



Jornal Vascular Brasileiro

ISSN: 1677-5449

jvascbr.ed@gmail.com

Sociedade Brasileira de Angiologia e de  
Cirurgia Vascular

Brasil

Rosa, Marcelo Pereira da; Baroni, Gislaine Virginia; Portal, Vera Lúcia  
Contribuição na prevenção da isquemia cerebral pelo cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III:  
revisão de literatura

Jornal Vascular Brasileiro, vol. 7, núm. 1, marzo, 2008, pp. 49-55  
Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular  
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245016527009>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

## ARTIGO DE REVISÃO

# Contribuição na prevenção da isquemia cerebral pelo cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III: revisão de literatura

*Contribution to prevention of cerebral ischemia by cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor: a review*

Marcelo Pereira da Rosa<sup>1</sup>, Gislaine Virginie Baroni<sup>2</sup>, Vera Lúcia Portal<sup>3</sup>

### Resumo

Esta revisão bibliográfica objetiva expor estas pesquisas sobre as ações do cilostazol no sistema nervoso central. O cilostazol é uma droga que demonstrou exercer inibição seletiva e potente da fosfodiesterase tipo III, ocasionando o aumento de adenosina cíclica -3',5'-monofosfato nas plaquetas, nas células endoteliais e nas células musculares lisas, sendo classificado como vasodilatador, antiagregante plaquetário e antitrombótico. É o fármaco de primeira escolha na claudicação intermitente devido à doença arterial obstrutiva periférica. Além disso, há evidências de que o cilostazol é eficaz no processo aterosclerótico cerebral, promovendo aumento do fluxo e volume sanguíneos e prevenindo infartos, especialmente lacunares e recorrentes, por diminuir a morte celular devido à apoptose e ao estresse oxidativo nas substâncias branca e parda.

**Palavras-chave:** Inibidores de fosfodiesterase, infarto cerebral, fluxo sanguíneo cerebral, cilostazol.

### Introdução

A redução no fluxo sanguíneo cerebral implica não somente a demência de origem vascular por múltiplos infartos, mas também outros tipos de deterioração mental, incluindo a doença de Alzheimer<sup>1</sup>. As lesões na substância branca são mais verificadas com o envelhecimento, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e as alterações vasculares cerebrais, sendo responsáveis pelo declínio cognitivo e desordens no modo de caminhar<sup>2</sup>. A perda de mielina e o dano axônico foram identificados na isquemia cerebral crônica experimental, induzida pela oclusão permanente da artéria carótida

### Abstract

This literature review aims at presenting the main possibilities for the clinical application of cilostazol in the central nervous system. Cilostazol, a selective phosphodiesterase type III inhibitor, increases adenosine 3',5'-cyclic monophosphate levels on platelets, endothelial and smooth muscle cells, having vasodilatory, antiplatelet and antithrombotic properties. Currently, it is the first-choice drug for intermittent claudication, due to peripheral occlusive vascular disease. In addition, there is evidence showing that cilostazol is efficacious in cerebral atherosclerotic process, resulting in increase of blood flow and volume and preventing infarcts, especially lacunar and recurrent, since it reduces cellular death due to apoptosis and oxidative stress in white and gray substances.

**Keywords:** Phosphodiesterase inhibitors, cerebral infarction, cerebral blood flow, cilostazol.

comum de rato, cujo modelo tem sido proposto para a demência vascular e para lesões circulatórias na substância branca<sup>3-5</sup>.

A supressão da micróglia, que é ativada por contato com dano neuronal, e a atenuação de lesões na substância branca usando uma droga antiinflamatória, a nimesulida, foram demonstradas em estudo prévio, sugerindo a importância da reação inflamatória em provocar lesões nesta região do cérebro<sup>6</sup>. A micróglia, com importante papel no desenvolvimento e remodelação do sistema nervoso central (SNC), seguida pelos astrócitos, que formam a glia e contribuem na barreira hemato-encefálica,

1. Médico, Especialista em Angiologia e Cirurgia Vascular. Aluno, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS.

2. Médica. Aluna, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS.

3. Doutora em Medicina. Professora, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS.

Artigo submetido em 29.08.07, aceito em 28.11.07.

são as maiores fontes do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>7</sup>. O TNF- $\alpha$ , como uma citocina pró-inflamatória, induz formação de edema pós-isquemia e perda de mielina<sup>8</sup>. Por outro lado, a morte de células oligodendrogliais foi reportada como ocorrendo após a oclusão bilateral de carótidas em gerbilos<sup>9</sup> e na isquemia global transitória em ratos<sup>10</sup>. Pesquisas anteriores demonstraram que o trato óptico, submetido à hipoperfusão cerebral crônica, promoveu a ativação de células microgliais, exacerbando as lesões na substância branca e produzindo espécies de oxigênio reativas, além de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ <sup>8</sup>.

Há evidências acumuladas de que a apoptose da oligodendróglia em cérebros humanos está aumentada nas lesões isquêmicas da substância branca, consistindo em degeneração de mielina, astrogliose, ativação da micróglia e perda da oligodendróglia<sup>11,12</sup>. As oligodendróglias são células formadoras das bainhas de mielina dos axônios no cérebro e mais propensas ao estresse oxidativo do que outras células gliais, como os astrócitos<sup>13,14</sup>, promovendo apoptose com ativação das caspases, enzimas que são marcadores pró-apoptóticos<sup>10</sup>.

Também as células com marcação *in situ* das extremidades cortadas (TUNEL), método para detectar áreas de ácido desoxirribonucléico (DNA) que são eliminadas durante a apoptose<sup>15</sup>, e o citocromo c, que é um mediador inicial da ativação de caspases, secretado pelas mitocôndrias durante a lise hipotônica das células<sup>16</sup>, são evidenciados na isquemia. A hipoperfusão cerebral crônica causa aumento da proteína ácida fibrilar da glia (GFAP), um marcador para astrócitos, que se constitui no filamento intermediário encontrado somente em células gliais ou de origem glial<sup>17</sup>, e no anticorpo monoclonal anti-CD11b (OX-42), um marcador de micróglia no trato óptico, indicando hiperativação de micróglia<sup>18</sup>, enquanto as células 3',5'-nucleotídeo cíclico fosfodiesterase (CNPase), um marcador de oligodendrócitos, estão significativamente diminuídos, sugerindo o aumento da morte destas<sup>19</sup>.

Entre os fatores responsáveis por apoptose, cita-se a família de genes da leucemia de células B / linfoma - 2 (Bcl-2). O gene Bcl-2 foi sugerido como supressor da morte celular por apoptose numa variedade de sistemas *in vitro* e em linhagens celulares (reed). A proteína X

associada ao Bcl (BAX) é um membro da família Bcl-2 que demonstra, ao contrário, promover a morte celular por disfunção nas mitocôndrias e ativação das caspases.

A via metabólica fosfatidilinositol 3-quinase/proteína serina-treonina quinase (PI3K/Akt) exerce um importante papel para regular várias funções celulares, incluindo crescimento, diferenciação e apoptose<sup>20</sup>. Também, na apoptose, há a proteína quinase 2 (CK2), que é um fator de transcrição presente no núcleo e citoplasma, e regulado por cálcio, estando envolvido em vários processos metabólicos relativos ao crescimento e à proliferação celular, catalizados pela fosforilação de um grande número de proteínas quinases<sup>21</sup>. Por outro lado, observa-se a fosforilação do gene fosfatase e homólogo de tensina deletado do cromossomo 10 (PTEN), controlador de apoptose através da regulação e viabilidade celular pela ativação das caspases e inibição da proteína de ligação do DNA à adenosina cíclica -3',5'-monofosfato-AMPc-reativo (CREB), cascata ativada por múltiplos fatores de crescimento e citocinas que regulam a sobrevida e o crescimento celular<sup>22</sup>. A CREB promove a sobrevida celular, incluindo neurônios<sup>23</sup>.

### Farmacologia do cilostazol

O cilostazol é indicado para tratamento clínico da claudicação intermitente por doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), situação em que os resultados de duas meta-análises demonstraram superioridade em relação ao placebo e à pentoxifilina, por aumentar a distância percorrida sem dor durante a caminhada e a capacidade funcional<sup>24</sup>, beneficiando a qualidade de vida<sup>25</sup>. Nessa situação, pelas diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia e Associação Americana de Cardiologia, apresenta grau de recomendação classe I (o procedimento é útil e efetivo) e força de evidência científica A (baseada em múltiplos estudos randomizados)<sup>26</sup>.

Esse fármaco é classificado como antiagregante plaquetário e antitrombótico<sup>27</sup> com ação vasodilatadora<sup>28</sup>, não existindo evidências de prolongamento do tempo de sangramento quando comparado ao ácido acetilsalicílico (AAS), ao clopidogrel ou à ticlopidina<sup>29,30</sup>, mesmo nas diversas combinações destes (Comerota). Causa inibição potente e seletiva da fosfodiesterase III,

promovendo o aumento de AMPc, por bloquear a hidrólise, nos trombócitos e nas células musculares lisas, diminuindo o cálcio intracelular com consequente relaxamento e vasodilatação<sup>31</sup>. O AMPc, por sua vez, é um dos reguladores das reações inflamatórias e imunológicas<sup>32</sup>. O cilostazol está, portanto, diretamente ligado à abertura dos canais de potássio de alta condutância e dependentes de cálcio (Maxi-K) via ativação de proteínas quinases e também de supressão de TNF- $\alpha$  e da expressão de moléculas de adesão<sup>33</sup>.

Em estudo pré-clínico, demonstrou-se que, com o cilostazol, obteve-se a inibição da formação de trombose em carótida, podendo ser útil para a prevenção de acidente vascular cerebral<sup>34</sup>. Num estudo do cilostazol controlado com placebo em 141 pacientes com diabetes mellitus tipo II, seguidos por doze meses, houve a diminuição da espessura íntima-média carotídea verificada por ultra-sonografia modo-B de alta resolução ( $p < 0,05$ , mesmo após correção para fatores de risco como HAS, tabagismo e dislipidemia), podendo ter efeito benéfico na aterosclerose<sup>35</sup>. Outro estudo, com desenho semelhante, obteve resultado semelhante em 62 pacientes seguidos por 2,6 anos ( $p < 0,05$ ). Demonstrou-se também sua eficácia como terapia antiplaquetária na prevenção do infarto cerebral<sup>36</sup>.

Os efeitos colaterais mais freqüentes incluem cefaléia, taquicardia, palpitações, fezes amolecidas e diaréia<sup>37</sup>. Em dois estudos, houve a necessidade de interrupção do uso de cilostazol por cefaléia em 1,7% dos pacientes, em relação a 1,3% nos tratados com placebo, enquanto a suspensão por outras causas foi similar entre os grupos<sup>38,39</sup>. Na insuficiência hepática, classes B e C de Child-Pugh, a prescrição deve ser cautelosa<sup>40</sup>. É contra-indicado nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva<sup>41</sup> ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 40%<sup>42</sup>.

#### **Ações do cilostazol na circulação sanguínea do sistema nervoso central**

Lee et al. demonstraram a regressão do tamanho da lesão cerebral induzida através de isquemia cerebral focal por diminuição do edema e melhora da deterioração neurológica em ratos tratados com cilostazol<sup>43</sup> e melhora

no aprendizado da memória espacial ( $p < 0,05$ )<sup>44</sup>. Também ocorreu a diminuição do volume das lesões cerebrais na substância branca e parda em roedores submetidos à isquemia cerebral focal em 45% ( $p < 0,02$ ), e dano axônico em 42,4% ( $p < 0,002$ ) comparado com placebo, e aumento do fluxo e do volume sanguíneo cerebral na área peri-infarto ( $p < 0,05$ )<sup>45</sup>.

Este fármaco demonstrou dilatar a artéria cerebral média em porcos, mesmo com possível disfunção de óxido nítrico ocasionado por infarto e vasoespasmo cerebral<sup>46</sup>, resultado também encontrado em seres humanos, mas sem aumento de fluxo regional ( $p = 0,02$ )<sup>47</sup>.

O cilostazol exerceu vasodilatação dose-dependente em arteríolas cerebrais penetrantes de coelho, pressurizadas *in vitro*, independentemente de antagonização da óxido nítrico sintetase pela enzima LG-Nitroarginina Metil Ester, e de inibição de prostaglandinas vasodilatadoras pelo AAS ou pela desnudação química da célula endotelial. O mesmo aconteceu na presença de tromboxano A<sup>2</sup> e 5-hidroxitriptamina, parecendo atuar diretamente no binômio resistência-diâmetro do vaso para alterar a taxa de fluxo sanguíneo, podendo contribuir na prevenção de infarto lacunar cerebral<sup>48</sup>, doença que é definida como um pequeno infarto que envolve a oclusão de arteríolas penetrantes<sup>49</sup>. Em gatos, demonstrou inibir a formação de trombos plaquetários após a oclusão da artéria cerebral média e induzir significante dilatação<sup>50</sup>.

Noutro trabalho, houve a supressão da ativação de astrócitos e de células microgliais, além de aumento do número de oligodendrócitos, secundários à hipoperfusão cerebral crônica, reduzindo a morte celular por apoptose, em associação com a diminuição da produção do TNF- $\alpha$ , das células caspase 3 positivas, das TUNEL positivas e do OX-42 ( $p < 0,05$ ); da GFAP e das CNPase ( $p < 0,01$ ), na substância branca de cérebros de ratos submetidos à oclusão bilateral das artérias carótidas comuns, prevenindo a ocorrência de formação de vacúolos e rarefação<sup>51</sup>.

O cilostazol promoveu a diminuição da BAX e do citocromo c; aumentou o Bcl-2, promovendo a sobrevida após isquemia cerebral em ratos<sup>52</sup>, cuja habilidade pode estar ligada a sua capacidade de manter a taxa de

cálcio e aumentar o potencial de membrana das mitocôndrias. Demonstrou efeito neuroprotetor contra a isquemia cerebral focal associado à ação anti-apoptótica, diminuindo o TNF- $\alpha$ , a BAX, o citocromo c e elevando o Bcl-2 ( $p < 0,001$ ), suprimindo a fragmentação do DNA e a morte celular por estresse oxidativo, em animais submetidos à oclusão da artéria cerebral média<sup>53</sup>.

Diminuiu o nível de TNF- $\alpha$  e a fosforilação de PTEN, aumentando a fosforilação de Akt e de CREB em cultura de neurônios corticais humanos (HCN 1A) e, além disso, aumentou a fosforilação de CK2 em células de neuroblastoma humano (SK-N-SH), abrindo os canais maxi-K<sup>54</sup>, ratificando achados prévios<sup>55</sup>. Diminuiu a fosforilação de PTEN e aumentou o nível de fosforilação de CK2 ( $p < 0,001$ ), de Akt e de CREB, em associação com o aumento da proteína Bcl-2 na área isquêmica, além de abrir os canais maxi-K em ratos<sup>56</sup>. Essa ação do cilostazol pode dever-se a sua função na abertura dos canais de cálcio, ligados à regulação da homeostase das mitocôndrias, o que é essencial à sobrevida celular<sup>57</sup>, evitando a apoptose na substância branca<sup>58</sup>. Diminuiu a apoptose com a diminuição da fragmentação do DNA, da taxa de fosforilação da CREB e da PTEN, causando a regressão do tamanho do infarto cerebral em animais submetidos à isquemia cerebral focal<sup>59</sup>.

O estudo TOSS<sup>60</sup>, uma randomização de 135 pacientes com estenose sintomática aguda de artéria cerebral média ou basilar após acidente vascular cerebral seguidos por seis meses, mostrou uma progressão da placa aterosclerótica em 6,7% no grupo do cilostazol, contra 28,8% no grupo controle ( $p = 0,008$ ), e uma regressão de placa de 24,4% no grupo do cilostazol, contra 15,4% no grupo controle.

Num ensaio clínico multicêntrico, com 1.052 pacientes de cilostazol controlado com placebo, houve a demonstração de que a administração por doze meses foi segura e efetiva na prevenção de infarto cerebral recorrente, com redução de risco relativo de 41,7% ( $p = 0,015$ ; IC95% 9,2-62,5), especialmente infarto lacunar, sem afetar a ocorrência de hemorragia intracraniana<sup>61</sup>, ressaltando a ação vascular neuroprotetora da droga<sup>62</sup>

e sinalizando uma possível relação benéfica de custo-efetividade na análise farmacoeconômica, quando comparada ao AAS<sup>63</sup>. A prevenção de infarto cerebral silencioso foi relatada em um estudo com 89 pacientes, controlado por placebo e com seguimento de 3,6 anos ( $p < 0,001$ ). Mochizuki et al., através de tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT)<sup>64</sup>, demonstraram aumento do fluxo sanguíneo cerebral em estudo não-controlado com seguimento de três meses. Oishi et al. relataram o aumento do fluxo sanguíneo na substância branca frontal, córtex temporal e occipital em relação à ticlopidina, em pacientes na fase crônica do infarto cerebral também com SPECT<sup>65</sup>. Também o aumento do fluxo cerebral em pacientes com infarto cerebral crônico após administração por duas semanas tanto no lado afetado quanto no lado não afetado foi evidenciado, usando o método de inalação de Xenônio 133<sup>66</sup>.

## Conclusão

O uso do cilostazol está bem estabelecido na doença arterial obstrutiva periférica, podendo ter importante função na aterosclerose cerebral, tanto como vasodilatador<sup>28</sup> quanto na estabilização da taxa de cálcio, aumentando o potencial de membrana das mitocôndrias<sup>56</sup>.

Assim sendo, demonstrou sua ação na supressão da micróglia e dos astrócitos e estímulo de oligodendrócitos. Também diminuiu a morte celular por apoptose e estresse oxidativo, com ação em citocinas pró-inflamatórias, fragmentação de ácido desoxirrubonucleico<sup>51</sup>, além de diminuir o tamanho de lesões isquêmicas em estudos experimentais<sup>48</sup>.

Em pesquisa clínica, o cilostazol mostrou-se efetivo em aumentar o fluxo sanguíneo cerebral<sup>64-66</sup>, em diminuir o risco relativo de infarto cerebral recorrente, especialmente lacunar, demonstrando ser útil na prevenção secundária<sup>61</sup>.

## Referências

1. Deutsch G, Tweedy JR. *Cerebral blood flow in severity-matched Alzheimer and multi-infarct patients*. Neurology. 1987;37:431-8.
2. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, et al. *Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect*. Arch Neurol. 1992;49:549-54.

3. Ihara M, Tomimoto H, Kinoshita M, et al. **Chronic cerebral hypoperfusion induces MMP-2 but not MMP-9 expression in the microglia and vascular endothelium of white matter.** *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:828-34.
4. Tanaka K, Ogawa N, Asanuma M, Kondo Y, Nomura M. **Relationship between cholinergic dysfunction and discrimination learning disabilities in Wistar rats following chronic cerebral hypoperfusion.** *Brain Res.* 1996;729:55-65.
5. Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. **Axonal damage and demyelination in the white matter after chronic cerebral hypoperfusion in the rat.** *Brain Res.* 2002;924:63-70.
6. Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Lin JX, Miyamoto K, Oka N. **A cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates white matter damage in chronic cerebral ischemia.** *Neuroreport.* 1999;10:1461-5.
7. Sawada M, Kondo N, Suzumura A, Marunouchi T. **Production of tumor necrosis factor-alpha by microglia and astrocytes in culture.** *Brain Res.* 1989;491:394-7.
8. Taupin V, Renno T, Bourbonniere L, Peterson AC, Rodriguez M, Owens T. **Increased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis, chronic macrophage/microglial reactivity, and demyelination in transgenic mice producing tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system.** *Eur J Immunol.* 1997;27:905-13.
9. Kurumatani T, Kudo T, Ikura Y, Takeda M. **White matter changes in the gerbil brain under chronic cerebral hypoperfusion.** *Stroke.* 1998;29:1058-62.
10. Petito CK, Olarte JP, Roberts B, Nowak TS Jr, Pulsinelli WA. **Selective glial vulnerability following transient global ischemia in rat brain.** *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998;57:231-8.
11. Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H. **Alterations in glia and axons in the brains of Binswanger's disease patients.** *Stroke.* 1997;28:1423-9.
12. Tomimoto H, Ihara M, Wakita H, et al. **Chronic cerebral hypoperfusion induces white matter lesions and loss of oligodendroglia with DNA fragmentation in the rat.** *Acta Neuropathol.* 2003;106:527-34.
13. Hollensworth SB, Shen C, Sim JE, Spitz DR, Wilson GL, LeDoux SP. **Glial cell type-specific responses to menadione-induced oxidative stress.** *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1161-74.
14. Panton L, Garcia JH, Gutierrez JA. **Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia.** *Stroke.* 1996;27:1641-6; discussion 1647.
15. Sgouros R, Wick G. **Methods for the detection of apoptosis.** *Int Arch Allergy Immunol.* 1994;105:327-32.
16. Borutaite V, Jekabsone A, Morkuniene R, Brown GC. **Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents mitochondrial dysfunction, cytochrome c release and apoptosis induced by heart ischemia.** *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35:357-66.
17. Liedtke W, Edelmann W, Bieri PL, et al. **GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination.** *Neuron.* 1996;17:607-15.
18. Narita M, Yoshida T, Nakajima M, et al. **Direct evidence for spinal cord microglia in the development of a neuropathic pain-like state in mice.** *J Neurochem.* 2006;97:1337-48.
19. Vogel US, Reynolds R, Thompson RJ, Wilkin GP. **Expression of the 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphohydrolase gene and immunoreactive protein in oligodendrocytes as revealed by in situ hybridization and immunofluorescence.** *Glia.* 1988;1:184-90.
20. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. **Cellular survival: a play in three Acts.** *Genes Dev.* 1999;13:2905-27.
21. Allende JE, Allende CC. **Protein kinase CK2: an enzyme with multiple substrates and a puzzling regulation.** *FASEB J.* 1995;9:313-23.
22. Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. **Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN.** *Science.* 1998;280:1614-7.
23. Walton MR, Dragunow I. **Is CREB a key to neuronal survival?** *Trends Neurosci.* 2000;23:48-53.
24. 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.
25. Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, 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;50:1939-46.
26. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. **ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation.** *Circulation.* 2006;113:e463-654.
27. Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K. **Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis.** *Arzneimittelforschung.* 1985;35:1144-9.
28. Yasuda K, Sakuma M, Tanabe T. **Hemodynamic effect of cilostazol on increasing peripheral blood flow in arteriosclerosis obliterans.** *Arzneimittelforschung.* 1985;35:1198-200.
29. Kim JS, Lee KS, Kim YI, Tamai Y, Nakahata R, Takami H. **A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test.** *J Clin Neurosci.* 2004;11:600-2.
30. Tamai Y, Takami H, Nakahata R, Ono F, Munakata A. **Comparison of the effects of acetylsalicylic acid, ticlopidine and cilostazol on primary hemostasis using a quantitative bleeding time test apparatus.** *Haemostasis.* 1999;29:269-76.
31. Shrör K. **The pharmacology of cilostazol.** *Diabetes Obes Metab.* 2002;4 Suppl 2:S14-9.

32. Katakami Y, Nakao Y, Koizumi T, Katakami N, Ogawa R, Fujita T. **Regulation of tumour necrosis factor production by mouse peritoneal macrophages: the role of cellular cyclic AMP.** Immunology. 1988;64:719-24.
33. Park SY, Lee JH, Kim CD, et al. **Cilostazol suppressed superoxide production and expression of adhesion molecules in human endothelial cells via mediation of cAMP-dependent protein kinase-mediated Maxi-K channel activation.** J Pharmacol Exp Ther. 2006;317:1238-45.
34. Kohda N, Tani T, Nakayama S, et al. **Effect of cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on experimental thrombosis in the porcine carotid artery.** Thromb Res. 1999;96:261-8.
35. Ahn CW, Lee HC, Park SW, et al. **Decrease in carotid intima media thickness after 1 year of cilostazol treatment in patients with type 2 diabetes mellitus.** Diabetes Res Clin Pract. 2001;52:45-53.
36. Caplan LR. **Antiplatelet therapy in stroke prevention: present and future.** Cerebrovasc Dis. 2006;21 Suppl 1:1-6.
37. Sorkin EM, Markham A. **Cilostazol.** Drugs Aging. 1999;14:63-71.
38. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. **A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial.** Arch Intern Med. 1999;159:2041-50.
39. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. **Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease.** J Vasc Surg. 1998;27:267-74.
40. Bramer SL, Forbes WP. **Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of a single dose of cilostazol.** Clin Pharmacokinet. 1999;37 Suppl 2:25-32.
41. Regensteiner JG, Hiatt WR. **Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review.** Am J Med. 2002;112:49-57.
42. Mukherjee D, Yadav JS. **Update on peripheral vascular diseases: from smoking cessation to stenting.** Cleve Clin J Med. 2001;68:723-33.
43. Lee JH, Lee YK, Ishikawa M, et al. **Cilostazol reduces brain lesion induced by focal cerebral ischemia in rats – an MRI study.** Brain Res. 2003;994:91-8.
44. Watanabe T, Zhang N, Liu M, Tanaka R, Mizuno Y, Urabe T. **Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion.** Stroke. 2006;37:1539-45.
45. Honda F, Imai H, Ishikawa M, et al. **Cilostazol attenuates gray and white matter damage in a rodent model of focal cerebral ischemia.** Stroke. 2006;37:223-8.
46. Birk S, Kruuse C, Petersen KA, Jonassen O, Tfelt-Hansen P, Olesen J. **The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol dilates large cerebral arteries in humans without affecting regional cerebral blood flow.** J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24:1352-8.
47. Birk S, Edvinsson L, Olesen J, Kruuse C. **Analysis of the effects of phosphodiesterase type 3 and 4 inhibitors in cerebral arteries.** Eur J Pharmacol. 2004;489:93-100.
48. Nakamura K, Ikomi F, Ohhashi T. **Cilostazol, an inhibitor of type 3 phosphodiesterase, produces endothelium-independent vasodilation in pressurized rabbit cerebral penetrating arterioles.** J Vasc Res. 2006;43:86-94.
49. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. **Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction.** Lancet. 1991;337:1521-6.
50. Tanaka K, Gotoh F, Fukuuchi Y, et al. **Effects of a selective inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase on the pial microcirculation in feline cerebral ischemia.** Stroke. 1989;20:668-73.
51. Lee JH, Park SY, Shin YW, et al. **Neuroprotection by cilostazol, a phosphodiesterase type 3 inhibitor, against apoptotic white matter changes in rat after chronic cerebral hypoperfusion.** Brain Res. 2006;1082:182-91.
52. Chen J, Graham SH, Nakayama M, et al. **Apoptosis repressor genes Bcl-2 and Bcl-x-long are expressed in the rat brain following global ischemia.** J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17:2-10.
53. Choi JM, Shin HK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. **Neuroprotective effect of cilostazol against focal cerebral ischemia via antiapoptotic action in rats.** J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:787-93.
54. Hong KW, Lee JH, Kima KY, Park SY, Lee WS. **Cilostazol: therapeutic potential against focal cerebral ischemic damage.** Curr Pharm Des. 2006;12:565-73.
55. Hong KW, Kim KY, Shin HK, et al. **Cilostazol prevents tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced cell death by suppression of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 phosphorylation and activation of akt/cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation.** J Pharmacol Exp Ther. 2003;306:1182-90.
56. Lee JH, Kim KY, Lee Y, et al. **Cilostazol prevents focal cerebral ischemic injury by enhancing casein kinase 2 phosphorylation and suppression of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 phosphorylation in rats.** J Pharmacol Exp Ther. 2004;308:896-903.
57. Wu S, Liu S, Huang M. **Cilostazol, an inhibitor of type 3 phosphodiesterase, stimulates large-conductance, calcium-activated potassium channels in pituitary GH<sup>3</sup> cells and pheochromocytoma PC12 cells.** Endocrinology. 2004;145:1175-84.
58. Zhu L, Ling S, Yu XD, et al. **Modulation of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> homeostasis by Bcl-2.** J Biol Chem. 1999;274:33267-73.
59. Lee JH, Park SY, Lee WS, Hong KW. **Lack of antiapoptotic effects of antiplatelet drug, aspirin and clopidogrel, and antioxidant, MCI-186, against focal ischemic brain damage in rats.** Neurol Res. 2005;27:483-92.
60. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al. **Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis.** Stroke. 2005;36:782-6.
61. 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;9:147-57.

62. Matsumoto M. **Cilostazol in secondary prevention of stroke: impact of the Cilostazol Stroke Prevention Study.** Atheroscler Suppl. 2005;6:33-40.
63. Inoue T, Kobayashi M, Uetsuka Y, Uchiyama S. **Pharmacoeconomic analysis of cilostazol for the secondary prevention of cerebral infarction.** Circ J. 2006;70:453-8.
64. Mochizuki Y, Oishi M, Mizutani T. **Effects of cilostazol on cerebral blood flow, P300, and serum lipid levels in the chronic stage of cerebral infarction.** J Stroke Cerebrovasc Dis. 2001;10:63-9.
65. Oishi M, Mochizuki Y, Shikata E, Satoh Y. **Effect of cilostazol on cerebral blood flows in chronic stage of cerebral circulation.** Keio J Med. 2000;49 Suppl 1:A145-7.
66. Kobayashi S, Yamaguchi S, Katsume T, Kitani M, Okada K, Tsunematsu Y. **Long-term effect of cilostazol on cerebral blood flow in chronic cerebral infarction.** Arzneimittelforschung. 1985;35:1193-7.

---

**Correspondência:**

Marcelo Rosa

Unidade de Pesquisa, Instituto de Cardiologia, Fundação Universitária de Cardiologia  
Av. Princesa Isabel, 370, Santana  
CEP 90620-001 – Porto Alegre, RS  
Tel.: (51) 3219.2802 - Ramal 23, 24  
E-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br

---

# ATENÇÃO

---

## *Registros de Ensaios Clínicos*

O Jornal Vascular Brasileiro apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, [www.icmje.org](http://www.icmje.org)), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. De acordo com essa recomendação, artigos de pesquisas clínicas devem ser registrados em um Registro de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE:

[www.actr.org.au](http://www.actr.org.au)  
[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)  
[www.isctn.org](http://www.isctn.org)  
[www.umin.ac.jp/ctr/index/htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm)  
[www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)

O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo

**A partir de 2008, somente serão aceitos para publicação artigos que tenham recebido um número de identificação nesses registros.**