

# LITERATURA

## CILOSTAZOL

**Uso:** Interno

**CAS:** 73963-72-1

**Fator de Correção:** Não se aplica

**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

**Fator de Equivalência:** Não se aplica

**PM:** 369.46 g/mol

O **Cilostazol** é um inibidor seletivo da fosfodiesterase III, com ação antiplaquetária e vasodilatadora.

### Recomendação de uso

A dose recomendada de **cilostazol** para tratar os sintomas da claudicação intermitente é de 100mg, duas vezes ao dia (30 minutos antes ou duas horas após as refeições). A resposta terapêutica pode ocorrer em duas a quatro semanas, em alguns casos pode requerer doze semanas. Quando houver coadministração de um inibidor do citocromo CYP3A4 (ex: cetoconazol, itraconazol, eritromicina e diltiazem) ou do CYP2C19 (ex: omeprazol), a dose deverá ser reduzida pela metade (50mg, duas vezes ao dia).

### Indicações

O **Cilostazol** está indicado para tratar doença vascular periférica, redução do sintoma da claudicação intermitente \* e prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral.

Atua tratando os problemas de circulação nos quais ocorre diminuição do fluxo de sangue para os músculos da perna, auxiliando as caminhadas de maiores distâncias com menos dor.

\*Claudicação intermitente é a sensação de câibra ou dores musculares nas pernas, que se tornam presentes durante caminhada ou exercícios físicos e ocorre como suprimento de oxigênio diminuído.

### Precauções

Uso concomitante com inibidores do citocromo CYP3A4 como diltiazem, cetoconazol, itraconazol e eritromicina e do CYP2C19 como omeprazol.

### Contra-indicações

Muitos dos inibidores da fosfodiesterase III estão relacionados com diminuição na sobrevivência, quando comparados ao placebo, em pacientes com insuficiência cardíaca de classes III e IV, por isso, o cilostazol está contraindicado em pacientes com qualquer grau de insuficiência cardíaca, predisposição a sangramentos (ex: úlcera péptica ativa, AVC hemorrágico nos 6 meses anteriores, cirurgia nos 3 meses anteriores, retinopatia diabética proliferativa, hipertensão não controlada), história de taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e fibrilação ventricular ectópica multifocal, prolongamento do intervalo QT, disfunção hepática moderada ou grave, disfunção renal, gravidez e lactação. Também está contra-indicado nos pacientes com hipersensibilidade ao cilostazol ou a qualquer dos excipientes do produto.

# LITERATURA

## Reações adversas

Oito ensaios clínicos controlados com placebo envolveram 2274 pacientes. Destes, 303 receberam 100 mg/dia de **Cilostazol**, 998 receberam 200mg/dia e 973 receberam placebo. A duração do tratamento teve mediana de 127 dias para os grupos do **Cilostazol** e 134 dias para o grupo placebo. A maior causa de interrupção do tratamento com o **Cilostazol** (200mg/dia) foi cefaleia, com incidência de 3,5% contra 0,3%, no placebo, respectivamente. Outras causas frequentes de interrupção foram palpitação e diarreia, com incidência de 1,1% para ambas as doses de **Cilostazol** versus 0,1% para o placebo. Os eventos adversos mais relatados para o **Cilostazol** 200mg/dia foram: cefaleia (34%); diarreia (19%); anormalidade fecal (15%); tontura (10%); faringite (10%); palpitação (10%); edema periférico (7%); dor abdominal (5%); taquicardia (4%); flatulência (3%); e mialgia (3%).

Entre outros eventos adversos relatados estão: vômito, dor abdominal, angina, arritmia, dor torácica, erupção cutânea entre outros.

## Gravidez e lactação

Não se dispõe de estudos devidamente controlados para avaliar a segurança do cilostazol em mulheres grávidas.

## Interações medicamentosas

Pode ocorrer elevação nas concentrações plasmáticas do **Cilostazol** e seu principal metabólito ativo, respectivamente, pelo efeito inibitório de alguns fármacos sobre o citocromo CYP3A4 (ex: antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, diltiazem e antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina) e o CYP2C19 (ex: omeprazol). Essas interações podem potencializar seus efeitos terapêuticos e tóxicos. Quando tais associações forem inevitáveis, a dose de **Cilostazol** deve ser reduzida pela metade (de 200 para 100mg/dia). Embora não haja boas evidências de interações relevantes com os anticoagulantes, seu uso concomitante deve ser cuidadoso. A absorção do **Cilostazol** é aumentada com alimentos ricos em gordura, podendo aumentar a concentração plasmática máxima, em cerca de 90%, e a área sob a curva (AUC), em cerca de 25%. Por isso, recomenda-se sua administração ao menos 30 minutos antes ou duas horas após as refeições, minimizando os riscos dose-dependentes.

## Mecanismo de ação

O **Cilostazol** e seus metabólitos ativos inibem a atividade da fosfodiesterase e suprimem a degradação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), resultando em um aumento de AMPC nas plaquetas e vasos sanguíneos. Também inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP), colágeno, ácido araquidônico, epinefrina, tromboxano A2, fator de ativação plaquetário e o estresse associado à deformação da plaqueta (shear stress). O **cilostazol** apresenta efeito antiplaquetário superior ao ácido acetilsalicílico e ticlopidina. Outras propriedades do **cilostazol** incluem vasodilatação, broncodilatação e diminuição da concentração plasmática de trombomodulina em diabéticos.

# LITERATURA

## Farmacocinética

A biodisponibilidade relativa do **cilostazol**, após administração oral do comprimido, é de 87 a 100%, respectivamente, quando comparado a uma solução etanólica e suspensão oral; sua biodisponibilidade absoluta não é conhecida; sua absorção é aumentada pela associação com alimentos gordurosos. O início de ação é observado 2 a 4 semanas após o início do tratamento. Entre 95 e 98% do **cilostazol** se liga a proteínas plasmáticas (predominantemente a albumina). O **cilostazol** sofre biotransformação hepática extensiva, pelas enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4 e, em menor extensão, CYP2C19. Os principais metabólitos produzidos são o 3,4-diidro-cilostazol e 4.-trans-hidroxi-cilostazol, ambos ativos. Setenta e quatro por cento do **cilostazol** é excretado na urina, somente nas formas biotransformadas. Cerca de 20% são excretados pelas fezes. Devido à sua forte ligação proteica, o **cilostazol** não é removido por hemodiálise ou diálise peritoneal. A meia-vida de eliminação é de 11 a 13 horas.

## Indicação de excipiente

Amido, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício.

## Referências Bibliográficas

1. Pharmacia Brasileira. Evidencia Farmacoterapêutica: Cilostazol - Julho/Agosto 2004.
2. Arq. Bras. Cardiol. Rosa e cols. Cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III: Perspectivas futuras na aterosclerose. 2006; 87 : e222-e226.
3. [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25787-2-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25787-2-0].PDF) (consultado em 17/09/2012).

*Elaborado por: 17/09/2012 APF  
Última atualização: 17/09/2012 APF  
03/11/2015 AM*