

# Evidência Farmacoterapêutica

Informação independente para o uso racional de medicamentos

Ano II Nº 02 - 2004

## Cilostazol



**Melhora terapêutica de interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

**Evidências clínicas:** A claudicação intermitente (CI) é um quadro sintomático caracterizado por dor e fraqueza nas pernas, após caminhada, que regride com breve repouso. A prevalência da CI é de cerca de 3% em pessoas com menos de 60 anos e mais de 20% em pessoas com mais de 75 anos.<sup>14</sup> É considerada como o segundo estágio clínico da aterosclerose dos membros inferiores: I. insuficiência arterial assintomática; II. claudicação intermitente; III. dor no repouso; e IV. ulceração e gangrena.<sup>10,11</sup> Sua manifestação é indicador de um processo aterosclerótico difuso e, portanto, relaciona-se com o risco de morbidade e mortalidade por causas vasculares cardíacas e cerebrais.<sup>11,12,14</sup> Nos pacientes que não apresentam regressão espontânea ou estabilização dos sintomas, a gravidade da CI aumenta lentamente; estima-se que 25% das pessoas acometidas apresentam piora do quadro e 5% sofrem amputação dentro de 5 anos.<sup>12,14</sup> Os objetivos do tratamento são: 1) melhorar a capacidade funcional (aumento da distância caminhada); 2) inibir a progressão local das lesões ateroscleróticas; e 3) reduzir a morbidade e mortalidade cardíaca e cerebrovascular.<sup>11,12</sup> O tratamento padrão pode melhorar significativamente os sintomas da CI e baseia-se na modificação dos fatores de risco da aterosclerose, atividade física regular e intervenção farmacológica.<sup>11,26</sup> O uso de agentes antiplaquetários e anticoagulantes altera o curso natural da doença.<sup>11,24</sup> Há evidências, estatística e clinicamente significativas, com base em ensaios clínicos randomizados do cilostazol *versus* pentoxifilina ou placebo, de que o uso do cilostazol se associa a aumento na distância caminhada em pacientes com CI.<sup>13,15-23</sup> Contudo, os estudos apresentam deficiências metodológicas que dificultam a interpretação (resultados em média aritmética). Além disso, todos os ensaios clínicos tiveram significativa taxa de abandono após a randomização (até 28,9%) e nenhum dos estudos avaliou o cilostazol por mais de 24 semanas.<sup>14</sup> Em estudo multicêntrico envolvendo 699 pacientes com CI, Dawson DL et al. (2000) compararam o cilostazol (200 mg/dia) com pentoxifilina (1.200 mg/dia) e placebo; para o desfecho “*aumento acima de 50% na distância máxima caminhada*”, o cilostazol apresentou maior eficácia em relação a pentoxifilina (\*NNT = 7,8; \*\*\*RR = 0,83; \*\*IC95%: 0,73-0,94; p = 0,003) e ao placebo (NNT = 8,1; RR = 0,84; IC95%: 0,74-0,95; p = 0,005).<sup>21</sup> Embora o cilostazol pareça promissor, o equilíbrio exato de seus benefícios e riscos no uso prolongado ainda não foi avaliado. Até o momento, não está claro se o cilostazol deve ser considerado para todos os pacientes com CI ou se deve ser reservado àqueles que permanecem com sintomas clinicamente importantes após o cumprimento de tratamento padrão por 3 a 6 meses.<sup>14</sup>

\*NNT = Número Necessário para Tratar

\*\*IC = Intervalo de Confiança

\*\*\*RR = Risco Relativo

**Classificação ATC:** Anticoagulante, inibidor da agregação plaquetária.<sup>1</sup>

**Registro no Brasil:** Cebralat® (Libbs Farmacêutica Ltda); comprimidos de 50 e 100 mg, embalagens com 30 e 60.<sup>2</sup>

**Registro em outros países:** Aggravan® (Indonésia), Pletaal® (Argentina, China, Indonésia, Japão, Tailândia), Pletal® (Grã-Bretanha, EUA), Trastocir® (Argentina).<sup>1,3,4,27</sup>

**Descrição:** O cilostazol é um inibidor seletivo da fosfodiesterase III, com ação antiplaquetária e vasodilatadora.<sup>1,3,4,27</sup>

**Indicações:** O cilostazol está indicado como tratamento sintomático da claudicação intermitente, para promover um aumento na distância máxima de deambulação,<sup>3,4,5,6,27</sup> em pacientes sem dor no repouso e sem necrose tissular periférica.<sup>7</sup>

**Precauções:** Uso concomitante com inibidores do citocromo CYP3A4 (ex: diltiazem, cetoconazol, itraconazol e eritromicina) e do CYP2C19 (ex: omeprazol).<sup>3,4,5,6</sup>

**Contra-indicações:** Muitos dos inibidores da fosfodiesterase III estão relacionados com diminuição na sobrevida, quando comparados ao placebo, em pacientes com insuficiência cardíaca de classes III e IV, por isso, o cilostazol está contra-indicado em pacientes com qualquer grau de insuficiência cardíaca,<sup>3,4,5,6</sup> 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.<sup>7</sup>

**Reações adversas:** Oito ensaios clínicos controlados com placebo envolveram 2274 pacientes. Destes, 303 receberam 100 mg/dia de cilostazol, 998 receberam 200 mg/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 (200 mg/dia) foi cefaléia, 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 200 mg/dia foram: cefaléia (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, equimose, erupção cutânea, prurido, astenia, gastrite, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão postural, insônia, ansiedade, sonhos anormais, dispnéia, pneumonia, reações de hipersensibilidade, diabetes mellitus, anemia, hemorragia, trombocitemia, disfunção renal, infecção urinária, rinite, dor lombar, dispepsia, náusea, vertigem e tosse aumentada.<sup>6,7,27</sup>

**Gravidez e lactação:** Não se dispõe de estudos devidamente controlados para avaliar a segurança do cilostazol em mulheres grávidas. Contudo, estudos em animais (ratos e coelhos), demonstraram relação entre a administração do cilostazol com diminuição do peso fetal, aumento na incidência de anormalidades cardiovasculares, renais e esqueléticas, por isso, seu uso deve ser evitado durante a gravidez. A FDA (EUA) enquadra o cilostazol na categoria C quanto ao risco na gravidez. Embora não haja dados em mulheres lactantes, sabe-se que o cilostazol é transferido para o leite materno em ratos. Devido ao risco potencial que pode oferecer aos lactentes, recomenda-se a interrupção do aleitamento ou do uso do cilostazol.<sup>4,5,6,7</sup>

**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 100 mg/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.<sup>4,9</sup>

**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 tromboomodulina em diabéticos.<sup>4,5,6,25</sup>

**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 protéica, o cilostazol não é removido por hemodiálise ou diálise peritoneal. A *meia-vida de eliminação* é de 11 a 13 horas.<sup>3,4,5,6,25</sup>

**Posologia:** A dose recomendada de cilostazol para tratar os sintomas da claudicação intermitente é de 100 mg, 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 (50 mg, duas vezes ao dia).<sup>3,4,6,7,27</sup>

## Referências bibliográficas

- Cilostazol. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): INDEX NOMINUM®. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 121, 2004.
- PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline, versão 1.4.3, 2004.
- Cilostazol. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 121, 2004.
- Cilostazol. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 121, 2004.
- Cilostazol. In: Kiasco RK (Ed): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 121, 2004.
- Pletal®. In: PDR®. Physicians' Desk Reference. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 121, 2004.
- Cilostazol. In: Joint Formulary Committee. British National Formulary. 47 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2004. Acessado em 29.06.2004: <http://www.bnf.org>
- Tatro DS (ed.). Drug Interaction Facts. Saint Louis: Facts & Comparisons; 2002.
- Stockley IH. Drug Interactions. Fifth edition. London: Pharmaceutical Press; 2000.
- Fontaine VR, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta* 1954;21:499-533.
- Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Oxford: Update Software.
- Hiatt WR. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *N Engl J Med* 2001; 344(21): 1608-21.
- Bradbury AW. The role of cilostazol (PletalTM) in the management of intermittent claudication. *Int J Clin Pract* 2003; 57(5): 405-9.
- Anand SS, Creager MA. Clinical Evidence: Peripheral arterial disease. *American Family Physician* 2002; Acessado em 12.07.2004: <http://www.aafp.org/afp/20020601/britishx.html>
- Mangiafico RA, Fiore CE. Pharmacotherapy for intermittent claudication: from consensus-based to evidence-based treatment. *Vascular Disease Prevention* 2004; 1:1-15. Acessado em 12.07.2004: <http://www.bentham-mps.org/1-1/vdp1-1/Mangiafico.pdf>
- 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: 1314-9.
- Regensteiner JG, Ware JE, Mc Carthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, Hiatt WR. 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: 1939-46.
- 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: 1942-7.
- 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: 267-75.
- Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson II RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-30.
- Dawson DL, DeMaiores CA, Hagino RT, Light JT, Bradley DV, Britt KE, Charles BE. The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. *Am J Surg* 1999; 178: 141-6.
- Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. *Circulation* 1998; 98: 678-86.
- Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE, Bortey EB, Forbes WP. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2041-50.
- Girolami B, Bernardi E, Prins M H, ten Cate J W, Prandoni P, Hettiarachchi R, Marras E, Stefani P M, Girolami A, Buller H R. Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: a meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 1999;81(5):715-22.
- Schrör K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002; 4(Suppl.2): S14-S19.
- Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl): 19D-27D.
- Anonymous. *The Medical Letter* 1999; 41(1052): 44-6.

Última Revisão: 23.07.2004

★★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas

## Realização:



O boletim Evidência Farmacoterapêutica é uma publicação bimensal elaborada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) - Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). O objetivo desta publicação, de caráter orientativo, é fornecer informações independentes que favoreçam a utilização racional dos medicamentos novos. As informações contidas neste boletim devem ser submetidas à avaliação e à crítica do prescritor, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente. **Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cesar M. Schleicher, Dr. Carlos Cesar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória Silva, Dra. Isabela Judith Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Mauro Birche de Carvalho, Dr. Tarcísio José Palhano. **Estagiária:** Amanda Alves Ferreira. **Informações adicionais:** End: SBS Quadra 01 Bloco K Ed. Seguradoras 8º andar Brasília - DF 70093-900; Tel: (61) 321-0555 / 321-0691 Fax: (61) 321-0819; Correo eletrônico: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br). **Versão eletrônica:** <http://www.cff.org.br/cebrim.html>