

Cilostazol

1-Pergunta de avaliação

O cilostazol é mais eficaz e seguro para o tratamento de doença arterial periférica e prevenção de acidente vascular cerebral do que outras drogas já disponíveis no SUS, com base na literatura médica especializada?

2- Da tecnologia analisada

2.1-Descrição

O cilostazol é um derivado quinolinônico. Tanto o cilostazol quanto seus metabolitos ativos inibem a atividade de fosfodiesterase e suprimem a degradação de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), resultando num aumento do AMPc em plaquetas e vasos sanguíneos. Ele inibe reversivelmente a agregação de plaquetas induzida por ADP, colagénio, ácido araquidônico, epinefrina, tromboxano A2, fator ativador de plaquetas, e tensão de cisalhamento.¹

2.2-Indicação prevista em bula

O cilostazol tem indicação formal no tratamento de doença vascular periférica, para redução do sintoma da claudicação intermitente e na prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral (AVC).²

2.3-Contra-indicações:¹

O cilostazol está contraindicado nas seguintes situações: sangramento patológico ativo, tal como hemorragia da úlcera péptica, hemorragia intracraniana; a insuficiência cardíaca congestiva de qualquer gravidade; hemostasia; hipersensibilidade à cilostazol ou qualquer dos componentes de sua fórmula.

2.4-Efeitos adversos¹

Os efeitos colaterais associados ao uso de cilostazol mais frequentes são:

Cardiovasculares: edema periférico (7% a 9%).

Gastrointestinais: dor abdominal (4% a 5%), diarreia (12% a 19%), o conteúdo de fezes anormais (12% a 15%), flatulência (2% a 3%), indigestão (6%), náusea (6 % a 7%).

Musculoesquelético: Dor lombar (6% a 7%), mialgia (2% a 3%).

Neurológicas: Tonturas (9% a 10%), dor de cabeça (27% a 34%), vertigem (1% a 3%).

Respiratório: aumento da frequência de tosse (3% a 4%), faringite (7% a 10%), rinite (7% a 12%).

Outros: doença infecciosa (10% a 14%)

Foram relatados efeitos colaterais mais sérios:

Cardiovasculares: palpitações (5% a 10%), taquicardia^(4%)

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia

2.5-Precauções¹

O uso de cilostazol pode exigir algumas precauções e por vezes um acompanhamento preconizado:

Cardiovascular:

- Taquicardia, palpitação, taquiarritmia, ou pode ocorrer hipotensão.
- Antecedentes de doença isquêmica do coração; aumento do risco de agravamento da angina de peito ou enfarte do miocárdio.

Hematológicas: a trombocitopenia ou leucopenia progredindo para agranulocitose foi relatado.

Hepática: insuficiência hepática moderada ou grave.

Renal: insuficiência renal grave (clearance de creatinina inferior a 25 mL / min).

3-Evidência

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed e Cochrane. Foram consultadas ainda as bases de dados Micromedex(Drugdex) e *Uptodate*.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.³

Warner CJ, Greaves SW, Larson RJ, Stone DH, Powell RJ, Walsh DB, Goodney PP.(2014)⁴

Esses autores conduziram uma metanálise cujo objetivo foi revisar de forma sistemática e analisar o efeito de cilostazol associado à medicação antiplaquetária, em comparação com monoterapia na prevenção de reestenose e melhora dos resultados clínicos após a terapia endovascular para a doença arterial periférica de membros inferiores, especificamente angioplastia e colocação de stent antiplaquetário de medicamentos.

Para tanto se utilizou dos seguintes desfechos:

- Reestenose pós-intervenção (medida pela ultra-sonografia duplex, angiotomografia, ou angiografia.);
- Permeabilidade, oclusão, a liberdade de revascularização da lesão alvo, salvamento de membro, e sobrevida livre de amputação;
- Mortalidade;
- Efeitos adversos da droga.

Este estudo apresentou os seguintes resultados conforme desfecho utilizado:

-Resultados relacionados à permeabilidade (incluindo reestenose, a permeabilidade e oclusão): quando combinado por meio de técnicas meta-analíticas, a estimativa demonstrou menores taxas de reestenose em pacientes que tomam cilostazol (RR, 0,71; IC 95%, 0,60-0,84; $P <0,001$).

-Resultados relacionados com membros (incluindo salvamento de membro, a sobrevida livre de amputação, e liberdade de revascularização da lesão alvo): a estimativa de resumo para a liberdade de revascularização da lesão alvo é RR 1,36 (IC 95%, 1,14-1,61; $P <0,001$); para a sobrevida livre de amputação, HR 0,63 (IC 95%, 0,47-0,85; $P = 0,002$); e para salvamento de membro, HR 0,42 (IC 95%, 0,27-0,66; $P <0,001$).

-Resultados relacionados à mortalidade: a estimativa de síntese calculada para os resultados relacionados à mortalidade não apresentou diferença significativa entre os grupos cilostazol e comparação em ambos os ensaios clínicos randomizados (RR, 0,64; IC 95%, 0,22-1,87; $P = 0,4$) e estudos de coorte (HR, 0,73; IC 95%, 0,45-1,19; $P = 0,2$).

-Efeitos adversos da droga: um ensaio clínico randomizado(ECR) não encontrou nenhuma diferença em complicações hemorrágicas entre os grupos cilostazol e ticlopidina. Os efeitos adversas notificados em três dos estudos incluídos foram palpitações (7%), dor de cabeça (4%) e edema periférico (2%).

A metanálise concluiu que de acordo com as evidências disponíveis, agregar cilostazol a terapêutica antiplaquetária após intervenções endovasculares (angioplastia de extremidade inferior e colocação de stent para a doença arterial periférica para a extremidade inferior, doença arterial periférica) pode provocar redução da reestenose, bem como melhorar o salvamento de membro, a sobrevida livre de amputação, e liberdade de revascularização da lesão alvo. No entanto, de uma forma geral não houve melhora significativa nos resultados relacionados à mortalidade (morte, morte cardiovascular, a sobrevida global).

Os resultados suportam a afirmação de que o cilostazol é um coadjuvante que pode ser considerado na conduta terapêutica de pacientes outrora submetidos a intervenção periférica. No entanto há várias barreiras potenciais para a promoção do uso de cilostazol como padrão, tais como custos e o fato de que, em todos os estudos, os malefícios do cilostazol não terem sido consistentemente abordados. Ademais os estudos apresentaram as seguintes limitações:

- a) Todos os estudos de avaliação de cilostazol foram realizados num contexto semelhante, no Japão, o que pode comprometer sua validade externa. Desta forma são necessários ensaios clínicos adicionais em populações heterogêneas para que a generalização desses achados seja possível.
- b) A maior parte dos estudos foram retrospectivos com potencial para viés de seleção e de confundimento relacionado.
- c) Os ensaios clínicos randomizados foram abertos e o tamanho das amostras foi relativamente pequena.
- d) Os resultados de mortalidade dos estudos de coorte retrospectivo foram heterogêneos.
- e) Esta meta-análise não tem potencial para detectar associações entre cilostazol e mortalidade.
- f) Os tipos de intervenção também variaram entre os estudos: a maioria era a colocação de stent fêmoro-poplíteo, mas angioplastia com balão de fêmural e tibiais foi incluído em vários estudos.
- g) Os estudos também variaram em suas comparações e co-intervenções.
- h) Os estudos considerados na metanálise usaram critérios de inclusão diferentes em vários aspectos importantes, como por exemplo, a indicação de intervenção variou de 100% isquemia crítica para 100% claudicação.
- i) Os estudos apresentaram grande variabilidade na medição e comunicação de resultados.

Qian Y, Bi Q.(2013)⁵

Esses autores conduziram uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do cilostazol em comparação com a aspirina para a prevenção do acidente vascular cerebral secundário em ensaios clínicos randomizados e controlados.

Os desfechos considerados foram: incidência de acidente vascular cerebral isquêmico; exacerbação da estenose da artéria intracraniana; efeitos colaterais (hemorragia grave, tonturas e dores de cabeça; palpitação distúrbios gastrointestinais).

Esta metanálise apresentou os seguintes resultados, estratificados por desfecho:

-Incidência de acidente vascular cerebral isquêmico: o combinado OR foi de 0,78 e IC 95% (0,59, 1,04), sem significância estatística ($Z = 1,68, P = 0,09$). Portanto, não foi observada nenhuma diferença entre os grupos cilostazol e aspirina na prevenção e cura de acidente vascular cerebral isquêmico.

-Progressão da estenose da artéria intracraniana: O combinado OR foi de 0,22, com IC 95% (0,07, 0,68), com significância estatística ($Z = 2,63, P = 0,009$). Portanto, de acordo com exame angiografia por ressonância magnética (MRA), cilostazol foi mais eficaz que a aspirina na prevenção da progressão da estenose da artéria intracraniana.

O combinado OR foi de 0,17, com IC 95% (0,05, 0,51), com significância estatística ($Z = 3,12, P = 0,002$). Portanto, de acordo com a análise Doppler transcraniano (TCD), o cilostazol foi superior ao controlo em prevenção e tratamento de progressão intracraniana estenose da artéria.

Efeitos adversos-Hemorragia grave: O combinado OR foi de 0,38 e IC 95% (0,24, 0,60), com significância estatística ($Z = 4,15, P <0,0001$). Assim, a incidência de hemorragia grave foi ligeiramente reduzida com cilostazole, em comparação com a aspirina.

Palpitação: O combinado OR foi de 0,96, com IC 95% (0,15, 6,21), sem significância estatística ($Z = 0,04, P = 0,97$). Portanto, não houve diferença no efeito colateral de palpitações cardíacas entre cilostazol e aspirina.

Tontura: O combinado OR foi de 1,44, com IC 95% (1,15, 1,80), com significância estatística ($Z = 3,18, P = 0,001$). Portanto, houve mais tontura associada com cilostazol do que com aspirina.

Doenças gastrointestinais: O combinado OR foi de 1,23, com IC 95% (1,04, 1,46), com significância estatística ($Z = 2,40, P = 0,02$) (veja a Figura 6). Assim, a incidência de doenças gastrintestinais causadas pelo cilostazol foi maior do que a incidência de doenças gastrintestinais causadas pela aspirina.

Dor de cabeça: O combinado OR foi de 1,78, com IC 95% (1,52, 2,10), com significância estatística ($Z = 6,97, P <0,00001$). Portanto, a prevalência de dores de cabeça com cilostazol foi maior do que com aspirina.

Esta metanálise concluiu que o cilostazol é uma alternativa eficaz para pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. Entretanto pontua que o número de estudos na literatura médica foi restrito com possível viés de publicação. Ademais reforça que há escassez de informações da ocultação da alocação nos ensaios clínicos, o que dificulta a avaliação de sua qualidade. Relata ainda a necessidade de mais estudos que avaliem a segurança e eficácia do cilostazol em maior número de pacientes e em comparação com outras drogas atualmente usadas na prevenção do acidente vascular cerebral secundária.

O estudo conclui ainda que o uso de cilostazol está associado a efeitos adversos tais como perturbações gastrointestinais (combinados CI 1,23, 95% (1,04, 1,46)), tonturas (combinados OR 1,44, 95% CI (1,15, 1,80)) e dores de cabeça (combinados ou 1,78, 95% CI (1,52, 2,10)).

4-Conclusões

As evidências apontam que o cilostazol é uma opção terapêutica frente a outros agentes antiplaquetários como “aspirina” (ácido acetilsalicílico) e clopidogrel, drogas estas disponíveis no sistema único de saúde (SUS). No entanto tal afirmação não faz desta

droga o tratamento de escolha para doença arterial periférica e prevenção de acidente vascular cerebral até porque quando a eficácia comparativa do cilostazol é medida com desfechos de importância clínica como mortalidade (morte, morte cardiovascular, a sobrevida global), seu uso não acrescenta melhora significativa. Da mesma forma quando considerado novos eventos de AVC os estudos não mostram diferença entre o cilostazol e o ácido acetilsalicílico.

5-Recomendação

Pelo exposto,

Essa equipe técnica **NÃO recomenda** a incorporação do CILOSTAZOL na RESME.

6-Referências

1-Micromedex Healthcare Series [internet]. Class, Contraindications, Serious Adverse Effects, Mecanismo de ação. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>. Acesso em: 03/06/2015.

2-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Vasogard. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5445822013&pIdAnexo=1686058. Acesso em: 03/06/2015.

3-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

4- W,CJ; G, SW; L, RJ; S,DH; P, RJ; W,DB; G,PP. **Cilostazol is associated with improved outcomes after peripheral endovascular interventions.** J Vasc Surg. 2014 Jun;59(6):1607-14. doi:10.1016/j.jvs.2013.11.096. Epub 2014 Jan 24. Review. PubMed PMID: 24468286; PubMed Central PMCID: PMC4279247.

5- Q,Y; B,Q. **Systematic study of cilostazol on secondary stroke prevention: a meta-analysis.** Eur J Med Res. 2013 Dec 6;18:53. doi: 10.1186/2047-783X-18-53. Retraction in: Eur J Med Res. 2015;20:39. doi:10.1186/s40001-015-0125-5. PubMed PMID: 24313983; PubMed Central PMCID: PMC4029517.

7-Anexos

A-Estratégia de busca

B-Lista de estudos excluídos

C-Sistematização de estudos selecionados

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho: Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Andréa Roledo; Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

Consultora técnica: Andréa Roledo.

Anexo A- Estratégia de busca- Cilostazol				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
"cilostazol"[Supplementary Concept] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND "loatrfree full text"[sb] AND "2005/06/06"[PDat] : "2015/06/03"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	5	2	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões sistemáticas com metanálise. Data da busca: 21/05/2015
cilostazol AND aspirin AND tag:(“systematic reviews”) AND year:(“2013” OR “2011” OR “2012” OR “2008” OR “2009” OR “2010” OR “2014” OR “2015”)	BVS portal de evidência	8	0	Só revisões sistemáticas; Artigo completo disponível gratuitamente. Data da busca 09/06/2015.

Anexo B - Lista de excluídos- Cilostazol		
Estudo	Motivo	Base
Melzer J, Saller R. [Clinical studies in peripheral arterial occlusive disease: update from the aspects of a meta-narrative review]. <i>Fortschr Komplementmed.</i> 2013;20 Suppl 2:17-21. doi: 10.1159/000351720. Epub 2013 Jun 14. Review. German. PubMed PMID: 23860108.	Não é revisão sistemática	Pubmed
Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. <i>Vasc Med.</i> 2010 Jun;15(3):181-8. doi:10.1177/1358863X10361545. Epub 2010 Apr 12. PubMed PMID: 20385711; PubMed Central PMCID: PMC2883185.	PICO diferente	Pubmed
Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. <i>Vasc Med.</i> 2010 Jun;15(3):181-8. doi:10.1177/1358863X10361545. Epub 2010 Apr 12. PubMed PMID: 20385711; PubMed Central PMCID: PMC2883185.	PICO diferente	Pubmed
SakuraiR, KooBK, KanedaH, BonneauHN, NagaiR, . Cilostazol added to aspirin and clopidogrel reduces revascularization without increases in major adverse events in patients with drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>International Journal of Cardiology</i> 2013;167(5) :2250-2258.	PICO diferente	BVS
DinicantonioJJ, LavieCJ, FaresH, MenezesAR, O'KeefeJH, BangaloreS, MesserliFH, . Meta-analysis of cilostazol versus aspirin for the secondary prevention of stroke. <i>American Journal of Cardiology</i> 2013;112(8) :1230-1234.	Duplicata	BVS
ChenZ, QianJ, ChenY, MaJ, GeJ, . Addition of cilostazol to conventional dual antiplatelet therapy reduces the risk of cardiac events and restenosis after drug-eluting stent implantation: a meta-analysis. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> 2013;53(5) :532-539.	PICO diferente	BVS
JenningsDL, KalusJS, . Addition of cilostazol to aspirin and a thienopyridine for prevention of restenosis after coronary artery stenting: a meta-analysis. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> 2010;50(4) :415-421.	PICO diferente	BVS
WangP, ZhouS, ZhouR, LiuG, TangP, HeJ, MaC, HeY, YangJ, . The effectiveness and safety of triple-antiplatelet treatment based on cilostazol for patients receiving percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. <i>Clinical Cardiology</i> 2012;35(10) :598-604.	PICO diferente	BVS
DingXL, XieC, JiangB, GaoJ, ZhangLL, ZhangH, ZhangJJ, MiaoLY, . Efficacy and safety of adjunctive cilostazol to dual antiplatelet therapy after stent implantation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics</i> 2013;18(3) :222-228.	PICO diferente	BVS
JangJS, JinHY, SeoJS, YangTH, KimDK, KimDS, KimDK, SeolSH, KimDL, ChoKL, KimBH, ParkYH, JeHG, JeongYH, KimWJ, LeeJY, LeeSW, . A meta-analysis of randomized controlled trials appraising the efficacy and safety of cilostazol after coronary artery stent implantation. <i>Cardiology</i> 2012;122(3) :133-143.	PICO diferente	BVS
TamhaneU, MeierP, ChetcutiS, ChenKY, RhaSW, GrossmanMP, GurmH, . Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contemporary stent based PCI: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>EuroIntervention</i> 2009;5(3) :384-393.	PICO diferente	BVS

Anexo C – sistematização do estudo selecionado – Cilostazol

Estudo	Objetivo do estudo	Desfechos considerados	Comparador	Resultados	Conclusão	Observação
Warner CJ, Greaves SW, Larson RJ, Stone DH, Powell RJ, Walsh DB, Goodney PP. Cilostazol is associated with improved outcomes after peripheral endovascular interventions. J Vasc Surg. 2014 Jun;59(6):1607-14. doi: 10.1016/j.jvs.2013.11.096. Epub 2014 Jan 24. Review. PubMed PMID: 24468286; PubMed Central PMCID: PMC4279247.	Revisar de forma sistemática e analisar o efeito de cilostazol (além de medicação antiplaquetária), em comparação com somente na prevenção de reestenose e melhorar os resultados clínicos após a terapia endovascular para a doença arterial periférica de membros inferiores, especificamente angioplastia e colocação de stent antiplaquetário de medicamentos.	- Reestenose pós-intervenção (medida pela ultrasonografia duplex, angiotomografia, ou angiografia.) - permeabilidade, oclusão, a liberdade de revascularização da lesão alvo, salvamento de membro, e sobrevida livre de amputação. - Mortalidade. - Efeitos adversos da droga.	- Quatro estudos compararam cilostazol sem cilostazol, enquanto que dois estudos compararam o cilostazol com ticlopidina, um medicamento antiplaquetário. A aspirina foi fornecida uma co-intervenção importante em ambos os braços de cada um dos estudos, e dependendo da preferência do cirurgião, clopidogrel foi dada como um co-intervenção para ambos os grupos em alguns estudos.	<p>Resultados relacionados à permeabilidade (incluindo reestenose, a permeabilidade, e oclusão): Quando combinado por meio de técnicas de meta-analítica, a estimativa resumo demonstrou menores taxas de reestenose em pacientes que tomam cilostazol (RR, 0,71; IC 95%, 0,60-0,84; $P <0,001$;).</p> <p>Resultados relacionados com membros (incluindo salvamento de membro, a sobrevida livre de amputação, e liberdade de revascularização da lesão alvo): a estimativa de resumo para a liberdade de revascularização da lesão alvo é RR 1,36 (IC 95%, 1,14-1,61; $P <0,001$); para a sobrevida livre de amputação, HR 0,63 (IC 95%, 0,47-0,85; $P = 0,002$); e para salvamento de membro, HR 0,42 (IC 95%, 0,27-0,66; $P <0,001$).</p> <p>Resultados relacionados à mortalidade: As estimativas de síntese calculados para os resultados relacionados à mortalidade não apresentou diferença significativa entre os grupos cilostazol e comparação em ambos os ensaios clínicos randomizados (RR, 0,64; IC 95%, 0,22-1,87; $P = 0,4$) e estudos de coorte (HR, 0,73; IC 95%, 0,45-1,19; $P = 0,2$).</p> <p>Efeitos adversos da droga: um ECR não encontrou nenhuma diferença em complicações hemorrágicas entre os grupos cilostazol e ticlopidina. Os efeitos adversas notificados em três dos estudos incluídos foram palpitacões (7%), dor de</p>	Nos grupos que receberam cilostazol, houve melhorias no salvamento de membro, a liberdade de revascularização da lesão alvo e sobrevida livre de amputação em vários estudos. No geral, não houve melhora significativa nos resultados relacionados à mortalidade (morte, morte cardiovascular, a sobrevida global)	<p>-O estudo não teve restrição de linguagem.</p> <p>-Outros desenhos de estudos que não ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão.</p> <p>-Pode haver evidência inadequada de generalização dos resultados de uma população para populações heterogêneas em todo o mundo, uma vez que todos os estudos foram realizados no Japão.</p> <p>- Em todos os estudos, malefícios do cilostazol não foram consistentemente</p>

				cabeça (4%) e edema periférico (2%).		abordados.
<p>Qian Y, Bi Q. Systematic study of cilostazol on secondary stroke prevention: a meta-analysis. Eur J Med Res. 2013 Dec 6;18:53. doi: 10.1186/2047-783X-18-53. Retraction in: Eur J Med Res. 2015;20:39. doi:10.1186/s40001-015-0125-5. PubMed PMID: 24313983; PubMed Central PMCID: PMC4029517.</p>	<p>Avaliar a segurança e eficácia do cilostazol contra aspirina para a prevenção do acidente vascular cerebral secundária em ensaios clínicos randomizados e controlados atuais, com o objetivo de fornecer orientações para a sua aplicação clínica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Incidência de acidente vascular cerebral isquêmico; - Exacerbação da estenose da artéria intracraniana. -Efeitos colaterais, analisados: hemorragia grave, tonturas e dores de cabeça; palpitação distúrbios gastrointestinais 	<ul style="list-style-type: none"> -Cilostazol aspirina; -Cilostazol placebo. 	<p>com com</p> <p>-Incidência de acidente vascular cerebral isquêmico: o combinado OR foi de 0,78 e IC 95% (0,59, 1,04), sem significância estatística ($Z = 1,68, P = 0,09$). Portanto, não foi observada nenhuma diferença entre os grupos cilostazol e aspirina na prevenção e cura de acidente vascular cerebral isquêmico.</p> <p>-Progressão da estenose da artéria intracraniana: O combinado OR foi de 0,22, com IC 95% (0,07, 0,68), com significância estatística ($Z = 2,63, P = 0,009$). Portanto, de acordo com exame angiografia por ressonância magnética (MRA), cilostazol foi mais eficaz que a aspirina na prevenção da progressão da estenose da artéria intracraniana.</p> <p>O combinado OR foi de 0,17, com IC 95% (0,05, 0,51), com significância estatística ($Z = 3,12, P = 0,002$). Portanto, de acordo com a análise Doppler transcraniano (TCD), o cilostazol foi superior ao controlo em prevenção e tratamento de progressão intracraniana estenose da artéria.</p> <p>Efeitos adversos-Hemorragia grave: O combinado OR foi de 0,38 e IC 95% (0,24, 0,60), com significância estatística ($Z = 4,15, P < 0,0001$). Assim, a incidência de hemorragia grave foi ligeiramente reduzida com cilostazole, em comparação com a aspirina.</p>	<p>O cilostazol é uma alternativa eficaz a aspirina para pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. Entretanto pontua que o número de estudos na literatura médica foi restrito com possível viés de publicação. Ademais reforça que há escassez de informações da ocultação da alocação nos ensaios clínicos, o que dificulta a avaliação de sua qualidade e relata a necessidade de mais estudos que avaliem a segurança e eficácia do cilostazol em maior número de pacientes e em comparação com outras drogas atualmente usadas na prevenção do acidente vascular cerebral secundária.</p>	

				<p>Palpitação: O combinado OR foi de 0,96, com IC 95% (0,15, 6,21), sem significância estatística ($Z = 0,04$, $P = 0,97$). Portanto, não houve diferença no efeito colateral de palpitações cardíacas entre cilostazol e aspirina.</p> <p>Tontura: O combinado OR foi de 1,44, com IC 95% (1,15, 1,80), com significância estatística ($Z = 3,18$, $P = 0,001$). Portanto, houve mais tontura associada com cilostazol do que com aspirina.</p> <p>Doenças gastrointestinais: O combinado OR foi de 1,23, com IC 95% (1,04, 1,46), com significância estatística ($Z = 2,40$, $P = 0,02$) (veja a Figura 6). Assim, a incidência de doenças gastrintestinais causadas pelo cilostazol foi maior do que a incidência de doenças gastrintestinais causadas pela aspirina.</p> <p>Dor de cabeça: O combinado OR foi de 1,78, com IC 95% (1,52, 2,10), com significância estatística ($Z = 6,97$, $P < 0,00001$). Portanto, a prevalência de dores de cabeça com cilostazol foi maior do que com aspirina.</p>	
--	--	--	--	--	--