Ações do cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase tipo III, no metabolismo lipídico do período pós-prandial, no perfil inflamatório e na atividade da óxido nítrico sintetase

Effects of cilostazol, a phosphodiesterase type III inhibitor, on postprandial lipemia, inflammatory biomarkers and nitric oxide synthase production metabolism

Marcelo Pereira da Rosa[1], Ricardo Schwendler[2], Rodrigo de Campos Lopes[2], Vera Lúcia Portal[3]

RESUMO

A aterosclerose é uma doença caracterizada por inflamação vascular, sendo a proteína C-reativa ultrassensível, a interleucina-6 e o óxido nítrico, alguns de seus marcadores, e cujas complicações incluem o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Uma das principais causas de aterosclerose é a dislipidemia. O cilostazol atua como vasodilatador, antiagregante de plaquetas e antitrombótico. Essa droga também promove a diminuição de triglicerídeos e o aumento de lipoproteínas de alta densidade em diabéticos e em doentes com doença arterial obstrutiva periférica, podendo interferir na aterosclerose. Baseados nesses dados, há a possibilidade de efeitos benéficos do cilostazol na lipemia pós-prandial, nos mediadores da inflamação e na função endotelial.

UNITERMOS: Aterosclerose, Dislipidemia, Inibidores de Fosfodiesterase.

ABSTRACT

Atherosclerosis is a disorder that is characterized by vascular inflammation, with ultra-sensitive C-reactive protein, interleukin-6 and nitric oxide being some of its biomarkers, and whose complications include acute myocardial infarction and stroke. One of the main causes of atherosclerosis is dyslipidemia. Cilostazol acts as a vasodilator, antiplatelet, and antithrombotic agent. It also promotes triglycerides decrease and high density lipoproteins increase in diabetics and in patients with obstructive peripheral arterial disease, potentially interfering with atherosclerosis. Based on these data, cilostazol may have beneficial effects on postprandial lipemia, inflammatory mediators, and endothelial function.

KEYWORDS: *Atherosclerosis, Dyslipidemia, Phosphodiesterase Inhibitors.*

INTRODUÇÃO

A aterosclerose pode ser definida como um processo sistêmico, dinâmico e com várias causas, envolvendo a interação do metabolismo lipídico, dos leucócitos mononucleares, das proteínas de coagulação, da citocina, da matriz extracelular e das forças hemodinâmicas (1, 2), resultando em complicações como a síndrome coronariana aguda – angina instável e infarto agudo do miocárdio (IAM) – e o acidente vascular cerebral (AVC) (3).

A aterosclerose coronariana é a primeira causa de doença cardíaca em nações industrializadas (4). Metade da morbi-mortalidade no mundo todo é relacionada às doenças cardiovasculares causadas pelas alterações na função vascular e na estrutura das grandes artérias (5). O tratamento farmacológico da aterosclerose pode diminuir a velocidade de progressão da doença e também causar sua involução em certos casos (6).

Dada essa importância, constitui-se em um dos maiores desafios médicos diminuir as complicações e melhorar a qualidade de vida nos portadores dessa afecção.

Sabe-se que os mediadores da inflamação estão presentes nas placas ateroscleróticas e contribuem para seu desenvolvimento. Estes podem ajudar a diminuir a mor-

[1] Especialista. Médico.
[2] Acadêmico.
[3] Doutor. Professor de Pós-Graduação.

21-414-Ações do Cilostazol um inibidor.pmd 427 14/12/2009, 10:55

bidade e a mortalidade pela facilitação na detecção precoce e na estratificação do risco em doenças vasculares inflamatórias, servindo como avaliação terapêutica para aterosclerose (7).

O principal, pelo seu valor preditivo na determinação de risco de doença arterial coronariana (DAC), é a proteína C-reativa ultrassensível (PCR-US) (8). Por outro lado, um dos mediadores da inflamação nos estágios precoces da aterogênese é a interleucina-6 (IL-6) (9), preditiva para instabilidade vascular recorrente e que inibe a lipase lipoproteica, estimulando a secreção de triglicerídeo (TG) hepático (10). Outro mediador endógeno, o óxido nítrico (ON) ou fator de relaxamento derivado do endotélio (11, 12), sintetizado em mamíferos pela enzima óxido nítrico sintetase, está relacionado com a homeostase do sistema vascular, resultando no relaxamento das células da musculatura lisa vascular, promovendo vasodilatação (13, 14), e cuja mensuração é essencial para o entendimento de sua função em diversos processos biológicos.

O IAM, por exemplo, provoca alterações no metabolismo dos lipídios e das lipoproteínas, período conhecido como reação de fase aguda, cujo retorno aos níveis basais geralmente ocorre após sessenta dias (15).

A dislipidemia, por sua vez, é um fator de risco modificável de aterosclerose (16), mas permanece a falta de agentes com potencial significativo para aumentar os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), sendo que nem todos os fármacos usados para o manejo lipídico têm o mesmo efeito em modificar parâmetros específicos (17). Embora as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) permaneçam como o principal alvo no tratamento da dislipidemia, o aumento da HDL-C e a redução dos TG têm-se mostrado de grande importância para a redução de risco cardiovascular (18), acentuadamente em pessoas com diabetes melito (DM) (19).

Além da importância da HDL-C e dos TGs de forma isolada, em jejum, recentes estudos têm evidenciado que a avaliação do metabolismo das lipoproteínas ricas em TG (quilomicra e lipoproteínas de densidade muito baixa – VLDL-C-), no período pós-prandial, é ainda mais adequada para verificar o risco de DAC ou outra doença aterosclerótica (20, 21).

Comumente, as fontes dietéticas de gordura excedem as necessidades diárias e os tecidos são mobilizados a acumular mais nutrientes do que o necessário. Zilversmit, em 1979, demonstrou que a aterogênese pode ocorrer no período pós-prandial (22). Outros estudos clínicos reforçaram essa ideia e sugeriram que a retirada ineficaz dos TGs no período pós-prandial pode promover aterosclerose (23). É importante entender que a resposta pós-prandial não somente representa o influxo de TG da dieta na circulação, mas também representa um período durante o qual a composição das lipoproteínas está significativamente alterada (24). A dimensão de lipoproteínas remodeladas que ocorre durante a lipemia no período pós-prandial é diretamente relacionada à duração e ao tamanho da trigliceridemia pós-prandial (25).

Além disso, a lipemia do período pós-prandial promove o catabolismo da HDL-C e a sua baixa concentração sanguínea está associada a um aumento de risco de DAC (26). A hipertrigliceridemia pós-prandial estimula a formação de LDLs pequenas e densas que são muito aterogênicas e aumentam o risco de DAC em quatro a seis vezes (27).

AÇÕES DO CILOSTAZOL

Entre as possibilidades terapêuticas, para interferir nesse processo, está o cilostazol, um agente antiagregante de plaquetas e antitrombótico (28, 29), com ação vasodilatadora (30).

Foi lançado no Japão e em outros países asiáticos em 1988 e aprovado em 1999 nos Estados Unidos da América para tratamento clínico da claudicação intermitente (CI) por doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), com resultados significativamente melhores em relação ao placebo por aumentar a distância caminhada sem dor e melhorar a qualidade de vida (31, 32). Além disso, é usado para prevenção secundária da reestenose após procedimento de revascularização (33, 34) e infarto cerebral (35), em que diminuiu em 41,7% o risco relativo de recorrência, em relação ao placebo, de AVC em dois anos de seguimento em 1.095 pacientes (36).

O cilostazol [6-[4-(1-cyclohexyl-5-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone], com peso molecular de 369,47, também conhecido como OPC-13013, um novo derivado quinolinone. Há três metabólitos ativos no plasma humano: OPC-13015, OPC-13213 e OPC-1321 (37).hexyl-5-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone].

Os mecanismos precisos de ação do cilostazol não estão completamente entendidos, mas o envolvimento na inibição potente e seletiva da fosfodiesterase tipo III A, subtipo cardiovascular da fosfodiesterase III, o torna peça-chave no metabolismo da adenosina cíclica –3',5'– monofosfato (AMPc), ocasionando seu aumento nas plaquetas, nas células endoteliais e musculares lisas (38), podendo ter ação preventiva no início e na progressão da aterosclerose. A fosfodiesterase tipo III é a enzima que no ciclo de degradação da adenosina-trifosfato impede a hidrólise catalítica do AMPc, permitindo seu acúmulo celular. Quando isso ocorre na célula muscular lisa da parede arterial, há diminuição do cálcio no seu interior, o que, em última análise, produz relaxamento celular e, consequentemente, vasodilatação. Quando acontece no interior da plaqueta, há inibição das enzimas fosfolipase A1 e ciclooxigenase, participantes da síntese do tromboxano A2 (elemento pró-agregante, o que resulta em antiagregação plaquetária).

Também diminuiu a IL-6 em pacientes submetidos à revascularização por DAOP (39) e demonstrou aumento do nível de ON em ratos (40, 41, 42) e em cultura de célu-

21-414-Ações do Cilostazol um inibidor.pmd 428 14/12/2009, 10:55

las (43, 44, 45, 46). Não foram encontrados relatos da ação do cilostazol sobre o nível de óxido nítrico em seres humanos.

Além disso, o cilostazol modula o perfil lipídico através de um mecanismo dependente da IL-6 (diminuiu TG em 29% e aumentou HDL-C em13%) (47). O cilostazol preveniu a apoptose induzida por lipoproteínas remanescentes em cultura de células (48). Diminuiu TG em 29% em ratas e 16% em ratos e aumentou HDL-C em 20% em ambos (49). Melhorou o nível de lipídios séricos num seguimento de três meses em vinte pacientes (diminuiu TG, lipoproteínas remanescentes e aumentou HDL-C) em pacientes com infarto cerebral na fase crônica (50). Em 189 indivíduos com DAOP e sem hiperlipidemia, na dose de 100 miligramas duas vezes ao dia, diminuiu TG em 15% e aumentou HDL-C em 9,5%, num estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com seguimento de doze semanas (51). Em outro estudo diminuiu a concentração de VLDL-C remanescente e de quilomicra em 20%, além de aumentar HDL-C e diminuir TG em 874 pacientes com DAOP, num estudo multicêntrico, randomizado, controlado por pentoxifilina e placebo com seguimento de seis meses (52). Em 112 pacientes com DM do tipo II ou com intolerância à glicose e hipertrigliceridemia, seguidos por doze semanas, também observou-se aumento de HDL-C, diminuição de TG e apolipoproteína B, sem afetar o controle glicêmico, num ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (53).

Noutra pesquisa, não controlada, verificou-se diminuição de TG e aumento de ácidos docosahexaenoicos em pacientes com DM do tipo II com DAOP, com seis meses de seguimento (54). Aumentou a HDL-C, melhorando a lipemia no período pós-prandial em diabéticos tipo II, num estudo também não controlado (55).

A dose padrão é 100 miligramas, duas vezes ao dia, e deverá ser usada trinta minutos antes ou duas horas após as refeições (56), ligando-se 95 a 98% às proteínas plasmáticas. A concentração plasmática é de 3,6 (1,8 a 4,8) micromolar.

É metabolizado via citocromo P 450, primariamente pela isoenzima CYP3A4 (57, 58) e excretado principalmente pelos rins, não devendo ser utilizado concomitantemente com cetoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, omeprazol, eritromicina, diltiazem e quinidina ou, ao menos, com redução da dosagem (59).

O efeito do tratamento é independente de gênero, de idade, de raça, de tabagismo, de DM, de uso de betabloqueadores ou de antagonistas do cálcio (60). O cilostazol demonstrou uso seguro em pacientes com IAM (apesar de aumentar a taxa cardíaca, o fluxo coronariano e a contratilidade) e resultados satisfatórios na prevenção de complicações trombóticas e reestenose quando usado na angioplastia transluminal percutânea coronária com *stent* (61, 62).

Não obstante, a coadministração de ácido acetilsalicílico (AAS) e cilostazol (63), ou AAS e clopidogrel (64) é segura e não altera o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem cefaleia, taquicardia, palpitação, fezes amolecidas e diarreia (65). Em dois estudos houve a necessidade de interrupção do uso de cilostazol, por cefaleia em 1,7%, em relação a 1,3% nos tratados com placebo (66, 67). Na insuficiência hepática, classes B e C de Child-Pugh, deverá ser usado com cautela (68). Contraindicado em qualquer grau de insuficiência cardíaca congestiva (69) e nos pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor de 40% (70).

Efeitos adversos relacionados ao cilostazol

a) Sintomas gerais: dor abdominal, dor nas costas, cefaleia, infecção, lesão acidental.
b) Sistema neurológico: vertigem, tontura.
c) Sistema gastrointestinal: diarreia, fezes amolecidas, náusea, flatulência, dispepsia.
d) Sistema respiratório: faringite, rinite, aumento da tosse, síndrome do resfriado, dispneia.
e) Sistema cardiovascular: palpitação, dor no peito, taquicardia, distúrbio vascular periférico.
f) Sistema musculoesquelético: mialgia, dor lombar.
g) Aspectos nutricionais e metabólicos: edema periférico.
h) Reações de hipersensibilidade: fraqueza.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência significativa de dislipidemia em nosso meio e suas repercussões na saúde global do indivíduo motivaram esta pesquisa, no intuito de verificar quais modificações o cilostazol pode promover sobre a lipemia no período pós-prandial, nos mediadores da inflamação e na função endotelial, sintetisados no processo aterosclerótico, sempre observada a segurança dessa droga pelo embasamento na literatura.

Esta droga também promove a diminuição de triglicerídeos e o aumento de lipoproteínas de alta densidade em diabéticos e em doentes com doença arterial obstrutiva periférica, podendo interferir beneficamente na aterosclerose.

Estudos futuros, essencialmente ensaios clínicos randomizados de fase avançada, são necessários para corroborar essas ações.

NOTA: Trabalho realizado no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Unidade de Pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-126.

21-414-Ações do Cilostazol um inibidor.pmd 429 14/12/2009, 10:55

2. Libby P. Changing concepts on atherogenesis. J Intern Med 2000; 247:349-358.
3. Paoletti R, Gotto AM Jr, Dphil DPH. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. Circulation 2004; 109:20-26.
4. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. Lancet 1997; 349:1436-1442.
5. Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. Curr Opin Genet Dev 2004; 14:1-9.
6. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407:233-241.
7. Maksimowicz-Mckinnon K, Bhatt DL, Calabrese LH. Recent advances in vascular inflammation: C-reactive protein and other inflammatory biomarkers. Curr Opin Rheumatol 2003; 16:18-24.
8. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am J Med 2004; 116:9-16.
9. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000; 101:1767-1772.
10. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. Annu Rev Immunol 1990; 8:253-278.
11. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-526.
12. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:9265-9269.
13. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. N Engl J Med 1995; 333:251-253.
14. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004; 109:27-32.
15. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. J Am Coll Cardiol 1993; 22:933-940.
16. LaRosa JC, Gotto AM Jr. Past, present, and future standards for management of dyslipidemia. Am J Med 2004; 116:3-8.
17. Brousseau ME, Schaefer EJ. New developments in the prevention of atherosclerosis in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. Curr Atheroscler Rep 2001; 3:365-372.
18. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3:213-219.
19. Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. Diab Res Clin Prac 1996;33:1-14.
20. Karpe F. Posprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. J Intern Med 1999; 246:341-355.
21. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. Arch Intern Med 2003; 163:1077-1083.
22. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation 1979; 60:473-483.
23. Karpe F, Faire U, Mercuri M, Bond MG, Hellénius ML, Hamsten A. Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. Atherosclerosis 1998; 141:307-314.
24. Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. J Cardiovasc Risk 2000; 7:317-324.
25. Cohn JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. Can J Cardiol 1998; 14:18-27.
26. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM Jr. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80:1449-1453.
27. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis 1994; 106:241-253.
28. Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. Arzneim-Forsch / Drug Res 1985; 35:1144-1149.
29. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008:133;815-843.
30. Yasuda K, Sakuma M, Tanabe T. Hemodynamic effect of cilostazol on increasing peripheral blood flow in arteriosclerosis obliterans. Arzneim-Forsch / Drug Res 1985; 35:1198-1200.
31. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. Am J Cardiol 2002; 90:1314-1319.
32. Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckmann J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 2002; 50:1939-1946.
33. Schainfeld RM. Potential emerging therapeutic strategies to prevent restenosis in the peripheral vasculature. Cathet Cardiovasc Intervent 2002; 56:421-431.
34. Douglas Jr JS, Holmes DR, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZMB, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. Circulation 2005; 112:2826-2832.
35. Yuzawa I, Yamada M, Fujii K. An oral administration of cilostazol before focal ischemia reduces the infarct volume with delayed cerebral blood flow increase in rats. J Stroke Cerebrovasc Dis 2008: 17;281-286.
36. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2000; 9:147-157.
37. Bramer SL, Tata PN, Vengurlekar SS, Brisson JH. Method for the quantitative analysis of cilostazol and its metabolites in human plasma in human plasma using LC/MS/MS. J Pharm Biomed Anal 2001; 26:637-650.
38. Schrör K. The pharmacology of cilostazol. Diabetes Obes Metab 2002; 4:14-19.
39. Nomura S, Imamura A, Okuno M, Kamiyama Y, Fujimura Y, Ikeda Y, et al. Platelet-derived microparticles in patients with arteriosclerosis obliterans enhancement of high shear-induced microparticle generation by cytocines. Thromb Res 2000; 98:257-268.
40. Nakamura T, Houchi H, Minami A, Sakamoto S, Tsuchiya K, Niwa Y, et al. Endothelium-dependent relaxation by cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on rat thoracic aorta. Life Sci 2001; 69:1709-1715.
41. Ikeda U, Ikeda M, Kano S, Kanbe T, Shimada K. Effect of cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, on nitric oxide production by vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol 1996; 314:197-202.
42. Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt 1 in human endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008:28;1634-1639.
43. Hirose T, Kurebayashi S, Kasayama S. Antiplatelet agent cilostazol potentiates adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells. Atherosclerosis 2001; 158:19-22.
44. Inada H, Shindo H, Tawada M, Onaya T. Cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, stimulates nitric oxide production and sodium potassium adenosine triphosphatase activity in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. Life Sci 1999; 65:1413-1422.
45. Ito C, Kusano E, Akimoto T, Takeda S, Sasaki N, Umino T, et al. Cilostazol enhances IL-1B-induced NO production and apoptosis

21-414-Ações do Cilostazol um inibidor.pmd 430 14/12/2009, 10:55

in rat vascular smooth muscle via PKA-dependent pathway. Cell Signal 2002; 14:625-632.
46. Omi H, Okayama N, Shimizu M, Fukutomi T, Nakamura A, Imaeda K, et al. Cilostazol inhibits high glucose-mediated endothelial-neutrophil adhesion by decreasing adhesion molecule expression via NO production. Microvasc Res 2004; 68:119-125.
47. Lee T, Su S, Hwang J, Tseng C, Chen M, Lee Y, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. Atherosclerosis 2001; 158:471-476.
48. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. Circulation 2004; 109:1022-1028.
49. Tani T, Uehara K, Sudo T, Marukawa K, Yasuda Y, Kimura Y. Cilostazol, a selective type III phosphodiesterase inhibitor, decreases triglyceride and increases HDL cholesterol levels by increasing lipoprotein lipase activity in rats. Atherosclerosis 2000; 152:299-305.
50. Mochizuki Y, Oishi M, Mizutani T. Effects of cilostazol on cerebral blood flow, P300, and serum lipid levels in the chronic stage of cerebral infartion. J Stroke Cerebrovasc Dis 2001; 10:63-69.
51. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:1942-1947.
52. Wang T, Elam MB, Forbes WP, Zhong J, Nakajima K. Reduction of remnant lipoprotein cholesterol concentrations by cilostazol in patients with intermittent claudication. Atherosclerosis 2003; 171:337-342.
53. Toyota T, Oikawa S, Abe R, Sano R, Suzuki N, Hisamichi S, et al. Effect of cilostazol on lipid, uric acid and glucose metabolism in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Invest 2001; 21:325-335.
54. Nakamura N, Hamazaki T, Johkaji H, Minami S, Yamazaki K, Satoh A, et al. Effects of cilostazol on serum lipid concentrations and plasma fatty acid composition in type 2 diabetic patients with peripheral vascular disease. Clin Exp Med 2003; 2:180-184.
55. Ikewaki K, Mochizuki K, Iwasaki M, Nishide R, Mochizuki S, Tada N. Cilostazol, a potent phosphodiesterase type III inhibitor, selectively increases antiatherogenic high-density lipoprotein subclass LpA-I and improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2002; 51:1348-1354.
56. Klugherz B, Mohler ER III. Current and emerging therapies for lower extremity peripheral arterial disease. ACC Curr J Rev 2000:37-39.
57. Abbas R, Chow CP, Browder NJ, Thacker D, Bramer SL, Fu CJ, et al. In vitro metabolism and interaction of cilostazol with human hepatic cytochrome P450 isoforms. Hum Exp Toxicol 2000; 19:178-184.
58. Suri A, Forbes WP, Bramer SL. Effects of CYP3A inhibition on the metabolism of cilostazol. Clin Pharmacokinet 1999; 37:61-68.
59. Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. Am J Cardiol 2001; 87:28-33.
60. Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. Am J Cardiol 2001; 87:19-27.
61. Kamishirado H, Inoue T, Mizoguchi K, Uchida T, Nakata T, Sakuma M, et al. Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis. Am Heart J 2002; 144:303-308.
62. Tsuchikane E, Kobayashi T, Takeda Y, Otsuji S, Sakurai M, Awata N, et al. Debulking and stenting versus debulking only of coronary artery disease in patients treated with cilostazol (final results of ESPRIT). Am J Cardiol 2002; 90:573-578.
63. Mallikaarjun S, Forbes WP, Bramer SL. Interaction potential and tolerability of the coadministration of cilostazol and aspirin. Clin Pharmacokinet 1999; 37:87-93.
64. Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. J Vasc Surg 2003; 38:710-713.
65. Sorkin EM, Markham A. Cilostazol. Drugs Aging 1999; 14:63-71.
66. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, Forbes WP. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. J Vasc Surg 1998; 27:267-274.
67. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, Forbes WP. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. Arch Intern Med 1999; 159:2041-2050.
68. Bramer SL, Forbes WP. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of a single dose of cilostazol. Clin Pharmacokinet 1999; 37:25-32.
69. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. Am J Med 2002; 112:49-57.
70. Mukherjee D, Yadav JS. Update on peripheral vascular diseases: from smoking cessation to stenting. Cleve Clin J Med 2001; 68:723-733.

✉ Endereço para correspondência:
Marcelo Pereira da Rosa
Av. Princesa Isabel, 370 – Santana
90620-001 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3230-3757
marcelodarosa@terra.com.br

Recebido: 4/6/2009 – Aprovado: 22/6/2009

21-414-Ações do Cilostazol um inibidor.pmd 431 14/12/2009, 10:55