

# 10

## PONTOS CHAVE CILOSTAZOL

### **Dr. Valter Castelli Júnior • CRM/SP: 43.528**

- Doutor e Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)
- Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
- Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgias

### **INTRODUÇÃO**

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a principal causa de morte no mundo todo, sem dúvida, é a doença cardiovascular, representada, sobretudo, pelo infarto agudo do miocárdio e pelo acidente vascular cerebral. A doença aterosclerótica é a principal causa e é definida como um processo inflamatório crônico parietal, com envolvimento de suas túnica íntima e muscular. Nelas, do ponto de vista histopatológico, com frequência encontramos depósitos de lipoproteína (LDL - colesterol); impregnação de cálcio; células inflamatórias teciduais, representadas por macrófagos; células da linhagem sanguínea branca, como monócitos e linfócitos; além de desagregação e proliferação de células musculares lisas da camada média. Todo esse complexo de agressão parietal leva à formação da placa aterosclerótica que pode obstruir parcial ou totalmente as artérias e levar a consequências clínicas para o encéfalo, coração e extremidades.<sup>1</sup> Portanto, o conhecimento e o controle dos fatores de risco envolvidos na arteriosclerose são de fundamental importância para impedir sua evolução, bem como para o seu adequado tratamento, contribuindo assim para diminuir a morbimortalidade associada.<sup>1,2</sup>

## **1 MECANISMO PRINCIPAL DE AÇÃO**

O cilostazol é um inibidor forte da enzima fosfodiesterase 3, que está presente nas plaquetas sanguíneas e nas células musculares lisas na túnica média da parede arterial, causando inibição da ativação plaquetária e relaxamento da musculatura lisa. Aumenta também a concentração intracelular de adenosina, incorrendo em elevação do AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) e, assim, diminuindo o cálcio intracelular.<sup>3</sup> Por essa razão determina a diminuição da adesividade plaquetária e promove a vasodilatação arterial. Apresenta, ainda, efeitos de reduções da proliferação de células musculares lisas e da hiperplasia neointimal após lesão endotelial<sup>5</sup>. Assim, o cilostazol promove a dilatação arterial e a inibição proliferativa, ambos efeitos benéficos em pacientes portadores de doença aterosclerótica, principalmente em extremidades inferiores.<sup>4</sup>

## **2 MEIA-VIDA E EXCREÇÃO**

O cilostazol tem melhor absorção quando administrado oralmente junto ou após a alimentação. Ao nível plasmático, liga-se à albumina e, em média, após 2 horas, atinge sua concentração plasmática máxima. É metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, e os seus metabólitos são excretados pela urina.<sup>4</sup> Tem meia-vida de 11 horas e, por essa razão, o intervalo recomendado para o tratamento é a cada 12 horas.<sup>5</sup>

## **3 BENEFÍCIOS SOBRE ATIVIDADES INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS EM RATOS**

Uma publicação recente, empregando animais experimentais (ratos Wistar), comparou quatro grupos distintos: grupo controle; grupo cilostazol com dieta adequada; grupo controle com dieta hipercolesterolêmica; e grupo cilostazol com dieta hipercolesterolêmica. Ambos os grupos cilostazol receberam o medicamento após 30 dias das dietas e por um período de 15 dias, uma vez ao dia. Posteriormente, foram extraídos o tecido cardíaco e o conteúdo sérico para biomarcadores lipídicos, inflamatórios e oxidativos. O grupo controle hipercolesterolêmico apresentou expressão aumentada de níveis lipídicos no soro, produção de citocinas inflamatórias, expressão de proteínas NF-KB cardíacas e diminuição da atividade antioxidante mediada por Nrf2. Por outro lado, o grupo cilostazol melhorou todos esses efeitos deletérios cardíacos, diminuindo os mediadores inflamatórios e restabelecendo as propriedades antioxidantes.<sup>6</sup>

## **4 AÇÃO SOBRE LIPOPROTEÍNA COLESTEROL E TRIGLICERÍDEOS**

Alguns estudos sugerem efeito benéfico na doença cardiovascular do paciente diabético. Sabe-se que o regime de hiperglicemia induz processos de glicação e oxidação. Como consequência, ocorre a facilitação da permeabilidade do LDL-colesterol junto ao endotélio e à membrana subendotelial. Em um estudo coreano, publicado em 2022, com 116 pacien-

tes diabéticos com fatores de risco cardiovascular e randomizados para administração de 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) ou 200 mg de cilostazol, houve aumento do HDL-colesterol e diminuição dos triglicerídeos sanguíneos, após 14 dias, com significância estatística favorecendo o cilostazol, embora a atividade antiplaquetária fosse maior para o AAS.<sup>7</sup>

## **5 EFEITO SOBRE A PAREDE ARTERIAL CAROTÍDEA**

O cilostazol parece ter atividade antiaterogênica, como demonstram alguns estudos publicados. Em uma recém-publicada metanálise de dez ensaios controlados aleatórios, com o objetivo de estudar a espessura da artéria carótida a partir de ultrassom Doppler e dosagens sanguíneas de HDL-colesterol e triglicerídeos, incluindo 1.577 pacientes, foi demonstrada uma diminuição significativa na progressão das medidas da túnica íntima-média com o cilostazol, quando comparado ao placebo, ao AAS e ao clopidogrel. Houve também considerável aumento do HDL-colesterol e diminuição dos triglicerídeos, em comparação aos outros antiadesivos plaquetários. Os autores concluem que o cilostazol tem poder antiaterogênico em doentes de alto risco cardiovascular, sem aumento do risco hemorrágico.<sup>8</sup>

## **6 APLICABILIDADE CLÍNICA EM PACIENTES COM ISQUEMIA CEREBRAL TROMBOEMBÓLICA NÃO CARDIOGÊNICA**

Pelos seus diferentes mecanismos de ação, o cilostazol pode ser utilizado nos quadros isquêmicos cerebrais, transitórios ou não. Uma revisão sistemática com metanálise mostra ensaios clínicos controlados relacionados com regime antiplaquetários utilizados em pacientes vítimas de ataque isquêmico transitório (AIT) e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Foram incluídos 69 ensaios, com desfechos de AVCI recorrente, AIT recorrente, desfechos compostos e sangramentos maiores e de todos os tipos. A associação de AAS + clopidogrel teve maior eficácia até 72 horas depois do evento isquêmico. Após tal período, o grupo cilostazol foi associado com menores riscos de isquemia cerebral recorrente, desfechos compostos e sangramento, bem como teve o melhor benefício clínico líquido quando comparado ao AAS e à associação de AAS + clopidogrel.<sup>9</sup>

## **7 APLICABILIDADE CLÍNICA EM DOENÇAS VASCULARES INFLAMATÓRIAS (ARTERITES)**

Alguns relatos de casos e estudos observacionais clínicos têm demonstrado a utilidade do cilostazol, ainda que não isoladamente. Vinte e três pacientes diagnosticados com tromboangeíte obliterante (n = 15) ou arterite por *cannabis* (n = 8) com isquemia crítica foram tratados por 28 dias com bemiparina e iloprost endovenoso diário e associação de AAS 100 mg + cilostazol 100 mg de 12 em 12 horas. Após alta hospitalar, foi mantida a combinação AAS + cilostazol. Dezoito de 23 pacientes (78,2%) tiveram boa evolução com o tratamento medicamentoso, apesar de apenas 13% terem abandonado o tabagismo.<sup>10</sup> Em pacientes com doença de Behçet, o pré-tratamento com cilostazol demonstrou a

inibição efetiva da expressão aumentada de hnRNP e citocinas inflamatórias. Os autores sugerem que o cilostazol pode ter eficácia terapêutica na inibição da reação inflamatória da doença de Behçet.<sup>11</sup> Também é descrito o caso de uma mulher de 43 anos com oclusão atípica de artérias de médio calibre de extremidades inferiores por lúpus eritematoso sistêmico, com clínica de claudicação intermitente. Ela foi tratada com beraprost e cilostazol, obtendo melhora do comprometimento arterial das extremidades.<sup>12</sup>

## 8 APLICABILIDADE NA CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE

O cilostazol age inibindo a fosfodiesterase 3, aumentando o nível de AMPc intracelular, com mecanismo de ação semelhante ao da pentoxifilina, mas com propriedade de vasodilatação melhor.<sup>13</sup> Numerosos trabalhos mostram aumento nas distâncias inicial e final de claudicação em comparação com o placebo, e alguns estudos multicêntricos e metanálise demonstram superioridade do cilostazol quando comparado à pentoxifilina.<sup>14</sup> Muitos autores relatam ser a droga de primeira escolha na doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) com claudicação. Em oito ensaios clínicos muito bem desenhados, envolvendo mais de 2 mil pacientes com acompanhamento de 3 a 6 meses, o cilostazol melhorou significativamente a distância inicial de claudicação e a máxima de caminhada. Estudos adicionais ainda demonstraram aumento significativo do índice T/B, bem como a percepção de melhora de seu estado funcional e da qualidade de vida em comparação com o placebo.<sup>15</sup> Outro estudo analisou 45 pacientes em uso regular de cilostazol para claudicação intermitente. Curiosamente, após interrupção do medicamento por 2 semanas, verificou-

-se um retrocesso, com diminuição significativa da distância de caminhada a pé.<sup>16</sup>

## 9 APLICABILIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES POR TÉCNICA ENDOVASCULAR OU ABERTA

Ainda são incertos os dados científicos disponíveis para pacientes que necessitaram de intervenções cirúrgicas para grandes limitações de caminhada ou por isquemia crítica. Alguns estudos, porém, mostraram a viabilidade de seu uso com efetividade após intervenção cirúrgica, quando comparado a placebo ou antiadesivos plaquetários rotineiramente usados. Em uma revisão sistemática e metanálise incluindo 3.136 pacientes com claudicação limitante e isquemia crítica, submetidos à revascularização por técnica endovascular ou aberta, com tempo médio de seguimento de 2 anos, houve favorecimento do cilostazol em relação à sobrevida livre de amputação, à taxa de salvamento de membros, à redução de reintervenção e à diminuição de reestenose.<sup>17</sup> Mesmo em pacientes com doença arterial obstrutiva de leve à moderada (classes 2 e 3 de Rutherford), a terapia com cilostazol esteve associada à maior perviedade primária e a um menor risco de amputação considerando uma revisão com 3.800 indivíduos tratados por revascularização através de técnica endovascular.<sup>18</sup>

## 10 SEGURANÇA

Relatamos que o cilostazol tem um perfil de efeito colateral relativamente seguro e nenhum resultado adverso importante foi descoberto em seu uso em pacientes com doença arterial obstrutiva avançada. Os efeitos colaterais, que incluem cefaleia, taquicardia e diarreia, foram descritos anteriormente em taxas baixas e raramente fatais.<sup>18,19</sup>

# CONCLUSÃO\*

O cilostazol é uma droga que merece mais atenção em relação ao seu benefício e à aplicabilidade na prática clínica do cirurgião vascular, sobretudo para o tratamento das doenças obstrutivas arteriais periféricas. Devemos conhecer a ciência de sua eventual utilidade na isquemia cerebral e na doença coronariana, possuindo propriedades farmacológicas diversas. É evidente que a doença aterosclerótica deve ser vista como um todo, levando-se em conta todos os seus fatores de risco já sabidamente conhecidos, pois o controle dos mesmos e as mudanças de hábitos impedem a sua progressão e conferem uma melhor qualidade de vida.

**Referências bibliográficas:** 1. Santos VP, Pozzan G, Castellí Júnior V, Caffaro RA. Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg: qual a diferença? *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200211. 2. Friedman SA. Common manifestations of degenerative arterial disease. *Med Clin North Am.* 1976;60(6):1079-92. 3. Gresle P, Momi S, Falcinelli E. Antiplatelet therapy: Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(4):634-46. 4. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JJ. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e89-e119S. 5. Iwamoto T, Kin K, Miyazaki K, Shin K, Takasaki M. Recovery of platelet function after withdrawal of Cilostazol administered orally for a long period. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(6):348-54. 6. de Oliveira Lopes R, Lima GF, Mendes ABA, Aufran LJ, de Assis Pereira NC, Brazão SC, et al. Cilostazol attenuates cardiac oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2022 Apr 6. doi: 10.1007/s00210-022-02233-3. Epub ahead of print. PMID: 35384464. 7. Hong S, Lee WJ, Park CY. Comparative Study of Ex Vivo Antiplatelet Activity of Aspirin and Cilostazol in Patients with Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(2):233-42. 8. Wan H, Huang T, Yang P, Wu T, Zhang H, Wu Q. Efficacy and Safety of Cilostazol for Atherosclerosis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;79(3):390. 9. Jung SJ, Kim BJ, Kim CK, Shim SR, Jung JM. Antiplatelet regimens after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and updated network meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2022;10(5):245. 10. Galyfos G, Kerasidis S, Kastrisios G, Giannakakis S, Sachmpazidis I, Anastasiadou C, et al. Conservative treatment of patients with thromboangiitis obliterans or cannabis-associated arteritis presenting with critical lower limb ischaemia. *Vasa.* 2017;46(6):471-5. 11. An Y, Zheng Z, Zhang X, Cho SB, Kim DY, Choi MJ, et al. Cilostazol inhibits the expression of hnRNP A2/B1 and cytokines in human dermal microvascular endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Nov-Dec;35 Suppl 108(6):60-6. 12. Waki D, Onishi A, Morinobu A. Large vessel vasculopathy in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):189. 13. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD003748. 14. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med.* 2000;109(7):523-30. 15. Chen JJ, Lee CH, Lin LY, Liu CS. Determinants of lower extremity amputation or revascularization procedure in patients with peripheral artery diseases: a population-based investigation. *Angiology.* 2011 May;62(4):306-9. 16. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg.* 2008;47(2):330-6. 17. Desai K, Han B, Kuziez L, Yan Y, Zayed MA. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization. *J Vasc Surg.* 2021 Feb;73(2):711-721.e3. 18. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Chichester (West Sussex): John Wiley & Sons Ltd; 2006. 19. Perez P, Esteban C, Sauquillo JC, Yeste M, Manzano L, Mujal A, et al. Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery diseases. *Thromb Res.* 2014;134(2):331-5.