

# Potencial Terapêutico para a Prevenção e Tratamento da Nefropatia e Neuropatia Diabéticas: Evidências do Uso do Cilostazol

---

## *perspectivas*

**MARCELO P. ROSA**  
**GISLAINE V. BARONI**  
**VERA L. PORTAL**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS.

## **RESUMO**

O cilostazol é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo III com ação vasodilatadora, antiagregante plaquetária e antitrombótica. É considerada a droga de primeira escolha na claudicação intermitente devido à doença arterial obstrutiva periférica. Vários estudos demonstraram melhora significativa na distância percorrida na caminhada sem dor e na qualidade de vida, sem aumentar o risco de sangramento. Essas ações também foram verificadas em pacientes diabéticos, pois o cilostazol não afeta o metabolismo da glicose. Estudos, principalmente experimentais, têm mostrado resultados satisfatórios na melhora do fluxo sanguíneo neural, na atividade da bomba de sódio e potássio, na resistência à insulina e na microalbuminúria. Neste artigo, apresentamos uma revisão do uso do cilostazol na prevenção e no tratamento das complicações do diabetes mellitus, como nefropatia e neuropatia. Ressalta-se a necessidade do controle adequado dos níveis glicêmicos, da hipertensão arterial sistêmica e do tabagismo. Um maior número de estudos clínicos é necessário para melhor compreensão desses efeitos benéficos. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/9:1528-1532**)

**Descritores:** Inibidores de fosfodiesterase; Diabetes mellitus; Complicações do diabetes; Neuropatias do diabetes; Cilostazol

## **ABSTRACT**

### **Potential Therapeutic Approaches for Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy and Neuropathy: Evidences of Cilostazol.**

Cilostazol, a selective phosphodiesterase type III inhibitor, has vasodilatory, antiplatelet, and antithrombotic actions, as well as being the first-choice drug for the intermittent claudication due to peripheral vascular disease. Main researches have demonstrated significant improvement for this situation, including patients with diabetes mellitus, concerning pain-free walking distance and quality-of-life, not rising the bleeding event risk. It does not affect the glucose metabolism even in patients suffering from diabetes. This paper aims to present a review on the discoveries of various studies, most of them experimental, on the prevention and treatment of diabetes mellitus complications, such as nephropathy and neuropathy, through the use of cilostazol, which demonstrated satisfactory results on the improvement in neural blood flow, on sodium-potassium ATPase activity, on insulin resistance, and microalbuminuria. However, strict controlling of glucose plasma levels, hypertension, and smoking habits, as well as more extended investigations on the matter are required to the better comprehension. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/9:1528-1532**)

**Keywords:** Phosphodiesterase inhibitors; Diabetes mellitus; Diabetic complications; Diabetic neuropathies; Cilostazol

*Recebido em 03/04/07*  
*Aceito em 05/10/07*

O CILOSTAZOL É UM ANTIAGREGANTE plaquetário e antitrombótico com ação vasodilatadora (1,2). É a droga de primeira escolha para tratamento clínico da claudicação intermitente por doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) (3). Os resultados de vários estudos demonstram ser esse agente significativamente melhor em relação ao placebo e à pentoxifilina, por aumentar a distância percorrida na caminhada sem dor em 50% e na distância máxima caminhada em 64% (4), beneficiando a qualidade de vida (5), inclusive em pacientes com diabetes mellitus (DM) (6,7).

Além disso, em diabéticos, há relato de cicatrização de lesão trófica nos estadios avançados da DAOP (8), melhora da lipemia pós-prandial (9) e aumento plasmático dos ácidos docosa-hexaenóicos (10). Também demonstrou ser útil na diminuição da espessura da camada médio-intimal carotídea (11,12) e na prevenção de infarto cerebral silencioso (13). Em ratos, foi eficaz na melhora da retinopatia (14) e, naqueles com diabetes induzido, o cilostazol diminuiu a taxa de proliferação e de migração das células musculares lisas da parede arterial, sendo eficaz na lesão endotelial (15). Isso mostra um potencial para prevenção da aterosclerose, através de uma rápida regeneração de células endoteliais lesadas por balão (16).

Esse medicamento é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase III, promovendo o aumento de adenosina cíclica -3',5'- monofosfato (AMPc) nos trombócitos e nas células musculares lisas, diminuindo o cálcio intracelular com conseqüente relaxamento e vasodilatação (17).

É metabolizado via citocromo P-450, primariamente pela isoenzima CYP3A4 (18,19) 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, quando indicado, deve ser observada a redução da dosagem (20). O cilostazol não afeta o metabolismo da glicose em pacientes com DM ou intolerância à glicose (21).

O tratamento é independente de gênero, idade, tabagismo, DM, uso de betabloqueadores ou de antagonistas dos canais de cálcio (22).

Os efeitos colaterais mais freqüentes incluem cefaléia, taquicardia, palpitação, fezes amolecidas e diarreia (23). 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, sem relevância estatística, enquanto a suspensão por outras causas foi similar entre os grupos (24,25). Essa droga não aumenta o risco de sangramento (26). Na

insuficiência hepática, classes B e C de Child-Pugh, deve ser usado com cautela (27). É contra-indicado em qualquer grau de insuficiência cardíaca congestiva (28) e nos pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 40% (29).

## CONSIDERAÇÕES SOBRE O DIABETES MELLITUS

Estima-se que em todo o mundo existam, hoje, 194 milhões de diabéticos, número que deverá atingir 221 milhões no final desta década e 333 milhões por volta de 2025 (30,31).

As complicações crônicas em longo prazo do DM causam os maiores impactos na saúde de indivíduos com a doença, assim como oneram os sistemas de saúde. Conseqüentemente, o tratamento agressivo e precoce dessas complicações é essencial para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas (32).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o maior fator que contribui para o desenvolvimento de complicações vasculares do DM que primariamente inclui aterosclerose, nefropatia e retinopatia (33).

O DM é associado a alterações na resposta aos neurotransmissores na macro e microvasculatura (34,35), aumento da agregação plaquetária, diminuição do fator hiperpolarizante dependente do endotélio e do óxido nítrico (ON), elementos que fazem parte dos fatores relaxantes dependentes do endotélio, resultando em aumento da atividade da fosfodiesterase III, provocando a diminuição do AMPc (36), bem como causando resistência à insulina.

### Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é uma das complicações mais freqüentes, em longo prazo, vista em pacientes com DM, e das mais desconfortáveis, afetando entre 60 e 70% dos pacientes diabéticos, tanto nos tipos 1 quanto 2 (37).

A patogênese da neuropatia diabética envolve duas principais hipóteses: transtorno metabólico com aumento de sorbitol e alteração na atividade da bomba de sódio e potássio devido à hiperglicemia e lesão microvascular endoneural (38). As pesquisas mostram que há necessidade de aumentar o aporte de fluxo sanguíneo aos nervos (39) e impedir a progressão da degeneração axonal (40).

### Nefropatia diabética

Mais de 20% dos adultos que tiveram DM por vinte anos ou mais têm nefropatia clinicamente aparente. Essa doença é progressiva e leva anos para se desen-

volver, mas as mudanças funcionais e estruturais nos rins ocorrem cedo no curso do DM pobremente controlado (41). O ponto clínico importante é que, na fase inicial da alteração renal, o tratamento agressivo (controle da glicemia, da HAS e do tabagismo) pode reverter ou estabilizar completamente qualquer anormalidade (42).

Pacientes com DM têm diminuída a proporção 6KF (6-ceto-prostaglandina  $F1\alpha$ , um metabólito estável da prostaglandina  $I_2$  - potente inibidor de agregação plaquetária) /  $TXB_2$  (tromboxano  $B_2$ , um metabólito estável do  $TXA_2$ -tromboxano  $A_2$ , potente ativador da agregação plaquetária) na excreção urinária (43). As micropartículas derivadas das plaquetas, que são importantes na resposta hemostática à lesão vascular, estão elevadas (44), bem como marcadores da ativação plaquetária (CD62P, a selectina-p e o nível de CD63, a granulofisina) (45,46).

Ratos diabéticos têm o fator hiperpolarizante derivado do endotélio diminuído (47).

Os estados hiperglicêmicos, que denotam um progressivo grau de comprometimento endotelial (48), e também a hiperinsulinemia compensatória estão associados à microalbuminúria (49). Em ratos, a excreção urinária de albumina aumenta após 22 semanas e piora após 38 semanas da indução de diabetes (50).

### **Ações do cilostazol na prevenção e no tratamento das complicações do diabetes mellitus**

Estudos experimentais demonstraram que, após indução de diabetes, o uso de cilostazol aumentou o fluxo de sangue endoneural (51), melhorou a neuropatia diabética também pelo aumento do fluxo sanguíneo (52) e preveniu a isquemia neural em fibras motoras, causada mais por anormalidades hemodinâmicas do que por transtornos metabólicos (53), além de evitar anomalias hemodinâmicas prejudicadas pelo transporte axonal lento (54).

Essa droga aumentou a velocidade de condução de nervo motor por melhorar a perfusão sanguínea na neuropatia diabética experimental, por um mecanismo de ativação da enzima óxido nítrico sintetase (55,56). O cilostazol melhorou a atividade da bomba de sódio e potássio corrigindo o fluxo sanguíneo e a hipóxia neural, através de ações na microvascularização endoneural, por agir no metabolismo das prostaglandinas e do óxido nítrico (57). Tem ação na morfologia da fibra miélica através da diminuição da atrofia axonal, por facilitar o aporte de proteínas cito-esqueléticas de-

vido ao bloqueio da inflamação neurogênica e chegada de macrófagos nesses sítios. Além disso, promoveu a regeneração em nervos lesados logo após a indução de diabetes em ratos (58,59).

Na nefropatia diabética de seres humanos, o cilostazol diminuiu significativamente as micropartículas derivadas das plaquetas, produzidas pela ativação plaquetária, e a relação CD62P/CD63, podendo apresentar efeito benéfico nas complicações trombóticas do DM ligadas à nefropatia. Esses marcadores estão aumentados em diabéticos e proporcionam aumento da atividade plaquetária e ação pró-coagulante (60). O cilostazol também modulou o metabolismo das prostaglandinas e aumentou a proporção urinária de 6KF/ $TXB_2$ , melhorando a nefropatia diabética (61).

Em ratos, o cilostazol aumentou o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (47), diminuiu a selectina-p via produção de ON em cultura de células (62). Além disso, melhorou o fluxo sanguíneo e a sensibilidade à insulina, apesar de não diminuir a gordura abdominal ou níveis de glicose (63), normalizou a hiperfiltração e diminuiu a microalbuminúria por diminuir a nefropatia glomerular sem modificar o peso renal ou a massa glomerular. Isso se deveu, provavelmente, por prevenir o acúmulo mesangial de matriz extracelular (64).

## **CONCLUSÃO**

O cilostazol atua como vasodilatador, antiagregante plaquetário e antitrombótico, com efetiva ação na claudicação intermitente, inclusive em pacientes com DM e sem apresentar grandes efeitos colaterais, principalmente no aumento do sangramento (5,65).

Há evidências experimentais de que esse medicamento pode ser útil em duas importantes complicações do DM, neuropatia e nefropatia, tanto na prevenção como no tratamento.

Na neuropatia diabética, tem demonstrado melhorar o fluxo sanguíneo neural (51), a atividade da bomba de sódio e potássio (57) e a diminuição da atrofia axonal (58).

Essa droga parece ter um efeito benéfico na sensibilidade à insulina (64), podendo ser útil na nefropatia glomerular precoce e nos estados de hiperinsulinemia (66).

Embora esses resultados sejam animadores, são necessários mais estudos com o cilostazol, principalmente através de ensaios clínicos randomizados (67).

## REFERÊNCIAS

1. Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H, Satoh K, Murata M, Watanabe K, et al. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet function ex vivo: randomized, double blind cross-over study. **Arzneim-Forsch/Drug Res** 1987;37:563-6.
2. Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H. Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor, on the contraction of vascular smooth muscle. **Pharmacology** 1988;36:313-20.
3. Hiatt WR. The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication. **Atheroscler Suppl** 2005;1:1-11.
4. 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.
5. Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, Zang P, Forbes WP, Heckman 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;50:1939-46.
6. Rendell M, Cariski AT, Hittel N, Zhang P. Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients. **Curr Med Res Opin** 2002;18:479-87.
7. Hittel N, Donnelly R. Treating peripheral arterial disease in patients with diabetes. **Diabetes Obes Metab** 2002;4:26-31.
8. Miller MS. Pharmacotherapy as adjunctive treatment for serious foot wounds in the patient with diabetes: a case study. **Ostomy Wound Manage** 2003;49:52-5.
9. 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;51:1348-54.
10. 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;2:180-4.
11. Ahn CW, Lee HC, Park SW, Song YD, Huh KB, Oh SJ, 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.
12. Mitsuhashi, N, Tanaka Y, Kubo S, Ogawa S, Hayashi C, Uchino H, et al. Effect of cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, on carotid IMT in Japanese type 2 diabetic patients. **Endocr J** 2004;51:545-50.
13. Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, Kajimoto Y, Tsujino T, Hakui N, et al. A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with type II diabetes. **Diabetologia** 2002;45:188-94.
14. Hotta N, Nakamura J, Sakakibara F, Hamada Y, Hara T, Mori K, et al. Electroretinogram in sucrose-fed diabetic rats treated with an aldose reductase inhibitor or an anticoagulant. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 1997;273:965-71.
15. Morishita R, Higaki J, Hayashi SI, Yo Y, Aoki M, Nakamura S, et al. Role of hepatocyte growth factor in endothelial regulation: prevention of high D-glucose-induced endothelial cell death by prostaglandins and phosphodiesterase type 3 inhibitor. **Diabetologia** 1997;40:1053-61.
16. Aoki, M, Morishita R, Hayashi S, Jo N, Marsumoto K, Nakamura T, et al. Inhibition of neointimal formation after balloon injury by cilostazol, accompanied by improvement of endothelial dysfunction and induction of hepatocyte growth factor in rat diabetes model. **Diabetologia** 2001;44:1034-42.
17. Shror K. The pharmacology of cilostazol. **Diabetes Obes Metab** 2002;4:14-9.
18. Abbas R, Chow CP, Browder NJ, Thacker R, Bramer SL, Fu CJ, et al. In vitro metabolism and interaction of cilostazol with human hepatic cytochrome P450 isoforms. **Hum Exp Toxicol** 2000;19:178-84.
19. Suri A, Forbes WP, Bramer SL. Effects of CYP3A inhibition on the metabolism of cilostazol. **Clin Pharmacokinet** 1999;37:61-8.
20. Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. **Am J Cardiol** 2001;87:28-33.
21. 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;21:325-35.
22. Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. **Am J Cardiol** 2001;87:19-27.
23. Sorkin EM, Markham A. Cilostazol. **Drugs Aging** 1999;14:63-71.
24. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, 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.
25. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. **Arch Intern Med** 1999;159:2041-50.
26. Comerota AJ. Effect on platelet function of cilostazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination. **Atheroscler Suppl** 2005;1:1-7.
27. Bramer SL, Forbes WP. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of a single dose of cilostazol. **Clin Pharmacokinet** 1999;37:25-32.
28. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. **Am J Med** 2002;112:49-57.
29. Mukherjee D, Yadav JS. Update on peripheral vascular diseases: from smoking cessation to stenting. **Cleve Clin J Med** 2001;68:723-33.
30. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. **Diabet Med** 1997;14:1-85.
31. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care** 1998;21:1414-31.
32. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature** 2001;414:782-7.
33. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus. **Hypertension** 1992;2:253-63.
34. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. **Prim Care** 1999;26:771-89.
35. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction in diabetes. **Br J Pharmacol** 2000;130:963-74.
36. Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Alterations in EDHF-type relaxation and phosphodiesterase activity in mesenteric arteries from diabetic rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2003;285:283-91.
37. Moghtaderi A, Bakhshpour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. **Clin Neurol Neurosurg** 2005;1:1-5.
38. Kirchain WR, Rendell MS. Aldose reductase inhibitors. **Pharmacotherapy** 1990;10:326-36.
39. Cameron NE, Cotter MA. Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic neuropathy: evidence from experimental studies. **Diabet Med** 1993;10:593-605.
40. Sullivan KA, Feldman EL. New developments in diabetic neuropathy. **Curr Opin Neurol** 2005;18:586-90.
41. Edelman SV. Type II diabetes mellitus. **Adv Intern Med** 1988;43:449-500.
42. Nicholls K. Diabetic nephropathy: how might we prevent, retard, or cope with it? **Aust Fam Physician** 2005;34:933-6.
43. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. **J Cardiovasc Pharmacol** 1998;32:54-61.
44. Tan KT, Lip GY. The potential role of platelet microparticles in atherosclerosis. **Thromb Haemost** 2005;94:488-92.



45. Israels SJ, Gerrard JM, Jacques YV, McNicol A, Cham B, Nishibori M, et al. Platelet dense granule membranes contain both granulophysin and p-selectin (GMP-140). **Blood** **1992**;80:143-52.
46. Kosteljik EH, Fijnheer R, Nieuwenhuis HK, Gouwerok CW, de Korte D. Soluble p-selectin as parameter for platelet activation during storage. **Thromb Haemost** **1996**;76:1086-9.
47. Matsumoto T, Kobayashi T, Wakabayashi K, Kamata K. Cilostazol improves endothelium-derived hyperpolarizing factor-type relaxation in mesenteric arteries from diabetic rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** **2005**;289:1933-40.
48. Elliott TG, Cockcroft JR, Groop PH, Viberti GC, Ritter JM. Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. **Clin Sci** **1993**;83:687-93.
49. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. **Diabetes** **1998**;47:793-800.
50. Yagi K, Kim S, Wanibuchi H, Yamashita T, Yamamura Y, Iwao H. Characteristics of diabetes, blood pressure, and cardiac and renal complications in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. **Hypertension** **1997**;29:728-35.
51. Kihara M, Schmelzer JD, Low PA. Effect of cilostazol on experimental diabetic neuropathy in the rat. **Diabetologia** **1995**;38:914-8.
52. Hotta N, Koh N, Sakakibara F, Nakamura J, Hamada Y, Hara T, et al. Nerve function and blood flow in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats with sucrose feeding: effect of an anticoagulant. **Eur J Pharmacol** **1996**;313:201-9.
53. Okuda Y, Mizutani M, Ikegami T, Ueno E, Yamashita K. Hemodynamic effects of cilostazol on peripheral artery in patients with diabetic neuropathy. **Arzneim-Forsch/Drug Res** **1992**;42:540-2.
54. Yamamoto Y, Yasuda Y, Komiya Y. Cilostazol prevents impairment of slow axonal transport in streptozotocin-diabetic rats. **Eur J Pharmacol** **2000**;409:1-7.
55. Shindo H, Tawata M, Onaya T. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate enhances sodium, potassium-adenosine triphosphatase activity in the sciatic nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. **Endocrinology** **1993**;132:510-6.
56. Sasaki H, Naka K, Kishi Y, Furuta M, Sanke T, Mukoyama M, et al. The absence of synergism between the effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, and a vasodilator, cilostazol, on the nerve conduction slowing and the myelinated fiber atrophy in streptozotocin-induced diabetic rats. **Exp Neurol** **1977**;146:466-70.
57. Naka K, Sasaki H, Kishi Y, Furuta M, Sanke T, Nanjo K, et al. Effects of cilostazol on development of experimental diabetic neuropathy: functional and structural studies, and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase acidity in peripheral nerve in rats with streptozotocin-induced diabetes. **Diabetes Res Clin Pract** **1995**;30:153-62.
58. Uehara K, Sugimoto K, Wada, R, Yoshikawa T, Marukawa K, Yasuda Y, et al. Effects of cilostazol on the peripheral nerve function and structure in STZ-induced diabetic rats. **J Diab Comp** **1997**;11:194-202.
59. Yamamoto Y, Yasuda Y, Kimura Y, Komiya Y. Effects of cilostazol, an antiplatelet agent, on axonal regeneration following nerve injury in diabetic rats. **Eur J Pharmacol** **1998**;352:171-8.
60. Omoto S, Nomura S, Shouzu A, Hayakawa T, Shimizu H, Miyake Y, et al. Significance of platelet-derived microparticles and activated platelets in diabetic nephropathy. **Nephron** **1999**;81:271-7.
61. Umeda F, Kuroki T, Nawata H. Prostaglandins and diabetic nephropathy. **J Diab Comp** **1995**;9:334-6.
62. 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**;68:119-25.
63. Nakaya Y, Minami A, Sakamoto S, Niwa Y, Ohnaka M, Harada N, et al. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat, a model of spontaneous NIDDM. **Diabetes Obes Met** **1999**;1:37-41.
64. Tohma T, Shimabukuro M, Oshiro Y, Yamakawa M, Shimajiri Y, Takasu N. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, reduces microalbuminuria in the insulin-resistant Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat. **Metabolism** **2004**;53:1405-10.
65. 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.
66. Kim J, Lee K, Kim Y, 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.
67. Yamasaki Y, Kim Y-S, Kawamori R. Rationale and protocol of a trial for prevention of diabetic atherosclerosis by using antiplatelet drugs: study of Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC study). **Cardiovasc Diabetol** **2006**;5:1-4.

### Endereço para correspondência:

Marcelo Pereira da Rosa  
Unidade de Pesquisa do IC/FUC  
Av. Princesa Isabel 370  
90620-001 Porto Alegre, RS  
E-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br /  
marcelodarosa@terra.com.br