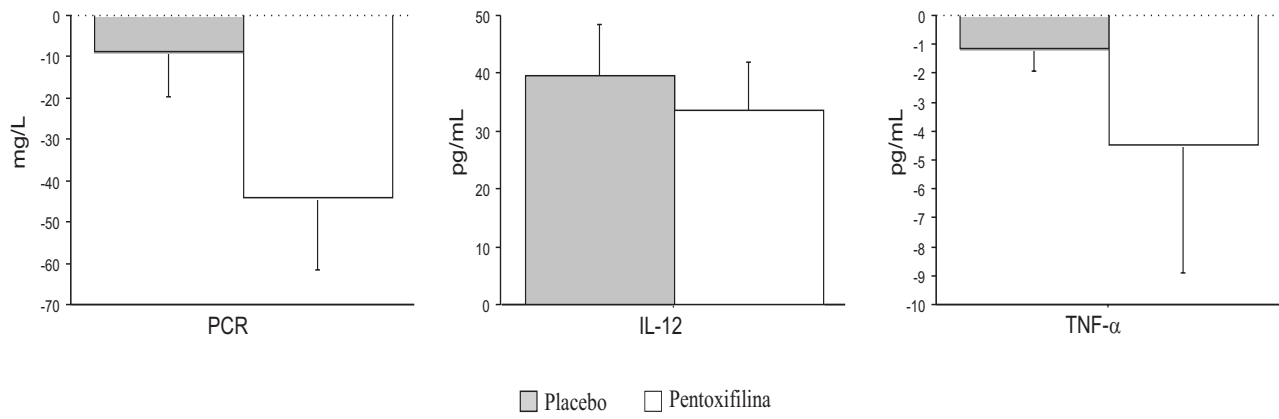


Figura 3. Níveis séricos do interferon gama (IFN- γ) no início, 1 mês e com 6 meses de tratamento. Não houve diferenças significativas no grupo tratado com pentoxifilina (barras brancas) em comparação ao grupo placebo (barras cinzas). Os valores na figura representam a mediana e percentis 10, 25, 75 e 90.

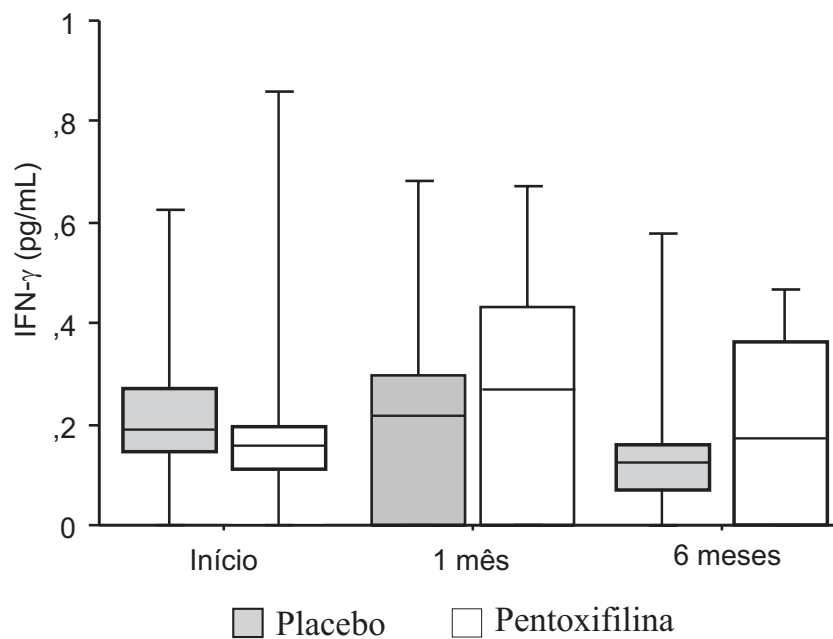


Figura 4. Níveis séricos do interleucina (IL)-12 no início, 1 mês e com 6 meses de tratamento. No grupo tratado com pentoxifilina (barras brancas) em comparação ao grupo placebo (barras cinzas) houve uma tendência de menor elevação de seus valores ao final do tratamento ($P=0.17$). Os valores na figura representam a mediana e percentis 10, 25, 75 e 90.

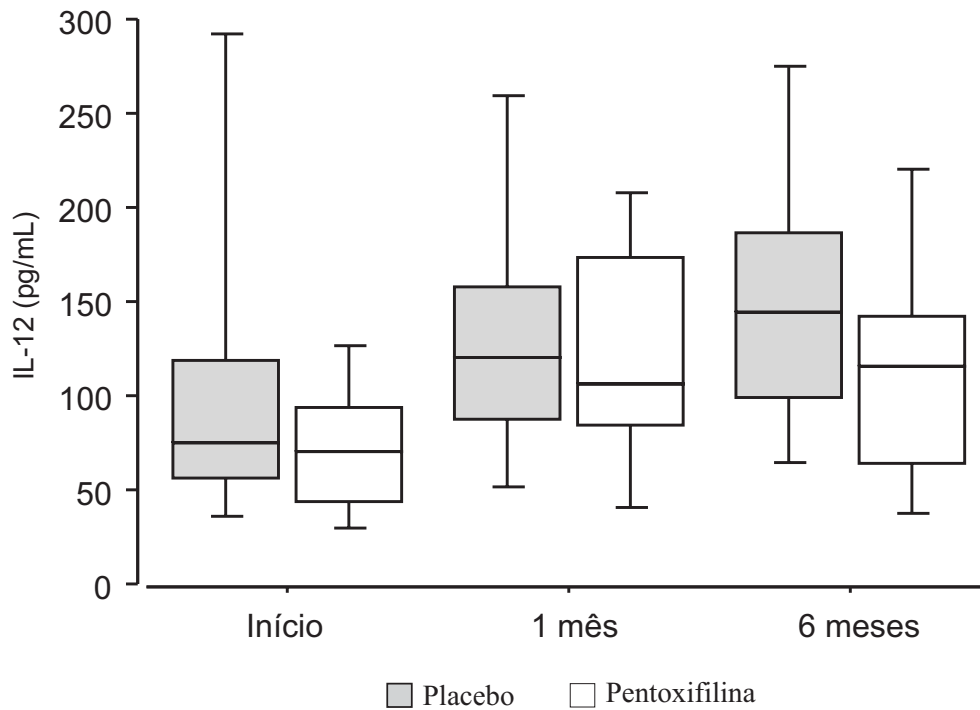


Figura 5. Níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no início, 1 mês e com 6 meses de tratamento. Não houve diferenças significativas no grupo tratado com pentoxifilina (barras brancas) em comparação ao grupo placebo (barras cinzas). Os valores na figura representam a mediana e percentis 10, 25, 75 e 90.

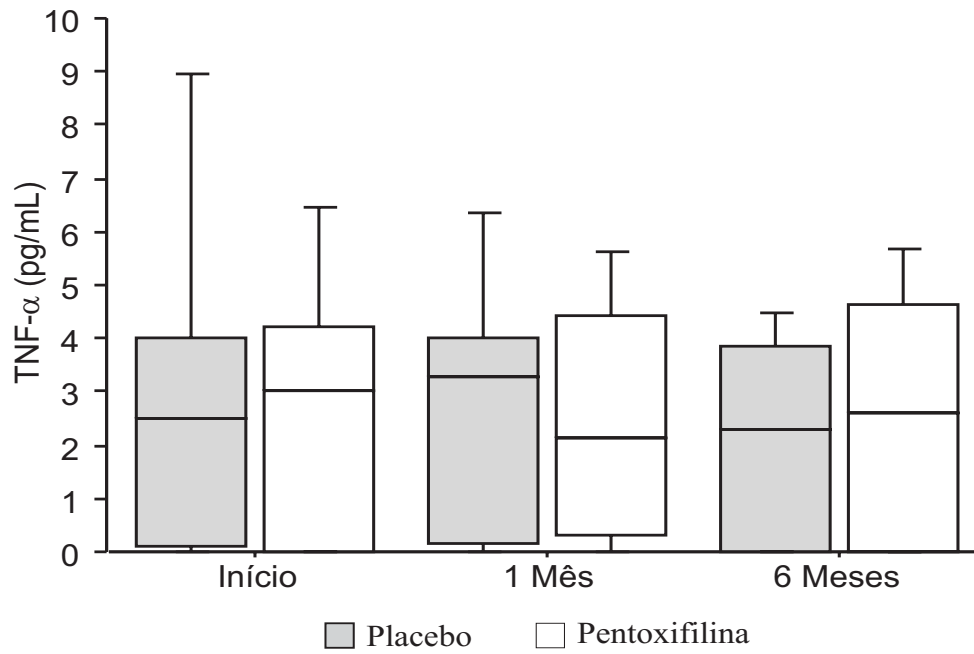


Figura 6. Níveis séricos de fator transformador de crescimento (TGF)- β 1 e interleucina (IL)-10 no início, 1 mês e com 6 meses de tratamento. Um nível significativamente mais alto ($P=0.04$) de TGF- β 1 foi observado em pacientes tratados com pentoxifilina (barras brancas) em comparação ao grupo placebo (barras cinzas). Os níveis de IL-10 no grupo com pentoxifilina também mostraram uma tendência de maior elevação ao final dos 6 meses ($P=0.14$). Os valores na figura representam a mediana e percentis 10, 25, 75 e 90.

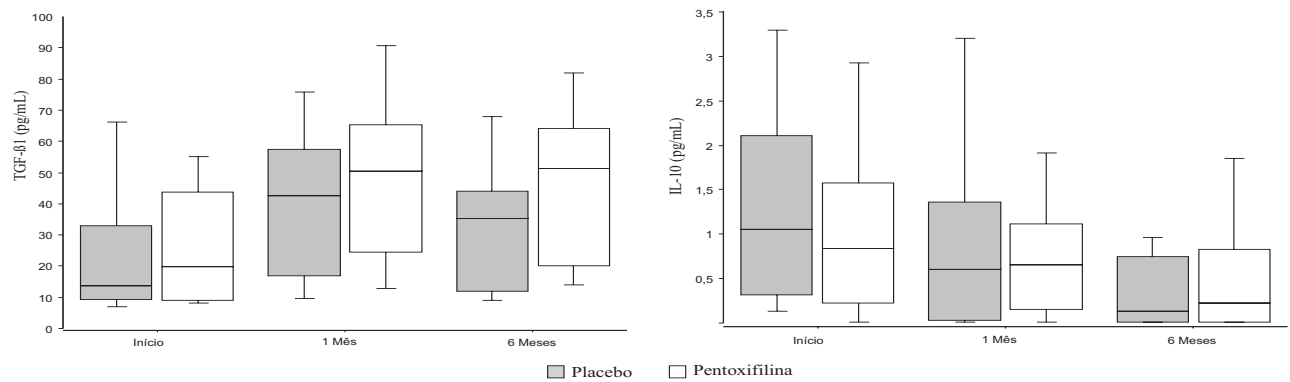


Figura 7. Diferenças entre 6 meses e início do estudo da interleucina (IL)-10 e fator transformador de crescimento (TGF)- β 1 nos dois grupos. Houve uma diferença significativa entre os grupos na análise da IL-10 ($P < 0.01$) e uma tendência para o TGF- β 1 ($P = 0.16$). As barras representam a média e o EP.

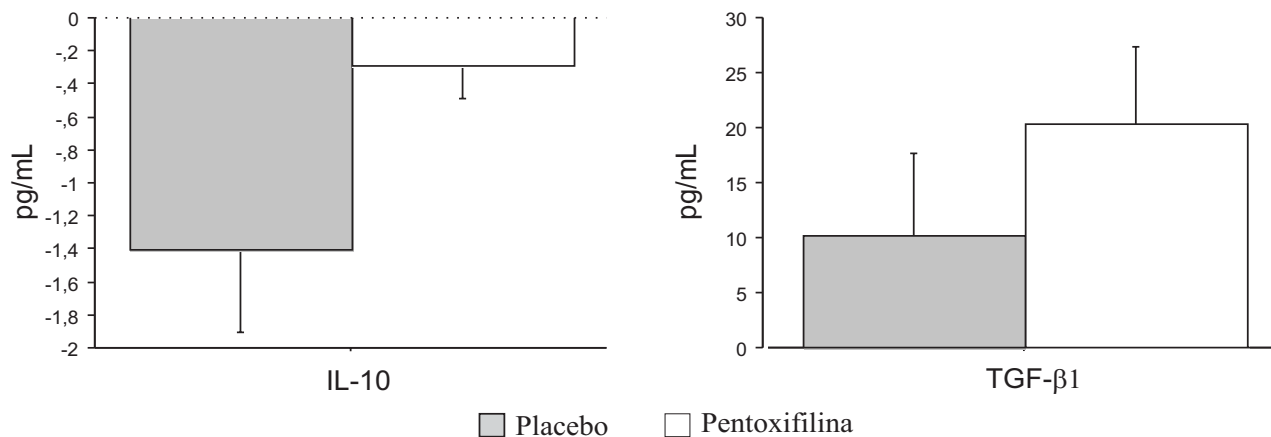


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier livre de eventos nos grupos tratados com pentoxifilina e placebo (log-rank $P=0.04$)

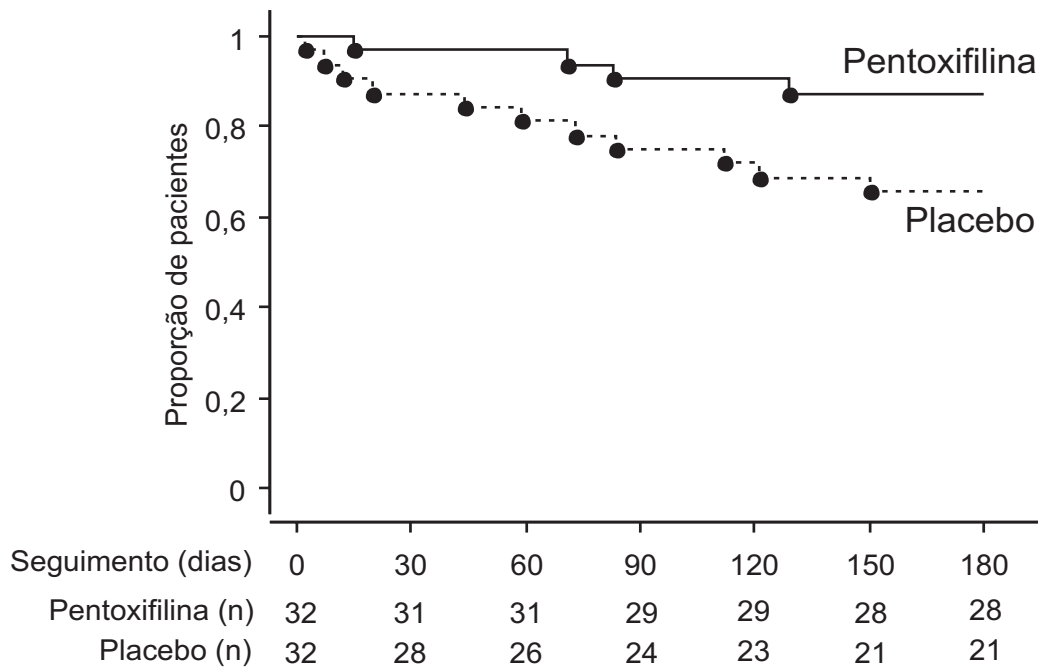


Tabela 1. Características Basais da População Estudada

	Pentoxifilina (n=32)	Placebo (n=32)	P
Idade, anos	60.6±1.7	60.9±1.7	0.9
Sexo masculino, n (%)	20 (63)	22 (69)	0.6
Índice de massa corporal, kg/m ²	27.5±0.7	27.8±0.8	0.8
Fatores de risco			
Hipertensão, n (%)	24 (75)	28 (88)	0.3
Diabetes, n (%)	14 (44)	12 (38)	0.6
Hipercolesterolemia, n (%)	20 (63)	23 (72)	0.4
Tabagismo atual, n (%)	13 (41)	12 (38)	0.8
História familiar para DAC, n(%)	4 (13)	6 (19)	0.7
Escore de TIMI			0.9†
0-2 (baixo)	5 (16)	7 (22)	0.5
3-4 (intermediário)	20 (63)	16 (50)	0.7
5-7 (alto)	7 (22)	9 (28)	0.7
Artérias com lesões >50%, n (%)			0.4†
1	6 (19)	3 (9)	0.3
2	7 (22)	8 (25)	0.8
3	18 (56)	21 (66)	0.7
Tratamento prévio			
Inibidor da ECA, n (%)	14 (44)	14 (44)	1
β-bloqueadores, n (%)	11 (35)	12 (38)	0.8
Antagonistas de cálcio, n (%)	6 (19)	5 (16)	1
Nitrato de longa duração, n (%)	13 (41)	6 (19)	0.1
Estatinas, n (%)	11 (35)	11 (35)	1
Aspirina, n (%)	17 (53)	16 (50)	0.8
Dados laboratoriais			
Troponina I (pico), µg/L	20 ± 5	31 ± 8	0.3
CK-MB (pico), mg/dL	57.2 ± 12	47.1 ± 11	0.6
Leucócitos, x10 ³ /µL	10.3 ± 0.5	11.9 ± 1.8	0.4
Hematócrito, %	40 ± 1.5	42 ± 0.9	0.2
Plaquetas, x10 ³ /µL	235 ± 10	215 ± 12	0.2
Glicemia de jejum, mg/dL	139 ± 10	130 ± 8	0.5
Colesterol total, mg/dL	205 ± 7	198 ± 7	0.4
LDL-C, mg/dL	127 ± 6	126 ± 5	0.9
HDL-C, mg/dL	41 ± 2	44 ± 2	0.3
Triglicérides, mg/dL	188 ± 19	143 ± 12	0.06
Creatinina, mg/dL	1.2 ± 0.7	1.1 ± 0.4	0.4

Todos os valores representam média±EP

† Análise de variância

TIMI representa *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; CK-MB, creatina quinase fração MB; ECA, enzima conversora de angiotensina; LDL-C, colesterol LDL; HDL-C, colesterol HDL.

Tabela 2. Tratamentos e procedimentos intra-hospitalares

	Pentoxifilina (n=32)	Placebo (n=32)	P
Tempo* até a terapia, horas	5.8 ± 1.1	5.9 ± 0.8	0.9
Tempo* até coleta de sangue, horas	24 ± 2	22 ± 2	0.5
Tirofiban, n (%)	31 (97)	30 (94)	1
Heparina não fracionada, n (%)	31 (97)	31 (97)	1
HBPM, n (%)	5 (16)	2 (6)	0.4
Clopidogrel, n (%)	9 (28)	7 (22)	0.8
Inibidor da ECA, n (%)	15 (47)	19 (59)	0.3
β-bloqueadores, n (%)	27 (84)	28 (88)	1
Antagonistas do cálcio, n (%)	6 (19)	3 (9)	0.5
Nitratos, n (%)	29 (91)	30 (94)	1
Estatinas, n (%)	9 (28)	10 (31)	0.9
Aspirina, n (%)	31 (97)	31 (97)	1
Estratégia de tratamento			0.4†
Tratamento clínico, n (%)	16 (50)	11 (34)	0.3
ICP, n (%)	10 (31)	14 (44)	0.4
RM, n (%)	6 (19)	7 (22)	0.9

* da apresentação dos sintomas ou dor precordial

† Análise de variância

HBPM, heparina de baixo peso molecular; ICP, intervenção coronária percutânea; RM, revascularização cirúrgica do miocárdio.

Tabela 3. Comparação entre parâmetros clínicos, medicamentos utilizados e dados laboratoriais no início e aos 6 meses em pacientes que terminaram o estudo.

	Pentoxifilina (n=29)		Placebo (n=28)		P*	P†
	Inicial	6 Meses	Inicial	6 Meses		
IMC, kg/m ²	27.4 ± 0.6	26.9 ± 0.7	27.5 ± 0.7	27.2 ± 0.9	0.8	0.8
PA sistólica, mmHg	149 ± 23	139 ± 27	144 ± 30	138 ± 28	0.9	0.7
PA diastólica, mmHg	94 ± 16	90 ± 15	91 ± 18	86 ± 16	0.5	0.7
Tabagismo atual, n (%)	12 (41)	10 (34)	12 (43)	9 (32)	0.9	0.8
Inibidor da ECA, n (%)	11 (38)	20 (69)	13 (46)	23 (82)	0.5	0.9
β-bloqueadores, n (%)	9 (31)	26 (90)	10 (36)	22 (79)	0.3	0.06
Antagonista de cálcio, n (%)	5 (17)	5 (17)	5 (18)	9 (32)	0.4	0.6
Nitrato longa duração, n (%)	10 (34)	14 (48)	6 (21)	14 (50)	1	0.7
Estatinas, n (%)	9 (31)	21 (72)	10 (36)	21 (75)	1	0.7
Aspirina, n (%)	14 (48)	26 (90)	14 (50)	25 (89)	1	0.8
Glicemia de jejum, mg/dL	139 ± 10	130 ± 7	130 ± 8	130 ± 7	0.8	0.6
Colesterol total, mg/dL	202 ± 8	182 ± 8	200 ± 8	197 ± 7	0.2	0.2
LDL-C, mg/dL	125 ± 6	105 ± 7	130 ± 8	115 ± 6	0.3	0.5
HDL-C, mg/dL	40 ± 2	40 ± 2	42 ± 2	44 ± 2	0.2	0.5
Triglicérides, mg/dL	183 ± 19	198 ± 18	141 ± 12	162 ± 17	0.8	0.8

* Placebo vs pentoxifilina aos 6 meses

† Placebo vs pentoxifilina – diferença entre início e 6 meses

Todos os valores representam média±EP

IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial; ECA, enzima conversora de angiotensina; LDL-C, colesterol LDL; HDL-C, colesterol HDL.

Tabela 4. Evolução dos marcadores inflamatórios séricos em toda a população estudada

	Início	1 Mês	6 Meses	P		
				0 - 1 mês	0 - 6 meses	1 - 6 meses
TGF- β 1, pg/mL	15.7 (26)	44.1 (41)	39.8 (45)	<0.001	0.003	0.62
IL-10, pg/mL	0.9 (1.6)	0.6 (1.1)	0.2 (0.7)	0.04	<0.0001	0.02
PCR, mg/L	9.0 (21)	5.1 (11)	3.5 (5.4)	0.003	<0.0001	0.001
IL-6, pg/mL	5.2 (7.2)	2.4 (1.7)	1.8 (1.2)	<0.0001	<0.0001	0.008
IL-12, pg/mL	74 (52)	114 (87)	117 (87)	<0.0001	<0.0001	0.26
TNF- α , pg/mL	2.6 (4.0)	2.5 (4.0)	2.5 (4.2)	0.6	0.4	0.2
IFN- γ , pg/mL	0.17 (0.07)	0.25 (0.34)	0.15 (0.09)	0.08	0.6	0.03

Valores representam a mediana (intervalo interquartis)

TGF, fator transformador de crescimento; IL, interleucina; PCR, proteína C-reativa; TNF, fator de necrose tumoral; IFN, interferon.

Tabela 5. Marcadores inflamatórios séricos no início, em 1 mês e 6 meses em pacientes que completaram o estudo.

	Pentoxifilina (n=29)				Placebo (n=28)				P*	P†
	Início	1 Mês	6 Meses	Diferença (início para 6 meses)	Início	1 Mês	6 Meses	Diferença (início para 6 meses)		
TGF-β1, pg/mL	19.9 (34.6)	50.3 (40.8)‡	51.3 (43.4)‡	20.3±7.2	13.8 (23.7)	42.5 (40.5)‡	35.4 (32.1)	10.2±7.5	0.04	0.16
IL-10, pg/mL	0.83 (1.3)	0.62 (0.9)	0.22 (0.8) ‡	-0.29±0.19	1.04 (1.8)	0.59 (1.3)‡	0.11 (0.7)#	-1.41±0.5	0.14	<0.01
PCR, mg/L	8.8 (24)	4.3 (9.0)‡	2.9 (3.0)#	-44.2±17.3	9.6 (19)	6.1 (11)	4.2 (5.0)#	-8.6±11.2	0.04	0.04
IL-6, pg/mL	4.4 (6.9)	2.0 (1.7)#	1.8 (1.0)#	-8.7±3.1	5.7 (6.8)	2.5 (2.3)‡	2.4 (1.8)#	-8.5±2.8	0.09	0.50
IL-12, pg/mL	70 (49)	106 (89)#	112 (77)#	33.5±8.6	75 (62)	121 (72)#	147 (87)#	39.5±9.0	0.17	0.04
TNF-α, pg/mL	3.0 (4.2)	2.1 (4.2)	2.6 (4.6)	-4.5±4.4	2.5 (3.9)	3.3 (3.9)	2.3 (3.9)	-1.16±0.7	0.72	<0.01
IFN-γ, pg/mL	0.16 (0.04)	0.27 (0.43)	0.18 (0.38)	0.15±0.08	0.19 (0.07)	0.22 (0.30)	0.13 (0.03)	-0.63±0.14	0.57	0.77

Valores representam a mediana (intervalo interquartis) e média±EP

* Placebo vs pentoxifilina aos 6 meses;

† Diferença entre início e 6 meses no placebo vs pentoxifilina

‡P<0.05 vs início;

#P<0.01 vs início;

TGF, fator transformador de crescimento; IL, interleucina; PCR, proteína C-reativa; TNF, fator de necrose tumoral; IFN, interferon

Tabela 6. Desfechos clínicos associados ao uso da pentoxifilina em comparação com o placebo.

Número do paciente	Idade (anos)	Sexo	Intervenção	Desfecho Clínico	Estratégia de tratamento	Escore de TIMI	Pico da TnI (ng/mL)
7	59	M	Placebo	Óbito	RM	5	20.9
10	49	M	Placebo	IAM	ICP	4	5.8
20	66	F	Pentoxifilina	Óbito	Clínico	6	1.1
21	69	F	Placebo	Re-hospitalização com urgência	ICP	4	4.3
26	50	M	Pentoxifilina	IAM	ICP	4	2.4
28	62	F	Pentoxifilina	Óbito	Clínico	4	25
31	74	F	Placebo	IAM	ICP	5	22.5
33	63	F	Placebo	Óbito	Clínico	4	0.7
34	76	F	Placebo	Re-hospitalização com urgência	ICP	3	22.7
40	68	M	Placebo	IAM	ICP	7	17.8
43	73	M	Placebo	Óbito	Clínico	5	24.2
46	63	M	Placebo	IAM	Clínico	5	38.7
50	76	F	Pentoxifilina	Óbito	RM	4	0.9
59	48	M	Placebo	Óbito	ICP	2	6.9
60	63	M	Placebo	Re-hospitalização com urgência	Clínico	3	0.2

IAM, infarto agudo do miocárdio; ICP intervenção coronária percutânea; RM, revascularização cirúrgica do miocárdio; TnI, troponina I.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Pentoxifilina no Tratamento da Angina Instável de Alto Risco e Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supra
PESQUISADOR: Carlos Vicente Serrano Jr.
CARGO/FUNÇÃO: .Médico Assistente.. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ..50317..
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- | | | |
|-------------|----------------|-------------|
| SEM RISCO | RISCO MÍNIMO X | RISCO MÉDIO |
| RISCO BAIXO | RISCO MAIOR | |
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

A pesquisa tem como objetivo o estudo de melhores formas de tratamento de quadros de angina instável e infarto agudo do miocárdio. Durante a pesquisa será adicionado ao tratamento usual uma droga denominada pentoxifilina ou seu equivalente placebo. Nada será mudado na rotina usual do tratamento das patologias mencionadas acima. A pentoxifilina já é usada em diversas outras patologias, com excelente tolerabilidade e segurança. Os efeitos colaterais da medicação são pequenos e toleráveis, podendo gerar algum desconforto em cerca de 1-3% da população tratada. Dentre os desconfortos mais comuns apresentam-se os quadros abdominais com náuseas e dor abdominal. Dentre os benefícios obtidos para o paciente, a droga tem se mostrado em estudos experimentais bons resultados na prevenção de novos quadros de angina além de prevenção de re-estenose de próteses (stents) de coronárias. Os benefícios para a população geral se encontra na possibilidade da descoberta de um novo uso para uma medicação já disponível no mercado brasileiro que pode melhorar ainda mais o tratamento de pessoas portadoras de doença coronariana aguda.

Para monitorizar os efeitos do tratamento sobre as lesões nas artérias coronárias, faremos 3 exames de ressonância magnética: um exame durante a internação, uma em 6 meses e a última em 12 meses. A ressonância magnética é um exame de cerca de 40 minutos de duração onde não é realizado nenhuma injeção de substâncias no organismo ou exposição da pessoa a qualquer tipo de raio. Por sua natureza é um exame totalmente não invasivo e sem riscos. O único desconforto oferecido ao paciente é durante a permanência no aparelho para pessoas sensíveis a espaços pequenos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Juliano de Lara Fernandes – R. Silvio Sacramento 73 – (11) 3083-3692 – (11) 9695-0967
Dr. Carlos Vicente Serrano Jr. – R. Adalvívia de Toledo 325 – (11) 3758-1949 – (11) 3069-5058

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.