

A pioglitazona na prevenção do AVC: existe evidência?



Dr^a. Cynthia Valerio | Endocrinologista - CRM-RJ: 782.696
Dr. Andrei Sposito | Cardiologista - CRM-SP: 74.765



Dr^a. Cynthia Valerio
CRM-RJ: 782.696 | RQE: 16.082

Endocrinologista coordenadora do Ambulatório de Dislipidemia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE-RJ); presidente da Associação de Ensino e Pesquisa do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE-RJ); membro do Departamento de Dislipidemia e Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Caso clínico

Paciente do sexo masculino, 62 anos de idade, apresenta hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) diagnosticado há sete anos. Em uso de metformina 1.500mg/dia, sitagliptina 100mg/dia, valsartana 160mg/dia, AAS 100mg/dia e rosuvastatina 20mg/dia. Nega tabagismo e histórico pessoal de doença arterial coronária, mas descreve há dois anos episódio de pico hipertensivo com hemiparesia à esquerda, caracterizado como ataque isquêmico transitório (AIT) após atendimento em emergência (recuperação completa do déficit após 24 horas de evolução dos sintomas).

No histórico familiar, refere que o irmão teve infarto agudo do miocárdio (IAM) aos 54 anos e o pai faleceu aos 50 anos de idade em decorrência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVC). Ao exame físico, apresenta acantose nigricans cervical, acúmulo central de gordura, peso de 92kg, cintura de 102cm, PA de 130/80mmHg e IMC de 29,7kg/m². Exame segmentar sem alterações dignas de nota.

Seus exames iniciais apontavam bom controle glicêmico (glicemia de jejum 128mg/dL e HbA1c 6,7%) e dislipidemia mista, com colesterol total 155mg/dL; triglicerídeos 168mg/dL; HDL-colesterol 35mg/dL e LDL-colesterol 86mg/dL (ver tabela 1). Aos exames complementares, a elastografia hepática demonstrou ausência de fibrose, porém achados compatíveis com esteatose acentuada (S3 > 66%). Não apresentava alterações de fundo de olho e a pesquisa de microalbuminúria foi negativa. O ecodoppler de carótidas demonstrou ateromatose discreta com 30% de obstrução em carótida esquerda e 20% de carótida direita.

Tabela 1. Exames laboratoriais durante o tratamento

Exame	Resultado na consulta inicial	Após três meses
Glicemia (mg/dL)	128	106
Hemoglobina glicada	6,7 %	5,8%
Colesterol total (mg/dL)	155	132
HDL-colesterol (mg/dL)	35	41
LDL-colesterol (mg/dL)	86	68
Triglicérides (mg/dL)	168	116
TGO/TGP/GGT (UI/L)	29/58/38	16/24/20

Hipótese diagnóstica

Trata-se de um paciente com DM2 há sete anos, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia mista (típica da síndrome metabólica), sobrepeso e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Não apresenta complicações microvasculares relacionadas ao diabetes, mas já tem doença macrovascular (doença aterosclerótica ao ecodoppler de carótidas e histórico de AIT), o que o caracteriza como um paciente de muito alto risco cardiovascular (CV).

Evolução e tratamento

Na consulta inicial, foi realizado ajuste da dose de rosuvastatina (40mg/dia) e iniciada pioglitazona (30 mg/dia). Todas as demais medicações foram mantidas. Na reavaliação após 12 semanas, o paciente retorna com exame físico (peso e PA) inalterado e muito motivado com a melhora dos parâmetros metabólicos.

Visão do endocrinologista

O benefício observado com pioglitazona na redução de risco cardiovascular em indivíduos com DM2 e/ou resistência à insulina envolve uma série de efeitos pleiotrópicos (ação anti-inflamatória, efeito na disfunção endotelial, melhora do perfil lipídico e glicêmico) e de diminuição de progressão da aterosclerose, conforme avaliações prévias realizadas com estudos de desfecho intermediário.^{1,2}

Entretanto, são os dados de estudos com os chamados desfechos “duros” que fornecem as melhores evidências quanto à eficácia e segurança da medicação para prevenção de eventos CV. No estudo PROACTIVE,³ o uso de pioglitazona

em 5.238 indivíduos com DM2 associado a outros fatores de risco CV demonstrou redução dos desfechos CV combinados (morte CV, IAM não fatal e AVC) em 16% com $p < 0,027$ (IC de 95%: 0,72-0,98). Apesar de não ter sido o desfecho primário delineado para o estudo, tais resultados já apontavam o potencial de redução de eventos cardiovasculares com a pioglitazona. Em pacientes que já tinham evento CV prévio, os resultados foram ainda mais significativos: redução de 28% do risco de IAM fatal e não fatal com $p < 0,045$ (IC de 95%: 0,52-0,99) e de 47% no risco de AVC com $p = 0,009$ (IC de 95%: 0,34-0,85).³

Desde então, análises subsequentes têm confirmado esses achados de forma consistente. O estudo IRIS,⁴ publicado em 2016 no *NEJM*, incluiu 3.786 indivíduos com resistência à insulina (6% a 6,7% apresentavam diagnóstico de DM2) e que haviam sofrido acidente vascular cerebral ou AIT recente. O objetivo principal foi redução do risco de AVC ou IAM em cinco anos de seguimento, quando comparado ao placebo. Os resultados demonstraram redução de 26% do desfecho composto (AVC ou IAM) com $p < 0,007$ (IC de 95%: 0,62-0,93).⁴ Uma análise *post-hoc* realizada após cinco anos, avaliando 2.885 dos indivíduos incluídos no estudo inicial, demonstrou que o efeito de redução de risco de eventos CV (IAM/AVC) se manteve em 43%; com redução em 36% do risco de ocorrência de um novo AVC. O efeito de prevenção secundária observado para os dois desfechos foi amplificado naqueles pacientes que tiveram boa adesão ao tratamento e cumpriram mais de 80% do protocolo do estudo (NNT = 24).⁵

Corroborando esses dados, uma metanálise que incluiu apenas estudos randomizados controlados ($n = 4.980$) de pacientes com AVC prévio e resistência à insulina, pré-diabetes e diabetes *mellitus* demonstrou que o uso de pioglitazona esteve associado a um risco 42% menor de recorrência do AVC.⁶

Conclusão

O paciente do caso clínico descrito apresenta múltiplas comorbidades para as quais o uso de pioglitazona seria benéfico (EHNA, DM2 e AIT). Notadamente, dentre estas, a possibilidade de um novo AVC é a que apresentaria maior impacto em sua qualidade de vida. Nos últimos 15 anos, robustas evidências da literatura têm demonstrado o efeito da pioglitazona na redução das taxas de AVC, especialmente na prevenção secundária. Trata-se de uma opção segura, eficaz e absolutamente indicada para indivíduos com eventos prévios e com alto risco de recorrência de doença cerebrovascular.

Referências bibliográficas

1. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2572-81.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Comparison of pioglitazone vs. glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
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;366:1279-89.
4. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-31.
5. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, IRIS Investigators. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):526-35.
6. Lee M, Saver JL, Liao HW et al. Pioglitazone for secondary stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(2):388-93.



Dr. Andrei Sposito
CRM-SP: 74.765

Professor titular de Cardiologia da Universidade Estadual de Campinas
(Unicamp)

Globalmente, o acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade e há custos econômicos substanciais para os cuidados pós-AVC.¹ Embora as taxas de mortalidade ajustadas por idade tenham diminuído de 1990 a 2016, a redução na incidência foi menos acentuada, indicando que o impacto socioeconômico do AVC provavelmente permanecerá alto.² À medida que a expectativa de vida se alonga e as populações envelhecem, eleva-se a prevalência de fatores de risco cardiovasculares, entre eles o pré-diabetes e o diabetes.² Assim, espera-se que a incidência de AVC aumente ainda mais até que estratégias eficazes de prevenção sejam mais amplamente implementadas.

Uma das estratégias terapêuticas que reduziram consistentemente a incidência de AVC em indivíduos com pré-diabetes ou diabetes foi o tratamento com pioglitazona. Embora seja incerto como a pioglitazona diminui especificamente os eventos cerebrovasculares, vários mecanismos da pioglitazona podem contribuir para reduzir o risco de AVC recorrente. A pioglitazona melhora a sensibilidade à insulina, reduzindo assim a atividade inflamatória sistêmica e os triglicerídeos, aumentando o HDL-C e a função do HDL em captar colesterol livre dos tecidos, isso é, o transporte reverso, e reduz a pressão arterial.³⁻⁵ Além disso, a pioglitazona reduz o risco de conversão de pré-diabetes em diabetes *mellitus*⁶ e retarda a progressão da aterosclerose carotídea e coronária em pacientes diabéticos.^{7,8}

Em pacientes com AVC prévio ou mesmo um ataque isquêmico transitório (AIT), o tratamento com pioglitazona reduziu em 32% o risco de AVC recorrente e 25% o de eventos cardiovasculares maiores.⁹ Não houve evidência de efeito sobre todas as causas de mortalidade e insuficiência cardíaca.⁹ A magnitude dos benefícios parece ser ainda maior em pacientes com boa

adesão à terapia. No subgrupo de pacientes com mais de 80% de adesão terapêutica, houve 33% de redução do risco relativo de AVC, 52% de redução do risco relativo de síndrome coronária aguda e 80% de redução do risco de diabetes incidente entre pré-diabéticos.¹⁰ Embora haja aumento na incidência de fraturas, o número necessário para que se observe uma fratura é de 125 e o número necessário para que se previna um AVC é de 12 e um infarto do miocárdio, 24.¹⁰ Em outras palavras, é cerca de dez vezes maior a redução do risco absoluto de AVC que o aumento do risco absoluto de fratura.

O risco de demência está intimamente relacionado ao risco de AVC. Nesse contexto, um estudo observacional acompanhou por cinco anos pacientes tratados ou não com pioglitazona.¹¹ O risco de demência diminuiu em 23% na coorte tratada com pioglitazona mesmo após ajuste para idade, sexo, hipertensão e AVC.¹¹

Em prevenção primária de AVC, os dados são menos abundantes e há ainda espaço para investigação. Em um estudo observacional baseado em um banco de dados administrativo nacional de base populacional na Ásia, o uso de pioglitazona foi associado a uma diminuição do risco de AVC isquêmico entre pacientes com diabetes tipo 2 e sem doenças cardiovasculares estabelecidas, mas que apresentavam fatores de risco para doenças cardiovasculares.¹² Como o risco absoluto de AVC nos pacientes em prevenção primária é por princípio mais baixo que naqueles em prevenção secundária, estudos como este são necessários para caracterizar marcadores de benefício da pioglitazona na redução do risco de AVC. É muito provável que pacientes diabéticos ou pré-diabéticos com aterosclerose subclínica ou com múltiplos fatores de risco tenham benefício na redução da incidência de eventos cerebrovasculares. Ainda assim, novos estudos controlados prospectivos precisam ser conduzidos para que possamos provar e estimar a magnitude desse benefício.

Conclusão

A recorrência de eventos cerebrovasculares é frequente e tem um impacto inestimável pelo prejuízo cognitivo, social, econômico e pela mortalidade. O risco residual permanece elevado quando as medidas de controle dos fatores de risco estão bem empregadas. Naqueles com diabetes ou pré-diabetes, o uso de pioglitazona reduz adicionalmente o risco de recorrência e deve, portanto, ser considerada na prática clínica.

Referências bibliográficas

1. Rajsic S, Gothe H, Borba HH et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ.* 2019;20:107-34.
2. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:439-58.
3. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016;374:1321-31.
4. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:1431-6.
5. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:127-35.
6. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364:1104-15.
7. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2572-81.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1561-73.
9. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for secondary stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:388-93.
10. 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;76:526-35.
11. Chou PS, Ho BL, Yang YH. Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:1053-7.
12. Hung YC, Chiu LT, Huang HY, Bau DT. Pioglitazone for primary stroke prevention in Asian patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:94.

DOC

RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878

SP (11) 97269-9516

www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO: Renato Gregório | **Gerente geral:** Sâmia Nascimento | **Gerente editorial:** Bruno Aires (MTB 26.204/RJ) | **Coordenadora de conteúdo:** Bárbara Mello | **Coordenador médico:** Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ) | **Coordenadora de Pró-DOC:** Alice Selles | **Revisora:** Paloma Sousa | **Designers gráficos:** Douglas Almeida e Monica Mendes | **Gerentes de relacionamento:** Fabiana Costa, Karina Magalhães e Thiago Garcia | **Assistentes comerciais:** Heryka Nascimento e Jessica Oliveira | **Produção gráfica:** Viviane Telles

Copyright © 2021 by DOC. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC para o laboratório Libbs, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC. Publicação destinada à classe médica. O conteúdo deste material é de responsabilidade de seu autor, não refletindo necessariamente a opinião da Libbs.



Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos
Esse material é de uso exclusivo, sem autorização de postagem e/ou compartilhamento