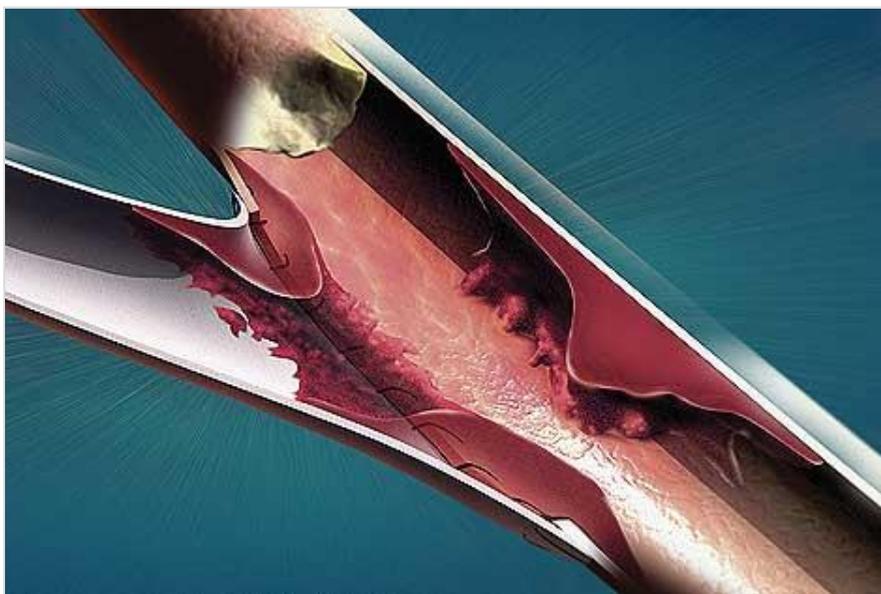


Disponibilizado por:



# Cilostazol & Reestenose Angiográfica

Cilostazol se mostra adjunto eficaz na redução da taxa de reestenose angiográfica pós terapia endovascular de lesão femoropoplíteia<sup>1</sup>.



Estudos do tipo meta-análise demonstram o benefício da terapia tripla (que inclui o cilostazol) em relação à terapia antiagregante plaquetária convencional<sup>2,3</sup>.

Também em pacientes dialisados, o uso do cilostazol duas vezes ao dia tem benefícios na redução da taxa de revascularização vs. controle<sup>4</sup>.

## Estudo avalia o efeito do cilostazol na taxa de reestenose angiográfica posterior às lesões femoropoplíteas em doze meses de tratamento<sup>1</sup>.

Lesões femoropoplíteas são encontradas em 60 a 70% das pessoas com doença arterial periférica sintomática. Por sua vez, a reestenose ocorre em 40 a 60% dos pacientes com doença femoropoplíteas doze meses após serem submetidos à angioplastia percutânea com balão, que tem sido padrão ouro no procedimento de revascularização endovascular.

Neste estudo, 200 pacientes com lesões femoropoplíteas tratados em centros cardiovasculares foram aleatoriamente divididos para receber o seguinte protocolo de tratamento:

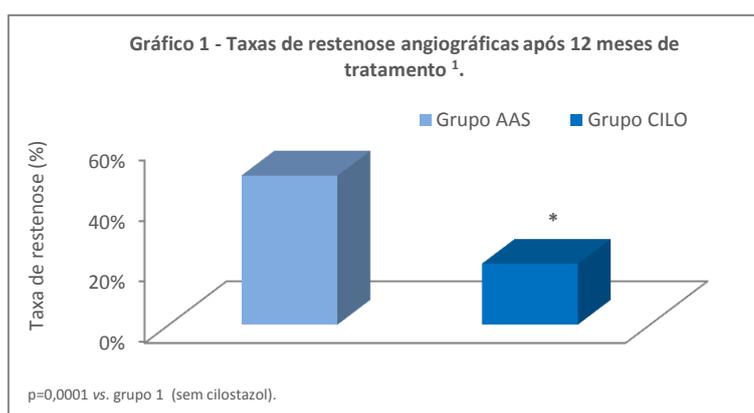
Grupo AAS (n=100)  
Ácido acetilsalicílico (100mg/dia)

Grupo CILO (n=100)  
Ácido acetilsalicílico (100mg/dia) + Cilostazol (200mg /dia)

O desfecho primário era a taxa de reestenose angiográfica depois de 12 meses. Os desfechos secundários foram taxa de reestenose e ultrassom duplex, taxa de eventos cardíacos severos, e sobrevivência independente da lesão. Os pesquisadores avaliaram os desfechos de maneira cega. O comprimento médio da lesão era de  $128 \pm 56$ mm, e o diâmetro do vaso referência no segmento tratado foi de  $5,4 \pm 1,4$ mm. Durante o período de acompanhamento que foi de 12 meses, 11 pacientes morreram e as informações angiográficas estavam disponíveis para apenas 152 pacientes.

### Resultados:

- A frequência de uso de *stent* foi semelhante em ambos os grupos (88% do grupo cilostazol vs. 90% do grupo AAS) ( $p=0,82$ );
- A taxa de reestenose angiográfica no mês 12 foi significativamente menor no grupo 2, sendo de apenas 20% (15/75) no grupo CILO *versus* 49% (38/77) no outro grupo na análise intenção de tratar;
- O grupo cilostazol também teve taxa de sobrevivência em 12 meses maior do que o grupo tratado apenas com ácido acetilsalicílico (83% *versus* 71%;  $p=0,02$ );
- A taxa de eventos cardiovasculares, porém, não tiveram diferenças significativas entre ambos os grupos;
- Outros resultados interessantes:
  - Grau da estenose no mês 12 (%): grupo AAS:  $52 \pm 22$  *versus* grupo CILO:  $39 \pm 23$  ( $p=0,0006$ );
  - Oclusão dentro de 12 meses (%): grupo CILO: 4 e grupo AAS: 9;
  - Diâmetro mínimo do lúmen em 12 meses (mm):  $3,1 \pm 1,5$  no grupo CILO e  $2,2 \pm 1,1$  e no grupo AAS;
  - Número de amputações em 12 meses (%): (0 no grupo CILO e 2 no grupo AAS);
  - Perda tardia de lúmen de vaso (mm):  $1,1 \pm 0,6$  no grupo CILO e  $1,4 \pm 0,7$  no grupo AAS.



**A utilização de cilostazol adicionado ao ácido acetilsalicílico é eficaz na redução da taxa de reestenose após angioplastia transluminal em 12 meses de tratamento, quando comparado à terapia apenas com ácido acetilsalicílico<sup>1</sup>.**



## Meta-análise compara o efeito da adição de cilostazol à terapia antiplaquetária convencional para redução e de eventos cardíacos e reestenose após implantação de *stent* farmacológico<sup>2</sup>.

A análise foi realizada a fim de comparar o risco de eventos cardíacos e reestenose entre as terapias abaixo citadas. Os tratamentos foram avaliados em pacientes depois da implantação de *stent* farmacológicos.

**TERAPIA TRIPLA (TT)**  
AAS + Clopidogrel + Cilostazol

**TERAPIA DUPLA CONVENCIONAL**  
AAS + Clopidogrel

A pesquisa dos estudos clínicos foi realizada nas bases de dados PubMed, Medline, Embase e Centro Cochrane. Após exclusão de duplicações e estudos que não preenchiam os critérios, cinco estudos clínicos foram incluídos na meta-análise.

### Resultados:

- A terapia tripla estava associada a redução de 26% de eventos cardíacos severos;
- Também, esta terapia estava associada a uma redução de 40% na revascularização do vaso alvo, e 44% de redução da revascularização da região alvo;
- Em relação à reestenose, foi observada uma redução de 47% da reestenose intra segmento e 44% na reestenose intra *stent*;
- Com relação ao perfil de segurança, não foram observadas diferenças significativas no que se refere ao risco de trombose de *stent* ou risco de sangramento entre os dois grupos, enquanto que o risco de efeitos gastrointestinais foi considerado maior no grupo da terapia tripla.



**A adição de cilostazol à terapia antiagregante plaquetária convencional reduz a incidência de eventos cardíacos severos, reduz a revascularização no vaso alvo e revascularização na região alvo após a implantação de *stent* farmacológico. Também, reduz o risco de reestenose e perda tardia nestes pacientes<sup>2</sup>.**

Outra meta-análise, com cerca de 7670 pacientes com doença arterial coronariana também concluiu que pacientes em tripla terapia (cilostazol, clopidogrel e AAS) tiveram redução significativa da taxa de reestenose, assim como a taxa de eventos cardiovasculares severos e revascularização, sem diferenças em termos de mortalidade entre os grupos<sup>3</sup>.

### Proposta Terapêutica Baseada em Evidências Científicas

#### CÁPSULAS DE CILOSTAZOL

Cilostazol	100mg
Excipiente cápsula qsp	Uma unidade

Ingerir duas cápsulas ao dia. Sempre meia hora antes ou 2 horas após o jantar e café da manhã (longe da refeição).



#### CLOPIDOGREL EM CÁPSULAS

Clopidogrel	75mg
Excipiente cápsula qsp	Uma unidade

Ingerir uma cápsula ao dia.

#### CÁPSULAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Ácido acetilsalicílico	100mg
Excipiente cápsula qsp	Uma unidade

Ingerir uma cápsula após o almoço.



## Estudo avalia o efeito do cilostazol duas vezes ao dia na obstrução do vaso em longo prazo após angioplastia percutânea transluminal em pacientes com doença femoropoplíteia sob hemodiálise<sup>4</sup>.

A angioplastia transluminal percutânea (ATP) de lesões femoropoplíteas de artérias periféricas tem sido realizada também em pacientes hemodialisados. O cilostazol, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 3, tem sido indicado para diminuição da taxa de revascularização depois do procedimento na população em geral. O estudo avalia o emprego deste medicamento nesta população de pacientes dialisados.

Neste estudo retrospectivo, os dados de 358 lesões consecutivas de 174 pacientes (103 homens e 71 mulheres) com média de idade de 66 anos e submetidos à hemodiálise, foram incluídos no estudo. Para análise os pacientes foram divididos em dois grupos conforme medicação abaixo selecionada:

**Grupo A**  
Cilostazol 100mg duas vezes/dia

**Grupo B**  
Sem tratamento

Foi realizada a revisão retrospectiva do histórico médico dos pacientes. O tempo médio de acompanhamento foi de  $\leq 6$  anos, e foi considerado critério de inclusão o diâmetro final de estenose menor de 30% sem dissecação angiográfica arterial e pacientes sem complicações hospitalares.

### Resultados:

- Em seis anos, a taxa de ocorrência de reestenose (>50%) do diâmetro do vaso foi significativamente menor no grupo A (cilostazol) em relação ao grupo controle (59,5% vs. 50,6%, com  $p=0,005$ ) respectivamente;
- Também, a taxa de não-eventos de revascularização na região alvo e amputação de membros foram significativamente menores no grupo A que no grupo controle (65,6% vs. 50,4% e 88,5% vs. 79,6% respectivamente);
- Na indicação de angioplastia transluminal percutânea, a claudicação intermitente foi semelhante entre os grupos (57,4% grupo A vs. 55,8% grupo B), enquanto a isquemia crítica de membros foi menor no grupo A (19,6% vs. 29,2% grupo B);
- Na análise de propensão pareada, utilização do cilostazol, idade e isquemia crítica de membros foram considerados preditores independentes de reestenose.



**A utilização de cilostazol permite maior taxa de permeabilidade cumulativa do vaso após angioplastia transluminal percutânea em relação ao grupo controle. Este estudo comprova mais este benefício do cilostazol também em pacientes hemodialisados<sup>4</sup>.**

### Proposta Terapêutica Baseada em Evidências Científicas

#### CÁPSULAS DE CILOSTAZOL<sup>4</sup>

Cilostazol	100mg
Excipiente cápsula qsp	Uma unidade

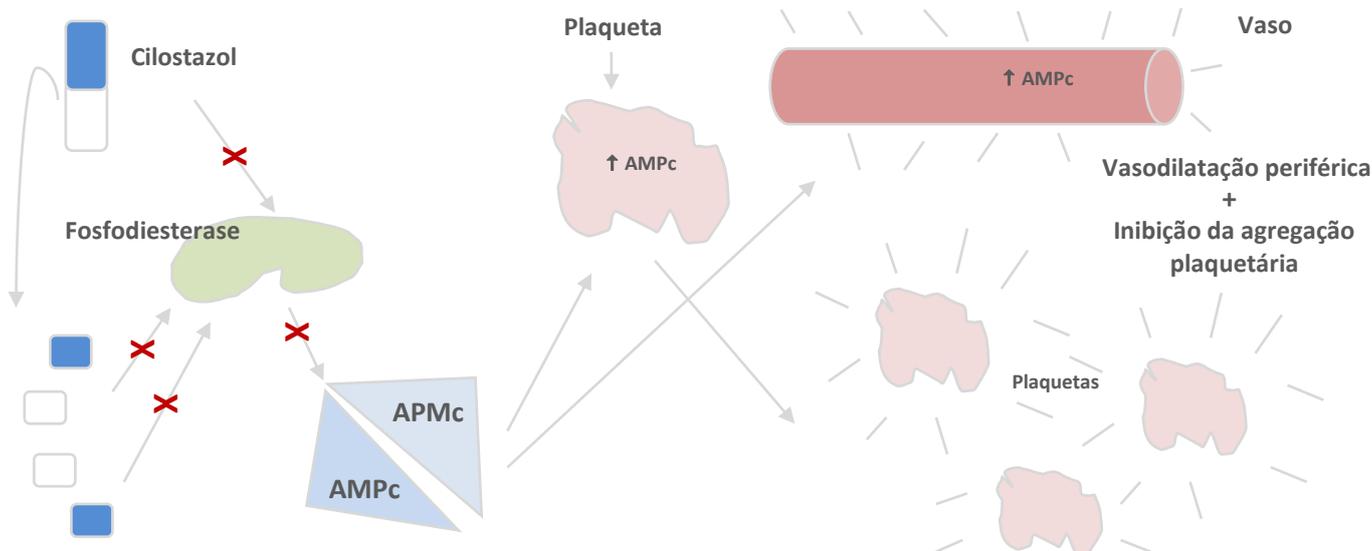
Ingerir duas cápsulas ao dia. Sempre meia hora antes ou 2 horas após o jantar e café da manhã (longe da refeição).



## Cilostazol

O cilostazol e seus metabólitos ativos inibem a atividade da fosfodiesterase e suprimem a degradação do AMP cíclico resultando em aumento deste nas plaquetas e nos vasos sanguíneos. Isto inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por diversos estímulos. Ainda, o cilostazol produz vasodilatação não homogênea, com dilatação maior em leitos femorais que em outros sítios (carótida e artérias mesentéricas por exemplo)<sup>5</sup>.

## Mecanismo de ação proposto



## Destques desta edição



- ✓ Utilização de cilostazol + ácido acetil salicílico se mostra eficaz na redução da taxa de reestenose em um período de 12 meses de tratamento<sup>1</sup>.



- ✓ Duas meta-análises concluem que a utilização de tripla terapia com ácido acetil salicílico + clopidogrel + cilostazol é mais efetiva na prevenção da reestenose que o não uso do cilostazol<sup>2,3</sup>.



- ✓ Também em pacientes hemodialisados, o cilostazol apresenta benefícios na administração pós angiografia transluminal para redução da taxa de revascularização em longo prazo<sup>4</sup>.

## Dose proposta

**Cilostazol 100mg duas vezes ao dia meia hora antes da refeição ou duas horas após a mesma<sup>1,4</sup>.**

Considerações farmacêuticas<sup>6</sup>

**Contraindicações:** Insuficiência cardíaca de qualquer tipo devido à possibilidade de redução na sobrevivência.

**Precauções:** riscos não mensuráveis em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência hepática grave ou moderada, ou na utilização em longo prazo.

**Efeitos adversos:** Dor de cabeça, palpitação, taquicardia, fezes anormais, diarreia, edema periférico, infecção e tontura.

## Notas de edição

Pesquisado em Setembro de 2013.

## Literatura Consultada

1. Lida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, Kawasaki D, Zen K, Urasawa K, Shintani Y, Miyamoto A, Hirano K, Miyashita Y, Tsuchiya T, Shinozaki N, Nakamura M, Isshiki T, Hamasaki T, Nanto S; STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2307-15.
2. Chen Z, Qian J, Chen Y, Ma J, Ge J. Addition of cilostazol to conventional dual antiplatelet therapy reduces the risk of cardiac events and restenosis after drug-eluting stent implantation: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2013 May;53(5):532-9.
3. Zhou, H., Feng, X., Zhang, H., Xu, F., & Zhu, J. Triple versus dual antiplatelet therapy for coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 6(4), 1034-1040, 2013.
4. Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Tanaka M, Kamoi D, Kawamura Y, Yamada S, Hayashi M, Yasuda Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: a retrospective chart review in Japanese patients. *Clin Ther*. 2010 Jan;32(1):24-33.
5. Cilostazol - Micromedex®. Truven Health Analytics Inc. Micromedex Healthcare Series. Ann Arbor, MI, USA 2013.
6. LaGow B. PDR Concise Drug Guide for Pharmacists. First Edition Canada: Thomson Ed. 2007.

