



Pioglitazona e AVC

Dr. Carlos Eduardo Barra Couri
CRM-SP 102.310

Um dos desfechos macrovasculares menos abordados na diabetologia é o AVC, apesar de ele representar a segunda causa mais frequente de morte em pessoas com DM2¹ – Figura 1.

Além de promover morte, o AVC pode trazer sequelas potencialmente graves, comprometendo a qualidade de vida das pessoas.² Entre os inúmeros fatores de risco para a ocorrência de AVC a American Stroke Association destaca:²

- Hipertensão arterial.
- Fibrilação atrial.
- Dislipidemia.
- Obesidade.
- Tabagismo.
- Sedentarismo.
- Diabetes.
- Doença aterosclerótica carotídea.

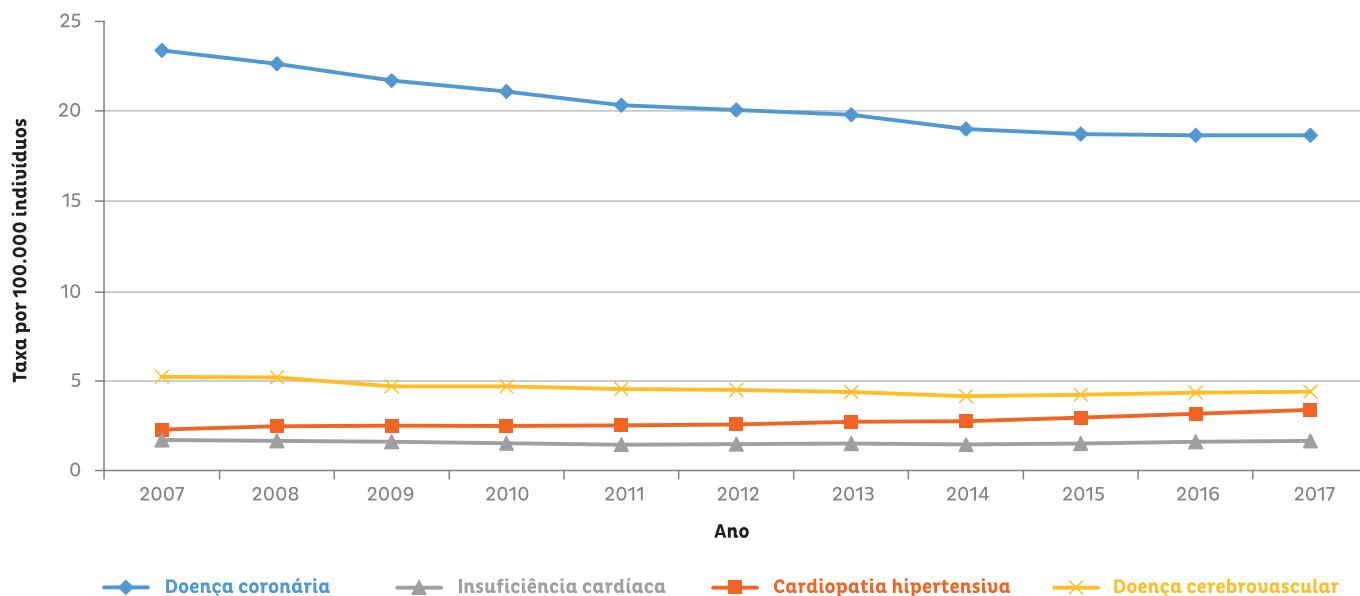


Figura 1: Taxa anual de mortalidade por diferentes tipos de doenças cardiovasculares em pessoas com diabetes nos Estados Unidos – 2007-2017 – subgrupo de doenças cardiovasculares. Fonte: Adaptado de Kim et al, 2019.

Por isso, o adequado controle de todos estes fatores deve ser perseguido por todos os profissionais de saúde.

A pioglitazona é um dos primeiros antidiabéticos a mostrar benefícios em desfechos ateroscleróticos em pessoas com DM2, antes mesmo da determinação do FDA para a obrigatoriedade da realização de estudos de desfechos cardiovasculares com medicamentos antidiabéticos.

Trata-se do PROACTIVE³ – um estudo desenhado para avaliar a segurança cardiovascular da pioglitazona numa população de indivíduos com DM2 e doença cardiovascular prévia.

O acompanhamento foi prospectivo, randomizado, placebo-controlado com seguimento mediano de 34 meses.

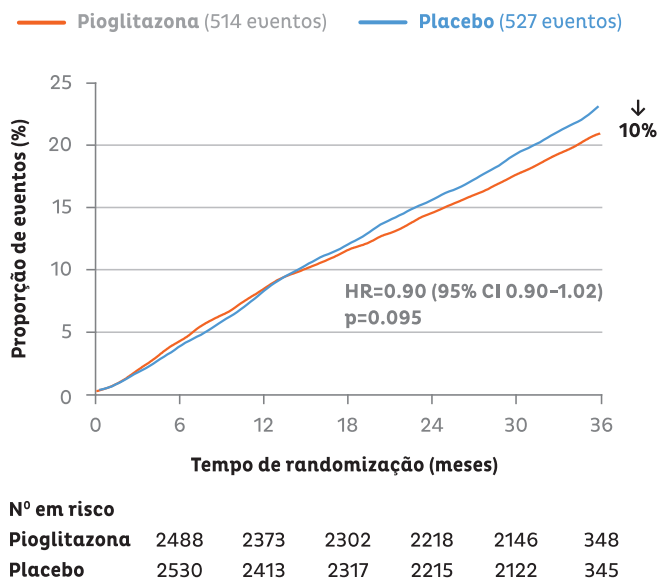
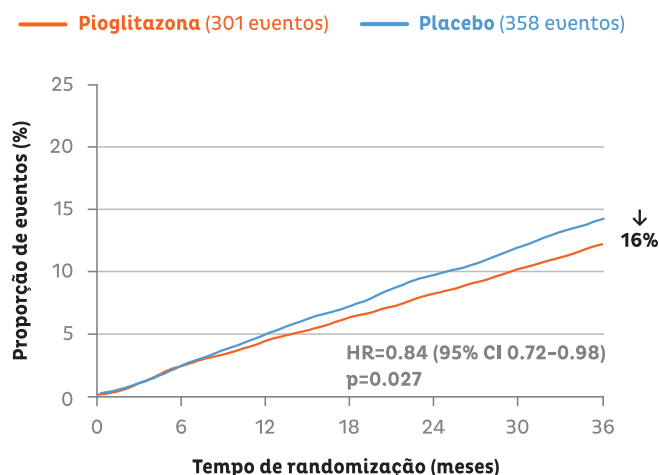


Figura 2: Ocorrência do desfecho primário composto de morte por todas as causas, infarto não fatal, AVC, síndrome coronária aguda, amputação de membros inferiores, revascularização coronária, revascularização de membros inferiores. Fonte: Adaptado de Dormandy et al, 2005.

O grupo pioglitazona apresentou redução de 10% na redução do desfecho primário do estudo em relação ao placebo, porém com valor de 0,095 – Figura 2. Quando se analisou o desfecho secundário composto de infarto não fatal, AVC e morte por todas as causas, o grupo pioglitazona mostrou redução de 16%³ – Figura 3.



Nº em risco

| | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|-----|
| Pioglitazona | 2536 | 2487 | 2435 | 2381 | 2336 | 396 |
| Placebo | 2566 | 2504 | 2442 | 2371 | 2315 | 390 |

Figura 3: Ocorrência do desfecho secundário composto por morte por todas as causas, infarto não fatal, AVC. Fonte: Adaptado de Dormandy et al, 2005.

Quando se selecionou somente o subgrupo de pacientes que tiveram AVC prévio, aqueles que utilizaram pioglitazona tiveram redução de risco de 47% de apresentar um novo AVC^{4,5} – Figura 4.

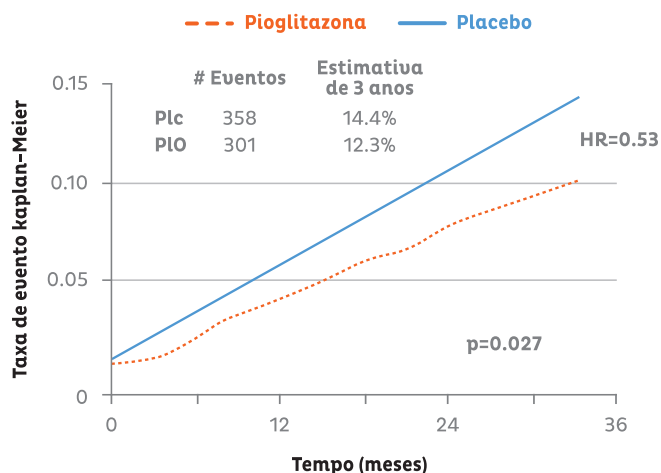


Figura 4: Risco de AVC no subgrupo de indivíduos do estudo PROACTIVE que tiveram AVC prévio. Fonte: Adaptado de DeFronzo et al, 2019.

Muitos não dão conta da importância dos resultados do PROACTIVE nos desfechos ateroscleróticos com pioglitazona em indivíduos com DM2. Nem o importantíssimo estudo EMPA-REG OUTCOME, com empagliflozina, mostrou redução dos desfechos ateroscleróticos.⁶

Muito se argumenta se os benefícios na redução de eventos aterotrombóticos em pessoas com DM2 seriam devidos à redução glicêmica ou devido aos efeitos extraglicêmicos da pioglitazona, como redução da inflamação, melhora no perfil lipídico, pressão arterial etc.

Para endereçar esta questão foi publicado o estudo IRIS⁷, que avaliou o efeito da pioglitazona na ocorrência de infarto e AVC em indivíduos sem diabetes e com evento cerebrovascular prévio (75% com pré-diabetes e 25% normoglicêmicos).

O uso de pioglitazona na dose de 45 mg ao dia promoveu redução estatisticamente significativa de 24% na ocorrência de IAM ou AVC não fatais.

Numa publicação mais recente do estudo IRIS avaliando 2.885 indivíduos exclusivamente com pré-diabetes, o grupo pioglitazona teve redução de 36% (p = 0,04) na incidência de AVC⁸ – Figura 5.

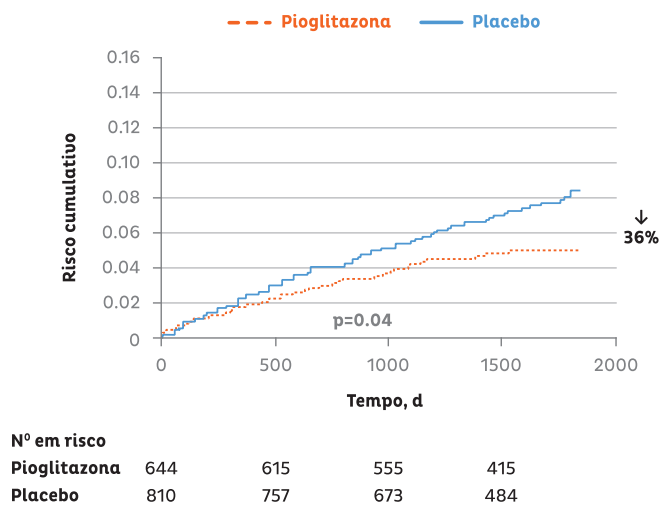


Figura 5: Risco de AVC no subgrupo de indivíduos do estudo IRIS com pré-diabetes. Fonte: Adaptado de Spence et al, 2019.

Em conclusão, o AVC é uma complicação comum em pessoas com DM2, e a pioglitazona possui resultados excelentes em prevenção de AVC tanto em pessoas com DM2 quanto em pessoas com pré-diabetes e síndrome metabólica, indicando que as suas ações extraglicêmicas (por exemplo, em lípidos, inflamação, resistência insulínica) podem ter papel decisivo neste cenário.⁴



Libbs
Porque se trata da vida

Referências bibliográficas: **1.** Kim D, Li AA, Cholankeril G, et al. Trends in overall, cardiovascular and cancer-related mortality among individuals with diabetes reported on death certificates in the United States between 2007 and 2017. *Diabetologia*. 2019; 62(7):1185-1194. **2.** American Stroke Association (ASA). Stroke risk factors you can control, treat and improve. [internet]. 2018. [acesso em 26 jun 2020]. Disponível em: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/stroke-risk-factors/stroke-risk-factors-you-can-control-treat-and-improve>. **3.** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. **4.** DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, . Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133-143. **5.** Zhou Y, Huang Y, Ji X, et al. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5). **6.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. **7.** Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-31. **8.** Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):526-535.

Parágrafos não referenciados correspondem a opinião e/ou prática clínica do autor.

Material destinado exclusivamente a profissionais da saúde autorizados a prescrever/dispensar medicamentos.