

Antidiabéticos orais na prevenção de recorrência de evento isquêmico: revisão sistemática

Oral antidiabetics in the prevention of recurrence of ischemic event: systematic review

Antidiabéticos orales en la prevención de la recurrencia de eventos isquémicos: revisión sistemática

Luis Miguel Moraes Araujo¹, Cristiane Fiquene Conti²,
Márcio Moysés de Oliveira³

1. Acadêmico de Medicina, Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão. São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-4894-8537>

2. Médica, Professora Doutora, Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Maranhão. São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2758-4830>

3. Médico, Professor Doutor, Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Maranhão. São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8768-5297>

Resumo

Introdução. O acidente vascular cerebral (AVC) é um problema cerebrovascular bem prevalente que se associa com condições de desregulação glicêmica, como o diabetes mellitus e a pré-diabetes. **Objetivo.** Analisar a efetividade e a segurança do uso de medicamentos antidiabéticos orais na prevenção da recorrência de evento cerebral isquêmico. **Método.** Revisão sistemática envolvendo o uso de antidiabéticos orais para a prevenção de novos eventos isquêmicos em pacientes que tiveram acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) ou ataque isquêmico transitório (AIT) com resistência à insulina ou pré-diabetes. **Resultados.** no artigo incluído nesta revisão foi possível observar que em um total de 3876 participantes, com acompanhamento mediano de 4,8 anos, houve uma diminuição na quantidade percentual de recorrência de novos eventos isquêmicos, ocorreram 155 AVC em 138 pacientes no grupo intervenção, e 222 AVC em 181 participantes no grupo placebo (risco em 5 anos, 8,0% em comparação com 10,7%; HR, 0,75; IC 95%, 0,60–0,94; P=0,01). Os resultados se mantiveram mesmo após ajuste para características basais (HR, 0,74; 95% CI, 0,59–0,92; P=0,007). Pacientes no grupo intervenção apresentaram bem mais casos de edema, ganho de peso, falta de ar, e fraturas do que os pacientes do grupo placebo, mas sem diferença significativa para qualquer tipo de câncer, hospitalização e mortalidade. **Conclusões.** A pioglitazona apresentou uma tendência favorável como tratamento preventivo para novo AVC em pacientes pré-diabéticos ou com resistência à insulina, especialmente para alguns subgrupos de acidente vascular cerebral isquêmico. Ainda assim, mais estudos precisam ser realizados para confirmar tais dados.

Unitermos. Acidente vascular cerebral; Antidiabéticos orais; Resistência à insulina

Abstract

Introduction. Stroke is a very prevalent cerebrovascular problem that is associated with conditions of glycemic dysregulation, such as diabetes mellitus and prediabetes. **Objective.** To analyze the effectiveness and safety of the use of oral antidiabetic drugs in the prevention of the recurrence of ischemic cerebral events. **Method.** Systematic review involving the use of oral antidiabetics for the prevention of new ischemic events in patients who have had ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) with insulin resistance or prediabetes. **Results.** In the article included in this review, it was possible to observe that in a total of 3876 participants, with a median follow-up of 4.8 years, there was a decrease in the percentage of recurrence of new ischemic events, 155 strokes occurred in 138 patients in the intervention group, and 222 strokes in 181 participants in the placebo group (5-year risk, 8.0% compared with 10.7%; HR, 0.75; 95% CI, 0.60–0.94; P=0.01). The results were maintained even after

adjustment for baseline characteristics (HR, 0.74; 95% CI, 0.59–0.92; P=0.007). Patients in the intervention group had significantly more cases of edema, weight gain, shortness of breath, and fractures than patients in the placebo group, but with no significant difference for any type of cancer, hospitalization, and mortality. **Conclusions.** Pioglitazone showed a favorable trend as a preventive treatment for new stroke in prediabetic or insulin-resistant patients, especially for some subgroups of ischemic stroke. However, further studies need to be performed to confirm this data.

Keywords. Stroke; Oral antidiabetics; Insulin resistance

RESUMEN

Introducción. El accidente cerebrovascular es un problema cerebrovascular muy prevalente que se asocia con condiciones de desregulación glucémica, como la diabetes mellitus y la prediabetes. **Objetivo.** Analizar la efectividad y seguridad del uso de medicamentos antidiabéticos orales en la prevención de la recurrencia de eventos isquémicos cerebrales.

Método. Revisión sistemática del uso de antidiabéticos orales para la prevención de nuevos eventos isquémicos en pacientes que han sufrido un ictus isquémico (ictus) o ataque isquémico transitorio (AIT) con resistencia a la insulina o prediabetes. **Resultados.** En el artículo incluido en esta revisión se pudo observar que en un total de 3876 participantes, con una mediana de seguimiento de 4,8 años, hubo una disminución en el porcentaje de recurrencia de nuevos eventos isquémicos, ocurrieron 155 accidentes cerebrovasculares. en 138 pacientes en el grupo de intervención y 222 accidentes cerebrovasculares en 181 participantes en el grupo de placebo (riesgo a 5 años, 8,0 % en comparación con 10,7 %; HR, 0,75; IC del 95 %, 0,60–0,94; P=0,01). Los resultados se mantuvieron incluso después del ajuste por las características iniciales (HR, 0,74; IC 95 %, 0,59–0,92; P=0,007). Los pacientes del grupo de intervención tuvieron significativamente más casos de edema, aumento de peso, dificultad para respirar y fracturas que los pacientes del grupo de placebo, pero sin diferencias significativas en ningún tipo de cáncer, hospitalización y mortalidad. **Conclusiones.** La pioglitazona mostró una tendencia favorable como tratamiento preventivo de nuevos ictus en pacientes prediabéticos o con resistencia a la insulina, especialmente para algunos subgrupos de ictus isquémicos. Aún así, es necesario realizar más estudios para confirmar dichos datos.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular; Antidiabéticos orales; Resistencia a la insulina

Trabalho realizado na Universidade Federal do Maranhão. São Luís-MA, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 12/08/2024

Aceito em: 09/12/2024

Endereço para correspondência: Márcio Moysés de Oliveira. Av. dos Portugueses 1966. Cidade Universitária Dom Delgado. Bacanga. Prédio de Anatomia. São Luís-MA, Brasil. CEP 65080-805. Site: www.ufma.br E-mail: marcio.moyses@ufma.br

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma condição que envolve a diminuição do fornecimento adequado de oxigênio para determinada área do sistema nervoso central, de forma que os neurônios da área afetada entram em morte celular¹, portanto, está relacionado às evidências de dano irreversível no tecido nervoso, normalmente perceptível por exames de imagem, e abrange classificações como AVC isquêmico, hemorrágico e subaracnóideo, por exemplo¹⁻³.

Um dos fatores de risco para a ocorrência de AVC (primeiro ou recorrente) é a presença de diabetes mellitus (DM)⁴⁻⁶, condição clínica que descreve doenças metabólicas em que a característica principal é a hiperglicemia crônica, podendo ocorrer por resistência aos efeitos da insulina, por baixa secreção de insulina ou por ambos⁷.

Além da DM, deve-se mencionar a pré-diabetes, que é um estado metabólico caracterizado pelo metabolismo de glicose alterado, mas que não atinge os critérios para o diagnóstico de diabetes⁸, podendo ser classificado como intolerância à glicose (ITG) ou como glicemia de jejum alterada (GJA)^{7,8}.

Ressalta-se que a ITG é uma condição bem prevalente em indivíduos com eventos isquêmicos, podendo atingir mais de um quarto dessa população⁹, sendo relacionada de forma mais significativa a maiores chances de AVC (primeiro ou recorrente)^{5,6,10,11}. Ademais, a resistência à insulina (RI) é uma outra condição clínica que pode estar presente tanto em diabéticos como em não diabéticos, e também apresentou relação com AVC recorrente em pacientes não diabéticos¹².

Tendo em vista tais dados, por inferência, pode-se afirmar que, já que essas condições estão relacionadas a um maior risco de AVC recorrente, o controle glicêmico com o uso de antidiabéticos orais seria uma forma complementar para diminuir a incidência desses outros eventos cerebrovasculares, ao menos prevenindo a progressão para a diabetes, que normalmente possui maior incidência de eventos recorrentes do que as outras condições⁵.

Por fim, uma meta-análise já encontrou que a Pioglitazona, um hipoglicemiante oral da classe das glitazonas, inibidoras da enzima gama-PPAR, possui certo efeito para diminuir o risco da recorrência de AVC em pessoas com metabolismo glicêmico alterado. Entretanto, o estudo incluiu estudos com pacientes que não foram verificados como tendo ou não RI, de forma que não fica claro se há um benefício real para esse grupo específico¹³.

Dado que condições de glicemia anormais estão relacionadas claramente com recorrência de AVC, o presente estudo busca esclarecer o que a literatura apresenta quanto ao uso de antidiabéticos orais para prevenção de novo AVC em pacientes pré-diabéticos ou apenas com resistência à insulina.

De forma a elucidar se o controle glicêmico nesses estados pós-AVC teria relevância clínica para prevenir a recorrência de eventos cerebrovasculares em pré-diabéticos ou pacientes com RI, faz-se necessário a busca, na literatura disponível, por evidências científicas relacionadas ao uso de drogas antidiabéticas orais para prevenção secundária de AVC em indivíduos com metabolismo glicêmico alterado.

O objetivo foi analisar a efetividade e a segurança do uso de medicamentos antidiabéticos orais na prevenção da recorrência de evento cerebral isquêmico em pacientes com resistência à insulina ou pré-diabetes.

MÉTODO

Tipo de estudo

Revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados e análises secundárias de ensaios clínicos randomizados.

Local do estudo

As reuniões, coordenação do projeto, análise dos dados e elaboração do trabalho foram realizadas no Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Maranhão.

Tamanho da amostra

A amostra correspondeu ao número de estudos disponíveis nas bases de dados.

Tipos de estudos primários

Ensaio clínicos randomizados ou análises secundárias de ensaios clínicos randomizados, publicados, envolvendo o uso de antidiabéticos orais para a prevenção de novos eventos isquêmicos em pacientes que tiveram AVCi ou AIT e com RI ou pré-diabetes. O estudo deveria comparar os desfechos entre um grupo intervenção com ao menos outro grupo controle (placebo ou tratamento padrão). Não houve restrições quanto ao idioma de publicação.

Tipos de participantes

Indivíduos que tiveram AVCi ou AIT dentro de 6 meses da randomização e que possuíam o diagnóstico de RI ou pré-

diabetes. O diagnóstico de AVCi ou AIT deveriam ser estabelecidos de acordo com as novas definições de AVCi e AIT, endossadas pela AHA/ASA^{1,14}.

Critérios de inclusão no estudo

Os estudos foram do tipo ensaio clínico randomizado ou uma análise secundária de um ensaio clínico randomizado, com comparação do fármaco estudado com algum controle (como placebo ou tratamento padrão) em pacientes com RI ou pré-diabéticos, que tiveram um AVC ou AIT. O acompanhamento deveria ter duração de ao menos 3 meses.

O paciente com RI foi caracterizado por meio do exame de clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico, ou por meio de outro índice de determinação de RI conhecido, como o HOMA-IR, HOMA2 ou QUICKI¹⁵.

O diagnóstico de pré-diabetes foi definido por ITG, com glicemia plasmática de 2 horas de 140-199mg/dL após a ingestão de carga oral de 75g de glicose ou uma combinação dos dois com base em um TOTG, ou por GJA, com glicemia plasmática de 100-125mg/dL, ou critérios adicionais baseados em HbA1c entre 5,7%-6,4%, de acordo com a Associação Americana de Diabetes⁸.

Os estudos deveriam incluir uma análise de acordo com os critérios mais atualizados de AVC segundo a ASA/AHA¹.

Critérios de exclusão

Os estudos excluídos foram aqueles que não forneceram de forma clara os dados dos resultados, incluindo

a quantidade absoluta de participantes, que incluíram pacientes em uso de insulina previamente à inclusão no estudo, ou que não tiveram como desfecho primário ou secundário AVC recorrente ou AIT recorrente. Também foram excluídos estudos que não estivessem de acordo com os critérios atualizados de AVCi e AIT da ASA/AHA^{1,14}.

Tipos de intervenção

Uso de antidiabéticos orais de qualquer classe para a prevenção de novos eventos isquêmicos em pacientes que tiveram AVCi ou AIT com quadro de RI ou pré-diabetes.

O estudo deveria comparar os desfechos entre o grupo intervenção (antidiabético oral) com ao menos outro grupo controle (placebo ou tratamento padrão).

Desfechos

Primário: Recorrência de evento cerebral isquêmico.

Secundário: Persistência da desregulação glicêmica; Reversão do quadro de RI ou melhora da desregulação glicêmica; eventos adversos relacionados ao tratamento.

Estratégia de busca

Na presente revisão sistemática, adotaram-se diversas estratégias para minimizar vieses potenciais durante a busca dos estudos, assegurando a validade e a confiabilidade dos resultados.

Evitando-se vieses de publicação e a fim de garantir uma busca abrangente, foram consultadas múltiplas bases

de dados eletrônicas, incluindo PubMed, LILACS, Embase, Cochrane Library e Scielo. Os termos usados foram "transient ischemic attack" ou "ischemic stroke" ou "recurrent stroke" e "prediabetes" ou "insulin resistance" ou "impaired glucose tolerance" ou "impaired glucose metabolism" ou "impaired fasting glucose" e "antidiabetic" ou "hypoglycemic", além de seus correspondentes em português nas bases de dados latinas. Não houve restrição de tempo ou linguagem.

Além disso, objetivando-se aumentar a abrangência da coleta, foi realizada uma verificação manual de referências de estudos incluídos e de outras revisões sistemáticas de temas semelhantes, reduzindo-se o risco de exclusão de estudos relevantes. Por fim, os autores dos estudos incluídos foram contatados, quando necessário, para obter dados complementares ou informações ausentes, minimizando potenciais lacunas.

Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados por meio de uma Ficha Padronizada de Avaliação de Elegibilidade, sendo primeiramente analisados por seu título e/ou resumo. Posteriormente, os trabalhos com potencial para inclusão foram lidos na íntegra.

Qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada de acordo com a lista de Delphi¹⁶. O risco de vieses,

por sua vez, foi analisado utilizando a ferramenta Rob2¹⁷, preenchendo-se uma planilha Excel de maneira manual e posteriormente sintetizando os julgamentos em uma tabela de risco de vieses, produzida por meio da ferramenta online robvis¹⁸.

Os estudos também foram analisados e classificados conforme o sigilo de Alocação¹⁹.

Extração e análise de dados

A extração e análise dos dados foi realizada por dois revisores, de maneira independente, guiados por uma Ficha Padronizada de Extração de Dados, que assegurou um padrão, e a minimização de interpretações subjetivas e de possíveis vieses de coleta. Os revisores receberam instrução prévia para garantir entendimento consistente dos critérios para a coleta dos dados. Se houvesse discordâncias nos dados extraídos, estas seriam resolvidas ou por consenso entre a dupla ou por consulta de um terceiro revisor, minimizando a influência de decisões individuais.

Dados contínuos

Os dados contínuos foram avaliados, quando a média e o desvio padrão estavam disponíveis, por meio do cálculo da diferença da média, com intervalo de confiança a 95% (IC 95%).

Dados dicotômicos

Para dados dicotômicos os resultados foram expressos de forma descritiva em formato de proporção (%), sendo considerado estatisticamente significativo para todas as análises quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seleção de Estudos

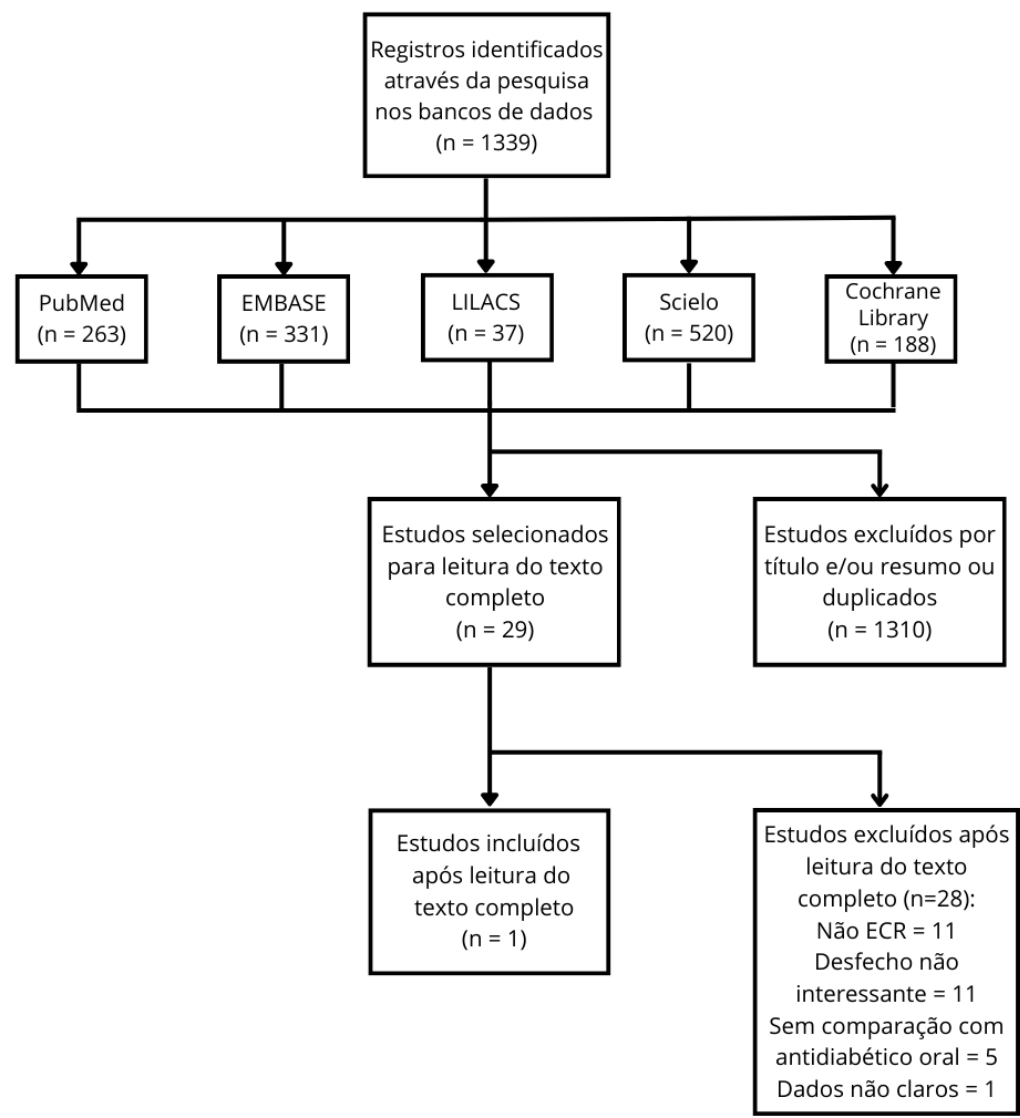
O presente estudo encontrou 1339 artigos nas bases de dados, sendo 263 artigos da PubMed, 331 da EMBASE, 37 na Lilacs, 520 na Scielo e 188 na *Cochrane Library*.

Vinte e nove estudos foram identificados com potencial de inclusão, por estarem relacionados ao tema, e foram selecionados para uma análise completa do texto. Dentre estes analisados, 28 foram excluídos por não contemplarem os desfechos a serem analisados, portanto, apenas um foi incluído (Figura 1).

Deve-se mencionar que o estudo incluído²⁰ é uma análise secundária planejada de um ensaio clínico randomizado duplo cego de nome *Insulin Resistance Intervention after Stroke* (IRIS)⁹. Essa análise secundária foi feita por conta de uma atualização na definição de AVC realizada pela *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) em 2013¹. Assim, foram utilizados os critérios atualizados de AVC para determinar os efeitos da pioglitazona na recorrência de eventos cerebrovasculares, o que está mais alinhado aos interesses do presente trabalho, fazendo com que este seja o único artigo utilizado, sendo

todos os dados apresentados na presente revisão derivados deste único estudo.

Figura 1: Fluxograma.



Vale ressaltar que um dos artigos excluídos foi o estudo *Insulin Resistance Intervention after Stroke (J-SPIRIT)*²¹, que também pesquisou os efeitos da pioglitazona em pacientes com AVC ou AIT em pacientes com ITG ou

diagnóstico de diabetes na hospitalização. Entretanto, não foi possível separar os dados basais dos pacientes que tinham ou não RI, nem coletar tais dados dos pré-diabéticos separadamente dos diabéticos. Tentou-se contato por correspondência eletrônica com o autor responsável para a obtenção desses dados, porém, infelizmente, não houve resposta.

Características dos Estudos

Como dito, o estudo incluído é uma análise secundária planejada de um ensaio clínico de nome IRIS, que foi um ensaio clínico randomizado duplo-cego conduzido de 2005 até 2015²⁰. Os pacientes deveriam ter ao menos 40 anos de idade, um AVCi ou um AIT ocorrido dentro de 180 dias, e RI determinada por uma pontuação maior ou igual a três pelo *Homeostasis Model Assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), segundo os atuais critérios da ADA⁸. Os participantes foram aleatorizados em uma proporção de 1:1 para receber placebo ou pioglitazona (titulada para 45mg diários), e foram acompanhados por até cinco anos.

Pacientes Incluídos na Análise

Um total de 3876 participantes foram inseridos no estudo IRIS e, conseqüentemente, na análise da presente revisão. Contudo, 11 participantes do grupo intervenção e sete do grupo placebo não tiveram um AVCi ou um AIT dentro dos critérios, e foram considerados como viés de seleção.

Dentre os AVCi encontrados nos pacientes incluídos, tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo, foram inicialmente classificados como: lacunar, aterosclerose de grandes vasos, cardioembólico, outro definido, indeterminado e desconhecido.

Entretanto, um terço dessa classificação compreendia o subtipo indeterminado, que pôde ser inicialmente atribuída a não exigência de exames de imagem intravascular para os eventos que levaram à hospitalização. Uma vez iniciado o estudo, foram realizados exames de imagem específicos neste grupo, onde verificaram que os AVCs indeterminados, em sua maioria correspondiam a um AIT (52%). Após a análise da reclassificação, a população da amostra se distribuiu da seguinte forma: AVCi (n=1693 intervenção/n=1682 placebo) e AIT (n=235 intervenção/n=248 placebo).

Efeitos da Pioglitazona

Os principais efeitos da pioglitazona relacionados ao desfecho de recorrência de AVC (todos os tipos e subtipos) demonstram que durante um acompanhamento mediano de 4,8 anos, foi observado uma diminuição na quantidade percentual de recorrência de novos eventos isquêmicos, uma vez que ocorreram 155 AVCs em 138 pacientes no grupo intervenção (8%) e 222 AVCs em 181 participantes no grupo placebo (10,7%), apresentando razão de risco de 0,75 (IC 95%, 0,60–0,94; P=0,01). Os resultados se mantiveram

mesmo após ajuste para características basais (HR 0,74; IC 95%, 0,59–0,92; P=0,007).

Sendo que conforme as novas definições de AVCi de 2013¹, 48 novos eventos vasculares foram adicionados em 38 pacientes com relação aos critérios definidos no artigo original⁹. Onde, observou-se um aumento do número de eventos isquêmicos evidenciados, com 14 AVCs isquêmicos adicionais em 11 pacientes do grupo intervenção, e 34 eventos isquêmicos adicionais (33 AVCi e um AVC de subtipo indeterminado) em 27 pacientes no grupo placebo. Mesmo diante de uma maior acurácia na identificação de AVCi nos critérios de 2013, nota-se que o índice de novos eventos isquêmicos ainda permanece menor no grupo intervenção, demonstrando maiores efeitos protetivos da pioglitazona comparado ao ensaio clínico original.

Ressalta-se que dentro dos subtipos de eventos isquêmicos recorrentes, a pioglitazona apresentou uma redução significativa para o risco de AVCi lacunar (HR 0,46; 95% CI, 0,22–0,93; P=0,03).

Quando comparados os grupos intervenção e placebo e os desfechos de AVCi e AVCh recorrentes, a quantidade de novos AVCi também diminuiu mais no grupo intervenção do que no grupo placebo (7,1% versus 9,9%; HR 0,72; IC 95%, 0,57–0,91) com significância estatística (P=0,005), mas não houve diferença para AVCh (1,0% versus 1,0%; HR 1,00; IC 95%, 0,50–2,00; P=1,00).

No momento em que interpretamos a análise de subgrupos do risco de AVC (tipo e subtipo), observamos que

quanto ao efeito da pioglitazona segundo o evento inicial (AVCi ou AIT), uma diminuição no risco de AVC durante o acompanhamento no grupo pioglitazona foi observada em pacientes que iniciaram o estudo com um AVCi (7,8% versus 11,3%; HR 0,70; IC 95%, 0,55–0,88; $P=0,003$). Dos 483 pacientes que ingressaram com um AIT no estudo, a pioglitazona não apresentou associação com o risco de AVC (9,9% versus 6,8%; HR 1,40; IC 95%, 0,71–2,73; $P=0,33$).

Ainda relacionado ao evento inicial, a razão de risco foi menor que um para todos os subtipos, exceto o de subtipo incerto, mas para os subtipos aterosclerose de grandes vasos e cardioembólico tivemos razões de risco estatisticamente significantes a favor da intervenção.

Ao analisarmos os dados dicotômicos do estudo incluído, não se percebeu nenhum efeito significativo nos seguintes parâmetros: idade, sexo, raça, estenose carotídea, fibrilação atrial, hipertensão arterial, colesterol (LDL), índice de massa corpórea, hemoglobina glicada, e HOMA.

Exceto quanto ao efeito da pioglitazona em reduzir, com significância estatística ($P=0,02$), a recorrência de novos eventos em pacientes sem história prévia de AVC (HR 0,65; IC 95%, 0,50–0,84) quando comparados aos que referiram AVC prévio (HR 1,23; IC 95%, 0,77–1,95). O porquê desses resultados não é biologicamente claro, mas esse efeito talvez possa ser explicado pela aleatoriedade a partir da análise de diversas variáveis simultaneamente. Portanto, mais estudos para confirmar tal efeito deve ser realizados.

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos, embora não tenham sido mencionados no trabalho incluído, os dados puderam ser encontrados no estudo principal e ao analisarmos estes eventos, pode-se perceber, com significância estatística, que pacientes no grupo intervenção (pioglitazona), quando comparados aos pacientes do grupo controle (placebo), apresentaram bem mais casos de edema, ganho de peso, falta de ar e fraturas⁹.

Entretanto, a mesma comparação entre os grupos, demonstrou não ter diferença significativa para a ocorrência de hospitalização, morte, edema macular, insuficiência cardíaca e qualquer tipo de câncer⁹.

Os mencionados efeitos colaterais já são conhecidos e esperados do uso prolongado da pioglitazona²² e não houve relato de abandono da pesquisa por este motivo.

Efeitos da Pioglitazona na Desregulação Glicêmica

Assim como os dados dos efeitos adversos, dados sobre a glicemia pós-intervenção foram encontrados no estudo original⁹, que apresentou uma menor taxa de progressão para diabetes no grupo intervenção, com 73 (3,8%) pacientes progredindo para a condição de DM no grupo intervenção, e 149 (7,7%) no grupo placebo (HR 0,48; IC 95%, 0,33-0,69; $P < 0,001$). Após um ano, níveis de glicemia plasmática e HOMA-IR dos pacientes no grupo intervenção foram menores do que no grupo placebo.








Tal efeito positivo na desregulação glicêmica já era esperado, já que a pioglitazona pertence ao grupo dos antidiabéticos orais da classe das TZDs, sensibilizadores de insulina e conhecidamente capazes de reduzir os níveis de HbA1c²³.

Qualidade Metodológica, Vieses e Limitações

Para a análise da qualidade metodológica, levou-se em consideração o estudo secundário que foi incluído no presente trabalho¹⁸, bem como o estudo principal⁹, que não foi incluído neste trabalho.

Todos os pontos da Lista de Delphi foram marcados como “sim”. Isto é, todas as perguntas presentes na lista foram respondidas positivamente, indicando que o ensaio clínico randomizado em questão apresenta boa qualidade metodológica. O risco de vieses, por sua vez, foi sintetizado na Tabela 1, de acordo com os critérios fornecidos pela ferramenta Rob2.

Tabela 1. Risco de viés.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Yaghi, et al., 2018						
		<div>Domains:</div> <div>D1: Bias arising from the randomization process.</div> <div>D2: Bias due to deviations from intended intervention.</div> <div>D3: Bias due to missing outcome data.</div> <div>D4: Bias in measurement of the outcome.</div> <div>D5: Bias in selection of the reported result.</div>					<div>Judgement</div> <div> Low</div>

Quanto à classificação do estudo segundo o sigilo de alocação, o estudo foi classificado na categoria A, com sigilo de alocação adequado. Deve-se mencionar que o protocolo do estudo descreve de maneira clara seu sigilo de alocação e mascaramento, e pode ser encontrado junto ao texto completo do artigo principal⁹ no site NEJM.org.

O estudo incluído não disponibilizou um número suficiente de desfechos para fornecer poder estatístico adequado a fim de detectar efeitos em cada subtipo, e não houve ajuste dos testes estatísticos para comparações múltiplas de forma a proteger contra erro do tipo I, o que representa um viés de análise.

Também deve ser mencionado como um viés de condução que o ensaio clínico não exigiu dos profissionais a realização de exame de ressonância magnética para todos os pacientes, o que impossibilitou a detecção de AVC silencioso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Implicações para a Prática Clínica

Os resultados da presente revisão demonstram evidências de que existe uma tendência favorável no tratamento preventivo de novos eventos isquêmicos com a pioglitazona em pacientes com RI, especialmente para alguns subgrupos de AVCi. Por exemplo, a pioglitazona parece prevenir novos eventos cerebrovasculares de maneira significativa em pacientes com AVCi, AVCi do subtipo dos grandes vasos, e do subtipo cardioembólico. A

pioglitazona também diminuiu o risco de evento cerebrovascular de qualquer tipo de AVC, mas principalmente de AVCi. Por fim, a pioglitazona também apresentou redução significativa dos níveis glicêmicos e de resistência a insulina nos pacientes tratados. Entretanto, mais estudos são necessários para confirmar tais efeitos, especialmente nos subtipos de AVCi.

Implicações para a Pesquisa

Mais estudos utilizando hipoglicemiantes orais para a prevenção de AVCi e AIT recorrentes definitivamente precisam ser realizados, contendo tamanho de amostra adequado, duplo-cegos, placebo controlado, paralelos, com medidas de desfechos clinicamente relevantes, com boa qualidade metodológica, utilizando instrumentos de avaliação/aferição validados em consenso internacional.

Estudos futuros devem seguir regulamentos (guidelines) específicos levando em consideração, controle dos efeitos adversos e seguindo os regulamentos internacionais para publicação.

REFERÊNCIAS

- 1.Saco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e318296aeca>
- 2.Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovas Dis* 2009;27:493-501. <https://doi.org/10.1159/000210432>
- 3.Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J Royal Soc Med* 2017;110:9-12. <https://doi.org/10.1177/0141076816680121>

4. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1961-8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.004>
5. Pan Y, Wang Y, Li H, Gaisano HY, Wang Y, He Y. Association of Diabetes and Prognosis of Minor Stroke and Its Subtypes: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE* 2016;11:e0153178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153178>
6. Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007858. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007858>
7. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, *et al.* Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127:S1-7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Supp1):S17-38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
9. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, *et al.* Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2005;165:227-33. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.2.227>
10. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW, *et al.* Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1413-7. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000221766.73692.0b>
11. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3564>
12. Jing J, Pan Y, Zhao X, Zheng H, Jia Q, Mi D, *et al.* Insulin Resistance and Prognosis of Nondiabetic Patients With Ischemic Stroke: The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients With Acute Stroke Across China). *Stroke* 2017;48:887-93. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.015613>
13. 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. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.013977>
14. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, *et al.* Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as

- an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.192218>
- 15.Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. *In: StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk507839/>
- 16.Verhagen AP, de Vet HCW, de Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Bouter LM, *et al.* The Delphi List: A Criteria List for Quality Assessment of Randomized Clinical Trials for Conducting Systematic Reviews Developed by Delphi Consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1235-41. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00131-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00131-0)
- 17.Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:I4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- 18.McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth* 2020;12:1-7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- 19.Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.* (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook
- 20.Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, Kamel H, Gorman M, Dearborn J, *et al.* Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transiente ischemic attack or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial (Insulin Resistance Intervention After Stroke). *Circulation* 2018;137:455-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458>
- 21.Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, Shimura H, Nakamura S, Ueno Y, *et al.* Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: the J-SPIRIT study. *J Atheroscl Thrombosis* 2015;22:1305-16. <https://doi.org/10.5551/jat.30007>
- 22.Eggleton JS, Jialal I. Thiazolidinediones. *In: StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/>
- 23.Chaudhury A, Duvoor C, Reddy DVS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, *et al.* Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol* 2017;8:224539. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>