

Ação do cilostazol em ratos diabéticos e não diabéticos como prevenção da aterosclerose

Action of cilostazol in diabetic and non-diabetic rats as prevention of atherosclerosis

Acción del cilostazol en ratas diabéticas y no diabéticas como prevención de la aterosclerosis

Recebido: 10/03/2023 | Revisado: 28/03/2023 | Aceitado: 29/03/2023 | Publicado: 05/04/2023

Douglas Felipe Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6436-2658>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: douglasfelipesilva@outlook.com

Elise Souza dos Santos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-9779>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: relisesouzadossantos@gmail.com

Adriana Yuriko Koga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-4287>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: adri_yuriko@hotmail.com

Diego José Schebelski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8647-6760>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: diego.ski@hotmail.com

Mario Augusto Cray da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9377-9495>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: drmarioaugusto@uol.com.br

Resumo

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibres. O diabetes mellitus tipo 2 está associado a uma alta taxa de doença cardiovascular aterosclerótica. Esse estudo visa analisar o impacto, pelo tratamento medicamentoso do Cilostazol, que é um medicamento antiplaquetário, na redução da espessura da artéria aorta de ratos induzidos a desenvolver o diabetes por meio da administração de estreptozotocina, comparando com um grupo controle sem diabetes. O estudo mostrou que o tempo que o rato levou para desenvolver o diabetes foi de 8 semanas, os ratos do grupo que foi administrado a estreptozotocina apresentaram significativo aumento da espessura arterial aórtica, principalmente na camada íntima da artéria. Foi observada uma redução na espessura da camada íntima das artérias aorta dos ratos submetidos ao tratamento com cilostazol, com expressiva significância na comparação dos grupos com diabetes e até mesmo na comparação dos ratos que não foram induzidos ao diabetes, evidenciando que o cilostazol pode ser um grande aliado na prevenção da aterosclerose.

Palavras-chave: Cilostazol; Aterosclerose; Diabetes mellitus.

Abstract

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of multifactorial origin that occurs in response to endothelial aggression, affecting mainly the intimal layer of medium and large arteries. Type 2 diabetes mellitus is associated with a high rate of atherosclerotic cardiovascular disease. This study aims to analyze the impact, by drug treatment of Cilostazol, which is an antiplatelet drug, on the reduction of the aortic artery thickness of rats induced to develop diabetes through the administration of streptozotocin, compared to a control group without diabetes. The study showed that the time it took for the rat to develop diabetes was 8 weeks, the rats in the group that was administered streptozotocin showed a significant increase in aortic arterial thickness, especially in the intimal layer of the artery. A reduction in the thickness of the intimal layer of the aorta arteries of the rats submitted to treatment with cilostazol was observed, with significant significance when comparing the groups with diabetes and even when comparing the rats that were not induced to diabetes, showing that cilostazol can be a great ally in preventing atherosclerosis.

Keywords: Cilostazol; Atherosclerosis; Diabetes mellitus.

Resumen

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de origen multifactorial que se presenta en respuesta a la agresión endotelial, afectando principalmente la íntima de las arterias de mediano y gran calibre. La diabetes mellitus

tipo 2 se asocia con una alta tasa de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Este estudio tiene como objetivo analizar el impacto del tratamiento farmacológico de Cilostazol, que es un fármaco antiplaquetario, en la reducción del grosor de la arteria aorta en ratas inducidas a desarrollar diabetes mediante la administración de estreptozotocina, en comparación con un grupo control sin diabetes. El estudio mostró que el tiempo que tardó la rata en desarrollar diabetes fue de 8 semanas, las ratas del grupo que recibió estreptozotocina mostraron un aumento significativo en el grosor de la arteria aórtica, principalmente en la capa íntima de la arteria. Se observó una reducción del espesor de la capa íntima de las arterias aortas de ratas sometidas a tratamiento con cilostazol, con significación expresiva al comparar los grupos con diabetes e incluso al comparar las ratas que no fueron inducidas a la diabetes, demostrando que el cilostazol puede ser un gran aliado en la prevención de la aterosclerosis.

Palabras clave: Cilostazol; Aterosclerosis; Diabetes mellitus.

1. Introdução

A patogênese mais encontrada nas doenças cardiovasculares é a aterosclerose. É uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial. Diversos mecanismos têm sido propostos para a aterogênese e suas complicações, como a oxidação de lipoproteínas e a alteração fenotípica do endotélio vascular, produzindo substâncias quimiotáticas de linfócitos, liberando espécies reativas de oxigênio, promovendo vasoconstrição e reduzindo propriedades antitrombóticas, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. (Hotta et al., 2017) (Induce & Atherogenesis, 2008). O endotélio vascular regula a homeostase vascular e provoca alterações funcionais adaptativas causadas pela liberação de várias substâncias com atividades pró e anticoagulantes. (Bahia et al., 2004). A homeostase vascular é o resultado da regulação dinâmica dessas funções (Santos et al., 2008).

A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção destas no espaço subendotelial. (Amarante et al., 2007). Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neoepítomos, tornando-as imunogênicas (Hotta et al., 2017).

Tanto a formação quanto a maior gravidade da aterosclerose, estão relacionadas com fatores de risco clássicos, como dislipidemia, diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, entre outros (Hotta et al., 2017; Libby et al., 2019).

O cilostazol, 6-[4-(1-ciclo-hexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-di-hidro-2(1H)-quinolinona, tem sido usado desde 1988 em vários países para o tratamento da doença arterial periférica (DAP) crônica e também foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1999 para o tratamento da claudicação intermitente (CI). O cilostazol é um inibidor seletivo e potente da fosfodiesterase 3A (PDE 3A), que é o subtipo cardiovascular da fosfodiesterase III (PDE 3) e é responsável pela hidrólise da adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e está presente tanto nas plaquetas quanto nas células musculares lisas, levando à inibição da ativação plaquetária e à vasodilatação. Assim, o cilostazol aumenta os níveis de AMPc em plaquetas e células musculares lisas, que se acredita ser o mecanismo que leva à inibição da função plaquetária e efeito vasodilatador (Park & Kim, 2008; Wan et al., 2022).

Outra função exercida pelo cilostazol é a inibição da captação de adenosina. A adenosina atua, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, como um agente inibidor de plaquetas. O cilostazol estimula a adenilato ciclase através do receptor A2A na membrana plaquetária e de uma proteína Gs acoplada, levando assim ao aumento dos níveis de AMPc (Park & Kim, 2008).

Estudos também apontam que ele suprime a expressão de uma glicoproteína de membrana plaquetária chamada P-selectina envolvida na interação entre plaquetas, leucócitos e células endoteliais vasculares responsáveis pelo estado inflamatório e protrombótico induzido pela isquemia/reperfusão cerebral (Sallustio et al., 2010).

Ele também é capaz de ativar a sintase endotelial de óxido nítrico (NO), aumentando assim sua liberação e o efeito angiogênico. Pode também levar a expressão de moléculas de adesão endotelial-neutrófilos mediadas por alta concentração de glicose. Assim, o cilostazol pode ter aplicação potencial contra a lesão vascular associada à hiperglicemia (Sallustio et al., 2010).

Tem também efeito relevante no metabolismo lipídico, uma vez que é capaz de aumentar a atividade da lipoproteína

lipase, que é a enzima responsável pela hidrólise dos triglicerídeos, que, por sua vez, reduz os níveis séricos de triglicerídeos e aumenta os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Sallustio et al., 2010; Lee et al., 2005).

Diversos ensaios clínicos também sugeriram o cilostazol como um agente potencial para reduzir a reestenose pós angioplastia. Após o implante de stent convencional, o cilostazol foi comparável ou superior à ticlopidina na redução da reestenose. (Park & Kim, 2008; Weintraub, 2006). Estudos também mostram que o cilostazol está associado à regressão do espessamento médio-intimal da carótida, especialmente em DM2, diminuindo significativamente os triglicerídeos e aumentando o HDLc (Wan et al., 2022).

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do cilostazol na prevenção da aterosclerose, em ratos saudáveis e em ratos induzidos a desenvolver diabetes mellitus por injeção de estreptozotocina e com isso avaliar o possível impacto que esse medicamento tem na progressão da espessura das camadas arteriais de grande calibre e em qual das situações ele será mais efetivo.

2. Metodologia

Após aprovação da Comissão de Ética do Uso de Animal pelo processo número 017/2018, foram utilizados 60 ratos de 90 dias de vida, machos, e peso médio de aproximadamente 332g, oriundos do Biotério Central da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Todos os animais foram mantidos em gaiolas, sendo em número máximo de 5 animais por gaiola, com água “ad libitum”, em ambiente com temperatura e umidade controlada.

Os ratos foram mantidos em jejum alimentar por 4 horas. Foram, então, separados aleatoriamente 30 ratos e foi administrado 40 mg/kg de estreptozotocina (40g/l) diluída em soro fisiológico através de injeção peritoneal. A estreptozotocina (STZ) foi inicialmente isolada de *Streptomyces achromogenes* em 1960, com suas propriedades diabetogênicas descritas depois de Rakietyen N. 1963. Essa ação é caracterizada por efeitos bioquímicos advindos da morte seletiva de células das ilhotas pancreáticas (Junod et al., 1967) (Junod et al., 1969). Como resultado dessa ação, os animais têm produção deficiente de insulina, hiperglicemia, polidipsia e poliúria, características da diabetes mellitus tipo 1 humana (Kolb, 1987; Furman, 2015).

No segundo dia a glicemia desses animais foi aferida novamente. Os animais que apresentaram glicemia abaixo de 150 mg/dl receberam nova injeção de 40 mg/kg de estreptozotocina e aqueles que apresentaram glicemia entre 150 e 250 mg/dl receberam nova injeção de estreptozotocina de 20mg/kg. Naqueles ratos que apresentaram glicemia acima de 250 mg/dl não foi realizada nova administração de estreptozotocina. No sétimo dia do experimento foi realizada nova aferição da glicemia capilar da calda do animal para comprovar o estabelecimento do modelo de rato diabético (glicemia capilar acima de 200mg/dl).

Os animais que não desenvolveram diabetes mellitus foram descartados do experimento. A glicemia capilar desses animais foi aferida duas vezes por semana, e quando apresentaram glicemia acima de 350 mg/dl receberam Insulina Glargina na dose de 3 U subcutânea.

Esses ratos com indução de diabetes foram randomizados e divididos em 2 grupos. O grupo de diabetes mellitus de controle foi administrado apenas o veículo por gavagem por 8 semanas. E no grupo de diabetes mellitus com tratamento foi administrado cilostazol oral por gavagem na dose de 30mg/kg (Jung et al., 2013). também durante o período de 8 semanas.

Considerando que a vida útil do rato é de três anos, ratos desenvolvem rapidamente durante a infância e se tornam sexualmente maduros com cerca de seis semanas de idade, mas atingem a maturidade social cinco a seis meses mais tarde. Na idade adulta, a cada mês do animal é aproximadamente equivalente a 2,5 anos humanos (Andreollo et al., 2012).

No Quadro 1 está contido os medelos de ratos que foram utilizados no estudo, assim como o tratamento pelo qual cada grupo foi submetido.

Quadro 1 - Grupos de ratos por comorbidade e tratamento de escolha.

Grupos do experimento	
Grupos	Medicamentos
Não diabético tratado - G1	Cilostazol oral
Não diabético não tratado - G2	Veículo oral
Diabético não tratado - G3	Estreptozotocina intraperitoneal + Veículo oral
Diabético tratado - G4	Estreptozotocina intraperitoneal + Cilostazol oral

Fonte. Tabela criada pelo autor para mostrar os grupos estudados.

No segundo dia do experimento 13 ratos apresentavam glicemia acima de 250 mg/dl, 9 ratos apresentaram glicemia entre 150 e 250 mm/dl e foram destinados para uma segunda dose de 20 mg/kg estreptozotocina inicial e, ainda, 8 ratos apresentaram glicemia inferior a 150 mg/dl e foram submetidos a uma segunda dose de 40mg/kg de estreptozotocina intraperitoneal. Após nova glicemia capilar no sétimo dia 6 ratos foram excluídos da pesquisa porque apresentavam glicemia inferior a 200 mg/dl.

Depois do período de tratamento com Cilostazol, todos os ratos foram submetidos a eutanásia com superdosagem de anestesia geral (xilazina e quetamina intraperitoneal) e coletada amostra da parede da aorta por toracotomia.

Após a coleta, as amostras foram armazenadas em formol até a preparação das lâminas. Durante o processo de confecção das lâminas também houveram algumas perdas por deterioração das amostras e falha no preparo. Ao final do processo, o grupo dos ratos não diabético tratados com cilostazol (G1) compôs-se por 11 amostras, o grupo de rato não diabético tratado com veículo (G2) 12 amostras, o grupo de rato diabético tratados com veículos (G3) 11 amostras e o grupo de ratos diabéticos tratados com cilostazol (G4) 12 amostras.

Para montagem das lâminas foi realizada uma desidratação de forma progressiva quanto à graduação alcoólica (70%, 80%, 90% e 100%), sendo 1 hora para cada banho de álcool. Para remover completamente o álcool do interior dos tecidos foram realizados 2 banhos em xilol, sendo 1 hora para cada banho.

Na etapa de impregnação foram realizados 2 banhos em parafina líquida, sendo 1 hora para cada banho em estufa a 60°C. As amostras foram emblocadas em parafina e com auxílio de um micrótomo (LUPETEC) foram realizadas secções transversais de 3-4 µm de espessura.

Para impregnação dos corantes foram realizadas: desparafinização com 2 banhos de xilol 10 minutos cada; hidratação com graduação alcóolica decrescente (100%, 90% 80%, 70% 1 minuto cada) seguida de lavagem com água destilada. As lâminas foram então imersas em hematoxilina por 3 minutos, lavadas com água corrente por 10 minutos e imersas em eosina por 7 minutos. Ao final do processo as lâminas sofreram processo de desidratação e clarificação para selagem das lâminas.

Os cortes histológicos com a espessura endotelial dos segmentos aórticos foram fotografados em microscópio óptico Olympus AX70 (ampliação de 20 e 40x) (Waltham, MA, EUA) utilizando o software T capture versão 5.1.1 (Tucsen, Fuzhou, China).

O número da amostra foi calculado com base nos dados do artigo de XIE et al., 2016, sendo adotado um nível de significância de $\alpha=0,05$, para 4 grupos. Na avaliação estatística procedeu-se a análise descritiva dos dados com estimativa de média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo de todas as variáveis individualmente e por grupo. Em seguida, foi realizada, utilizando o programa GraphPad Prism 6, a análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações, seguido do teste de Tukey, com intervalo de confiança em 95% ($p \leq 0,05$).

Foram feitas três medidas de espessura da camada íntima das artérias aorta e delas a média aritmética (conforme ilustrado pela Figura 1), também foi feita a medida total da espessura endotelial, com uma medida (ilustrado na figura 2). Posteriormente da média das três medidas de espessura foram feitas as medidas totais dos grupos e comparação. As medidas foram realizadas sem o conhecimentos dos grupos pelo analisador.

Figura 1 - Espessamento da camada intimal da artéria aorta.



Fonte. Base de dados do autor.

Observe na figura as medidas da parede mediointimal que foi realizada para posterior análise das medidas.

Figura 2 - Espessamento endotelial da artéria aorta.



Fonte. Base de dados do autor.

Observe na figura a medida da camada endotelial total, que foi realizada para posterior análise das medidas.

3. Resultados e Discussão

Os resultados observados na estimativa de média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo de todas as variáveis por grupo estão representados na tabela 2. Observa-se uma grande variação na espessura da camada íntima das artérias aorta, mostrando que os grupos que foram tratados com cilostazol apresentaram as menores medidas quando comparadas aos grupos controle.

Quadro 2 - Valores das médias, medianas, desvios padrão, mínimo e máximo, medidos em micrômetros, da espessura da camada íntima das artérias aorta por grupo.

	MÉDIA	MEDIANA	DESV. P	MIN	MAX
G1	70.953	70.629	9800,469	57.949	90.308
G2	85.149	83.995	10997,35	62.903	108.803
G3	87.762	85.242	9666,869	73.353	109.621
G4	72.808	71.266	9356,651	58.934	90.198

Fonte. Tabela criada pelo autor para mostrar os grupos estudados.

A média da espessura da camada íntima da artéria aorta no grupo de ratos diabéticos tratados com veículo (G3) foi significativamente superior ao grupo de ratos diabéticos tratados com cilostazol (G4) $p=0,0008$ (Gráfico 1).

Porém não houve diferença estatisticamente significativa na média da espessura da camada endotelial total de ratos diabéticos não tratados em relação ao grupo de ratos diabéticos e não tratados $p=0,8322$ (Gráfico 2). Isso indica a maior ação do cilostazol na camada íntima das artérias.

A média da espessura da camada íntima da artéria aorta no grupo de ratos não diabéticos tratados com veículo (G2) foi significativamente superior ao grupo de ratos não diabéticos tratados com Cilostazol (G1) $p=0,0038$ (Gráfico 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa na média da espessura da camada endotelial total $p=0,1852$, assim como nos ratos diabéticos (Gráfico 2).

A média da espessura da camada íntima da artéria aorta no grupo de ratos não diabéticos tratados com veículo (G2) foi significativamente superior ao grupo de ratos diabéticos tratados com Cilostazol (G4) $p=0,0059$ (Gráfico 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa na média da espessura da camada endotelial total $p>0,9999$ (Gráfico 2).

A maior diferença foi observada no grupo de ratos não diabéticos tratados com Cilostazol (G1) e no grupo de ratos diabéticos tratados com veículo (G3), no qual o grau de significância foi de $p=0,0006$ para as camadas íntimas. (Gráfico 1).

Foi observado também relação significativa na comparação da espessura endotelial total entre o grupo de ratos não diabéticos tratados com veículo (G1) e do grupo de ratos diabéticos tratados com veículo (G3) $p=0,0479$ (Gráfico 2). Isso mostra que os ratos portadores de diabetes, tem a medida endotelial total maior que os não diabéticos, e que o tratamento com o cilostazol teve muita significância, visto que os ratos não diabéticos tratados com veículo (G2) também apresentaram uma espessura significativamente menor, porém menos expressiva que o grupo G1 fato que pode ser atribuída ao desenvolvimento da aterosclerose.

Figura 3 – Espessura da camada média das artérias aorta por grupo.

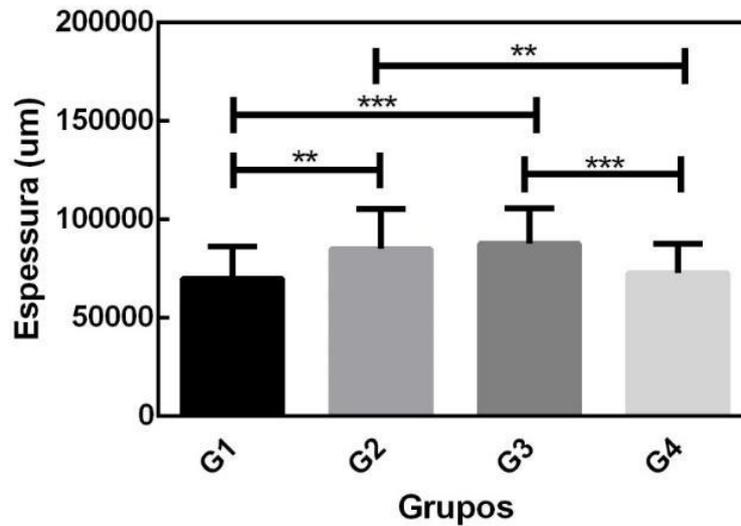


Gráfico 1 - *** P < 0,0009 vs controle, ** P < 0,005 vs controle. Fonte: Autores.

Observe na Figura 3, onde as colunas representam a espessura das camadas mediointimal das artérias de cada um dos grupos, observando que as menores medidas correspondem aos grupos dos animais que receberam tratamento com cilostazol.

Figura 4 – Espessura endotelial total da artéria aorta.

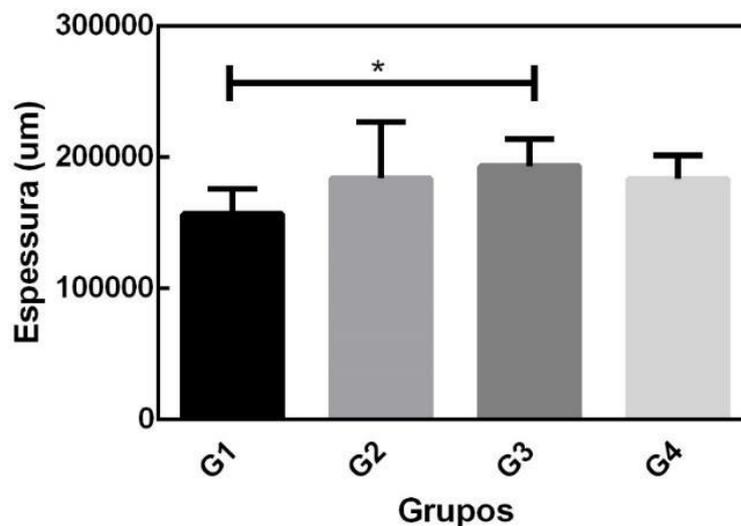


Gráfico 2 - * P < 0,05 vs controle. Fonte: Autores.

Observe na Figura 4, onde as colunas representam a espessura endotelial total das artérias de cada um dos grupos, observando que o grupo com maior redução de espessura foi o grupo que não era diabético e que foi tratado com cilostazol.

Embora o cilostazol possua alguns efeitos colaterais, ele geralmente é bem tolerado. Os efeitos colaterais comuns da terapia incluem cefaléia, diarreia, fezes anormais, edema periférico e palpitações. Todos esses efeitos colaterais são mais

frequentes do que os observados com pentoxifilina ou placebo (Sallustio et al., 2010) (Rogers et al., 2015).

Uma ligeira elevação da frequência cardíaca também pode ocorrer com a administração de cilostazol. Esses efeitos colaterais são de intensidade leve a moderada, transitórios ou aliviados com tratamento sintomático e raramente exigem a suspensão do tratamento. (Chapman & Goa, 2003). Cilostazol pode induzir taquicardia, taquiarritmia e hipotensão, casos raros mostraram que o cilostazol induziu a trombocitopenia ou leucopenia, progredindo para agranulocitose quando a administração do medicamento não é interrompida imediatamente (Bangalore et al., 2014) (Cilostazol, 2017).

Sua contraindicação é a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O cilostazol não aumenta a taxa de morte e mortalidade cardiovascular em pacientes tratados em comparação com placebo, com uma tendência não significativa para menos eventos em comparação com placebo. No geral, o cilostazol parece oferecer uma relação risco-benefício aceitável em pacientes com CI (Sallustio et al., 2010). Por esse motivo buscamos avaliar a eficácia do tratamento com o cilostazo visto que os benefícios podem superar os riscos, que são baixos.

Um estudo teve como objetivo avaliar se o cilostazol pode aumentar ainda mais o risco de sangramento quando adicionado a outros inibidores plaquetários, como clopidogrel ou aspirina, isoladamente e em todas as combinações. O achado mais importante foi que a adição de cilostazol à aspirina ou clopidogrel não causou aumento significativo no tempo de sangramento em comparação com aspirina isolada ou clopidogrel isoladamente (Sallustio et al., 2010). (Wilhite et al., 2003). Não houve nenhuma intercorrência por sangramento em nosso estudo.

A análise morfométrica dos segmentos aórticos desse experimento evidenciou diferença estatisticamente significativa nas espessuras da camada íntima das a.a. nos modelos de rato com diabetes induzida por injeção intra peritoneal de estreptozotocina após 8 semanas em relação ao grupo de rato não diabético e não tratados, o que indica que as alterações causadas pelo diabetes induzido por estreptozotocina já estão presentes após período de tempo. A comparação quanto a via de administração e os efeitos a longo prazo pela indução ao diabetes por estreptozotocina foram analisados por Delfino et al., 2002.

O estudo mostrou que a espessura da camada íntima das a.a. dos ratos não diabéticos que receberam tratamento com cilostazol estava significativamente menos espessa que a dos ratos que não receberam o tratamento com o cilostazol, evidenciando o benefício que pode ser obtido pelo uso do medicamento, quando se tratando de prevenção de eventos ateroscleróticos. Aqui podemos dizer que os vários mecanismos de ação que o cilostazol possui, como aumento dos níveis de AMPc descrito por Wan et al., 2022, a inibição da captação de adenosina descrito por Park e Kim, 2008, a sintase endotelial de óxido nítrico (NO), entre outros como apresentados por Sallustio et al., 2010. Esses vários mecanismos podem ter levado à não progressão da espessura íntima da a.a. como consequente prevenção da aterosclerose.

A diferença estatisticamente superior do grupo G3 na espessura da camada íntima em relação aos demais grupos (G1, G2, e G4) evidencia que o Cilostazol pode combater os vários mecanismos ateroscleróticos como demonstrados no estudo de Lee et al., 2005, que comparou o perfil lipídico de ratos que receberam tratamento com cilostazol depois de uma dieta com alto teor de gordura, Yoshikawa et al., 2008 também fez essa comparação e obteve resultados positivos com o uso do cilostazol, o que corrobora ainda mais o fato do nosso estudo ter apresentado resultados positivos na redução da espessura das a.a. dos ratos que foram induzidos a desenvolverem a aterosclerose por diabetes.

A redução significativa na espessura da camada íntima das a.a. no grupo G4 em relação ao grupo G3 mostra que o cilostazol tem um grande fator potencial protetor quando o diabetes é o fator que levou ao desenvolvimento da aterosclerose apoiando a hipótese de OMI et al., 2004 e também o estudo de Wan et al., 2022. Esse grande impacto em relação ao diabetes também já foi descrita e comparada pelo estudo de D. H. Lee et al., 2019 no estudo ESCAPE que observou e comparou os efeitos do cilostazol em pacientes portadores de diabetes.

Foi observada também diferença estatística significativa entre o grupo G3 e G1 na espessura endotelial total, a única

observada nessas medidas, mostrando que o cilostazol pode ter efeitos em várias camadas do endotélio a depender de fatores.

4. Conclusão

O cilostazol se mostrou um fator protetor para aterosclerose tanto no rato não diabético como no rato diabético, sendo no rato diabético não tratado e o rato não diabético tratado a maior diferença observada mostrando que o cilostazol pode ser um grande aliado na prevenção da aterosclerose em vários modelos, até mesmo quando não existia a presença do diabetes.

Reforçamos a necessidade de novos estudos, nos quais possam ser feitas maiores comparações entre o cilostazol e os outros medicamentos demonstrando a eficácia e benefício a longo prazo do uso do cilostazol.

Referências

- Amarante, R., Castro, R., Lage, A., & Cisternas, J. (2007). Diabetes Mellitus como fator de risco na aterogênese. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, 52(3), 87–93.
- Andreollo, N. A., Santos, E. F. dos, Araújo, M. R., & Lopes, L. R. (2012). Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 25(1), 49–51. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202012000100011>
- Bahia, L., Guilherme, L., Aguiar, K., Villela, N. R., Bottino, D., & Bouskela, E. (2004). Endotélio e aterosclerose. *Revista Da SOCERJ*, 17, 26–32.
- Bangalore, S., Singh, A., Toklu, B., DiNicolantonio, J. J., Croce, K., Feit, F., & Bhatt, D. L. (2014). Efficacy of cilostazol on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Insights from a meta-analysis of randomised trials. *Open Heart*, 1(1), 1–18. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000068>
- Chapman, T. M., & Goa, K. L. (2003). Cilostazol. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 3(2), 117–138. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303020-00006>
- Cilostazol*. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. (n.d.). *PubMed*. (2017). 450(Md), 1–5.
- Delfino, V. D., Figueiredo, J. F., Matsuo, T., Favero, M. E., Matni, A. M., & Mocelin, A. (2002). Diabetes mellitus induzido por estreptozotocina: comparação em longo prazo entre duas vias de administração. *J. Bras. Nefrol.*, 24(1), 31–36.
- Furman, B. L. (2015). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 70, 5.47.1-5.47.20. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- Hong, S., Nam, M., Little, B., Paik, S., Lee, K., Woo, J., & vessels, D. K.-H., 2019, undefined. (n.d.). Randomized control trial comparing the effect of cilostazol and aspirin on changes in carotid intima-medial thickness. *Springer*. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00380-019-01421-1>
- Hotta, V. T., Rangel, D. D. do N., Tavares, G. M. P., Mangini, S., & Lemos, P. A. (2017). Diagnosis and treatment of rare complication after endomyocardial biopsy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(6), 618–619. <https://doi.org/10.5935/abc.20170120>
- Induce, F. T., & Atherogenesis, I. O. R. (2008). Inflammation or Atherogenesis. *Health (San Francisco)*, 115–126.
- Jung, K. I., Kim, J. H., Park, H. Y. L., & Park, C. K. (2013). Neuroprotective effects of cilostazol on retinal ganglion cell damage in diabetic rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 345(3), 457–463. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.203067>
- Junod, A., Lambert, A. E., Orci, L., Pictet, R., Gonet, A. E., & Renold, A. E. (1967). Studies of the Diabetogenic Action of Streptozotocin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 126(1), 201–205. <https://doi.org/10.3181/00379727-126-32401>
- Junod, A., Lambert, A. E., Stauffacher, W., & Renold, A. E. (1969). Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *The Journal of Clinical Investigation*, 48(11), 2129–2139. <https://doi.org/10.1172/JCI106180>
- Kolb, H. (1987). Mouse models of insulin dependent diabetes: low-dose streptozocin-induced diabetes and nonobese diabetic (NOD) mice. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 3(3), 751–778. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610030308>
- Lee, D. H., Chun, E. J., Oh, T. J., Kim, K. M., Moon, J. H., Choi, S. H., Park, K. S., Jang, H. C., & Lim, S. (2019). Effect of cilostazol, a phosphodiesterase-3 inhibitor, on coronary artery stenosis and plaque characteristics in patients with type 2 diabetes: ESCAPE study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(6), 1409–1418. <https://doi.org/10.1111/dom.13667>
- Lee, J. H., Oh, G. T., Park, S. Y., Choi, J. H., Park, J. G., Kim, C. D., Lee, W. S., Rhim, B. Y., Shin, Y. W., & Hong, K. W. (2005). Cilostazol reduces atherosclerosis by inhibition of superoxide and tumor necrosis factor- α formation in low-density lipoprotein receptor-null mice fed high cholesterol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313(2), 502–509. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.079780>
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Omi, H., Okayama, N., Shimizu, M., Fukutomi, T., Nakamura, A., Imaeda, K., Okouchi, M., & Itoh, M. (2004). Cilostazol inhibits high glucose-mediated endothelial-neutrophil adhesion by decreasing adhesion molecule expression via NO production. *Microvascular Research*, 68(2), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2004.05.002>

- Park, J.-S., & Kim, Y.-J. (2008). The Clinical Effects of Cilostazol on Atherosclerotic Vascular Disease. *REVIEW Korean Circ J*, 38, 441–445. <https://synapse.koreamed.org/upload/SynapseData/PDFData/0054KCJ/kcj-38-441.pdf>
- Rakieten, N., Rakieten, M. L., & Nadkarni, M. V. (1963). Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemotherapy Reports, Rep.* 1963 May; 29, 91–98.
- Rogers, K. C., Oliphant, C. S., & Finks, S. W. (2015). Clinical Efficacy and Safety of Cilostazol: A Critical Review of the Literature. *Drugs*, 75(4), 377–395. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0364-3>
- Sallustio, F., Rotondo, F., Di Legge, S., & Stanzione, P. (2010). Cilostazol in the Management of Atherosclerosis. *Current Vascular Pharmacology*, 8(3), 363–372. <https://doi.org/10.2174/157016110791112331>
- Santos, M. G. dos, Pegoraro, M., Sandrini, F., & Macuco, E. C. (2008). Desenvolvimento da aterosclerose na infância-Artigo de Revisão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 90(4), 301–308. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008000400012>
- Wan, H., Huang, T., Yang, P., Wu, T., Zhang, H., & Wu, Q. (2022). Efficacy and Safety of Cilostazol for Atherosclerosis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 79(3), 390–398. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001195>
- Weintraub, W. S. (2006). The vascular effects of cilostazol. *Canadian Journal of Cardiology*, 22(SUPPL. B), 56B–60B. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(06\)70987-4](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(06)70987-4)
- Wilhite, D. B., Comerota, A. J., Schmieder, F. A., Throm, R. C., Gaughan, J. P., & Rao, A. K. (2003). Managing PAD with multiple platelet inhibitors: The effect of combination therapy on bleeding time. *Journal of Vascular Surgery*, 38(4), 710–713. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)01029-2](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(03)01029-2)
- Xie, T. Y., Yan, W., Lou, J., & Chen, X. Y. (2016). Effect of ozone on vascular endothelial growth factor (VEGF) and related inflammatory cytokines in rats with diabetic retinopathy. *Genetics and Molecular Research*, 15(2), 1–11. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027558>
- Yoshikawa, T., Mitani, K., Kotosai, K., Nozako, M., Miyakoda, G., & Yabuuchi, Y. (2008). Antiatherogenic effects of cilostazol and probucol alone, and in combination in low density lipoprotein receptor-deficient mice fed with a high fat diet. *Hormone and Metabolic Research*, 40(7), 473–478. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065348>