

Uso de pioglitazona em pacientes diabéticos com distúrbio cognitivo relacionado à doença de Alzheimer

Use of pioglitazone in diabetic patients with Alzheimer's disease-related cognitive impairment

Uso de pioglitazona en pacientes diabéticos con deterioro cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer

Recebido: 11/04/2023 | Revisado: 24/04/2023 | Aceitado: 25/04/2023 | Publicado: 30/04/2023

Marina Santana Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4522-1590>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: fonseca-marina@hotmail.com

Gabryella Teixeira Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9349-4841>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: gabi_teixeirabibi@hotmail.com

Isabella Elias Soares

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9194-0070>
Claretiano - Centro Universitário, Brasil
E-mail: isa13elias@gmail.com

Alana Pimenta Theodoro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4160-8957>
Universidade Cesumar, Brasil
E-mail: alanapimentaa@hotmail.com

Mariana Lasmar Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0854-2065>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: mariana.correa@aluno.unifenas.br

Eduardo Augusto Lasmar Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0850-0637>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: eduardo.correa@aluno.unifenas.br

Gabriel Jorge Jacopeti Sanchez

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6206-3381>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: gabriel.sanchez@aluno.unifenas.br

Antônio Taveira Barbosa Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7161-2942>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: antonio.taveira@aluno.unifenas.br

Lara Ramos Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-561X>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: lara.ramosv99@gmail.com

Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0150-6348>
Faculdade Atenas, Brasil
E-mail: lgcherain@gmail.com

Resumo

Introdução: Estudos sugeriram que o uso de pioglitazona em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) foi associado a um risco significativamente menor de deterioração cognitiva. Sendo assim, este artigo tem como objetivo principal elucidar o efeito da pioglitazona na cognição de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora foi “A pioglitazona é capaz de reduzir a progressão da demência em pacientes com diabetes mellitus tipo 2?”. A busca pelos artigos ocorreu no PubMed a partir dos termos “pioglitazone”, “dementia” e “alzheimer” combinados entre si por operadores booleanos. **Resultados e discussão:** É possível inferir que a pioglitazona está associada a um menor risco de progressão de demência em pacientes com DM tipo 2 com diagnóstico recente, tendo efeitos positivos também em indivíduos com doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC). **Considerações finais:** Portanto, o uso da pioglitazona possui benefícios na redução da demência a depender das comorbidades que o indivíduo possui, não sendo recomendada abertamente a

todo tipo de paciente. Estudos futuros devem analisar o melhor perfil de paciente para a administração da droga, de modo que seja alcançada sua máxima eficácia.

Palavras-chave: Demência; Neurologia; Diabetes.

Abstract

Introduction: Studies have suggested that the use of pioglitazone in patients with type 2 diabetes (DM2) was associated with a significantly lower risk of cognitive deterioration. Thus, this article aims to elucidate the effect of pioglitazone on cognition in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods:** This is an integrative review, in which the guiding question was "Is pioglitazone able to reduce the progression of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus?" The search for articles was conducted on PubMed using the terms "pioglitazone," "dementia," and "Alzheimer's" combined with Boolean operators. **Results and Discussion:** It is possible to infer that pioglitazone is associated with a lower risk of dementia progression in patients with recently diagnosed type 2 DM, having positive effects also in individuals with heart disease and stroke. **Final considerations:** Therefore, the use of pioglitazone has benefits in reducing dementia depending on the comorbidities that the individual has, and it is not openly recommended for every type of patient. Future studies should analyze the best patient profile for the administration of the drug, so that its maximum effectiveness is achieved.

Keywords: Dementia; Neurology; Diabetes.

Resumen

Introducción: Los estudios sugieren que el uso de pioglitazona en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asoció a un riesgo significativamente menor de deterioro cognitivo. Así, este artículo pretende dilucidar el efecto de la pioglitazona sobre la cognición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Materiales y métodos:** Se trata de una revisión integradora, en la que la pregunta guía fue "¿Es capaz la pioglitazona de reducir la progresión de la demencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?". La búsqueda de artículos se realizó en PubMed a partir de los términos "pioglitazone", "dementia" y "alzheimer" combinados entre sí por operadores booleanos. **Resultados y discusión:** Es posible inferir que la pioglitazona está asociada a un menor riesgo de progresión de la demencia en pacientes con DM tipo 2 con diagnóstico reciente, teniendo efectos positivos también en individuos con enfermedad cardíaca y acidez vascular cerebral (AVC). **Consideraciones finales:** Por lo tanto, el uso de pioglitazona tiene beneficios en la reducción de la demencia dependiendo de las comorbilidades del individuo, y no se recomienda abiertamente para todo tipo de pacientes. Estudios futuros deberán analizar el mejor perfil de paciente para la administración de la droga, de modo que se alcance su máxima eficacia.

Palabras clave: Demencia; Neurología; Diabetes.

1. Introdução

A pioglitazona é um antidiabético oral da classe de medicamentos tiazolidinediona, aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos, como adjuvante de dieta e exercício. As tiazolidinedionas (TZDs) visam o problema fundamental da resistência à insulina no diabetes mellitus tipo 2. A pioglitazona atua como um ativador do PPAR- γ . Estudos recentes mostraram que certas formulações de pioglitazona podem atravessar a barreira hematoencefálica e melhorar a resposta dos receptores de insulina, regular o metabolismo da glicose no cérebro e reduzir a neuroinflamação (Chang, 2015; Badhwar, 2017; Xue, 2019; Singh, 2023).

Estudos indicaram que os receptores PPAR desempenham um papel na melhoria da inflamação, estresse oxidativo, amiloidogênese e hipotireoidismo, e aumento da neurogênese, plasticidade sináptica e função mitocondrial; além disso, os efeitos da pioglitazona nesses processos também são evidentes. Com base nesses achados, acreditamos que investigações mais aprofundadas sobre esses mecanismos ajudarão a estabelecer o potencial da pioglitazona em termos de sua aplicabilidade clínica no tratamento de distúrbios cognitivos (Jojo, 2019; Krinock, 2021; Fiorentino, 2021; Alhowail, 2022).

O uso de pioglitazona está associado a um menor risco de demência em pacientes com diabetes mellitus (DM), particularmente naqueles com história de acidente vascular cerebral ou cardiopatia isquêmica, sugerindo a possibilidade de aplicar uma abordagem personalizada na escolha da pioglitazona para suprimir a demência em pacientes com DM. A atenuação da neuroinflamação pode melhorar o comprometimento cognitivo. Consequentemente, a administração de pioglitazona demonstrou levar à melhora no comprometimento cognitivo, bem como melhora na sobrevivência neuronal

dopaminérgica no cérebro. Os efeitos também foram observados em modelos animais de trauma cranioencefálico, onde também ocorrem quadros demenciais (McGuire, 2019; Sánchez-Valle, 2021; Alhowail, 2022; Ha, 2023).

No que diz respeito ao seu mecanismo de ação na melhora do comprometimento cognitivo e neuroproteção, a pioglitazona demonstrou melhorar a inflamação, o estresse oxidativo, a amiloidogênese e o hipotireoidismo, além de aumentar a neurogênese, plasticidade sináptica e a função mitocondrial por meio de seus efeitos nas vias mediadas por PPAR relevantes (Zamanian, 2022). Alguns desses efeitos da pioglitazona incluem a promoção das vias anti-inflamatórias; inibindo a expressão da beta-secretase 1; aumento da expressão de proteínas importantes para a função mitocondrial; inibição do aumento da produção das citocinas pró-inflamatórias; regulação da expressão de proteínas quinases; modulação das proteínas antioxidantes; promoção da função da tireoide através do aumento da ativação dos receptores do hormônio tireoidiano; e modulação das vias envolvidas na transmissão sináptica (Seok, 2019; DeFronzo, 2019; Saunders, 2021).

Estudos sugeriram que o uso de pioglitazona em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi associado a um risco significativamente menor de deterioração cognitiva. (Tseng, 2018) Sendo assim, este artigo tem como objetivo principal elucidar o efeito da pioglitazona na cognição de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

2. Metodologia

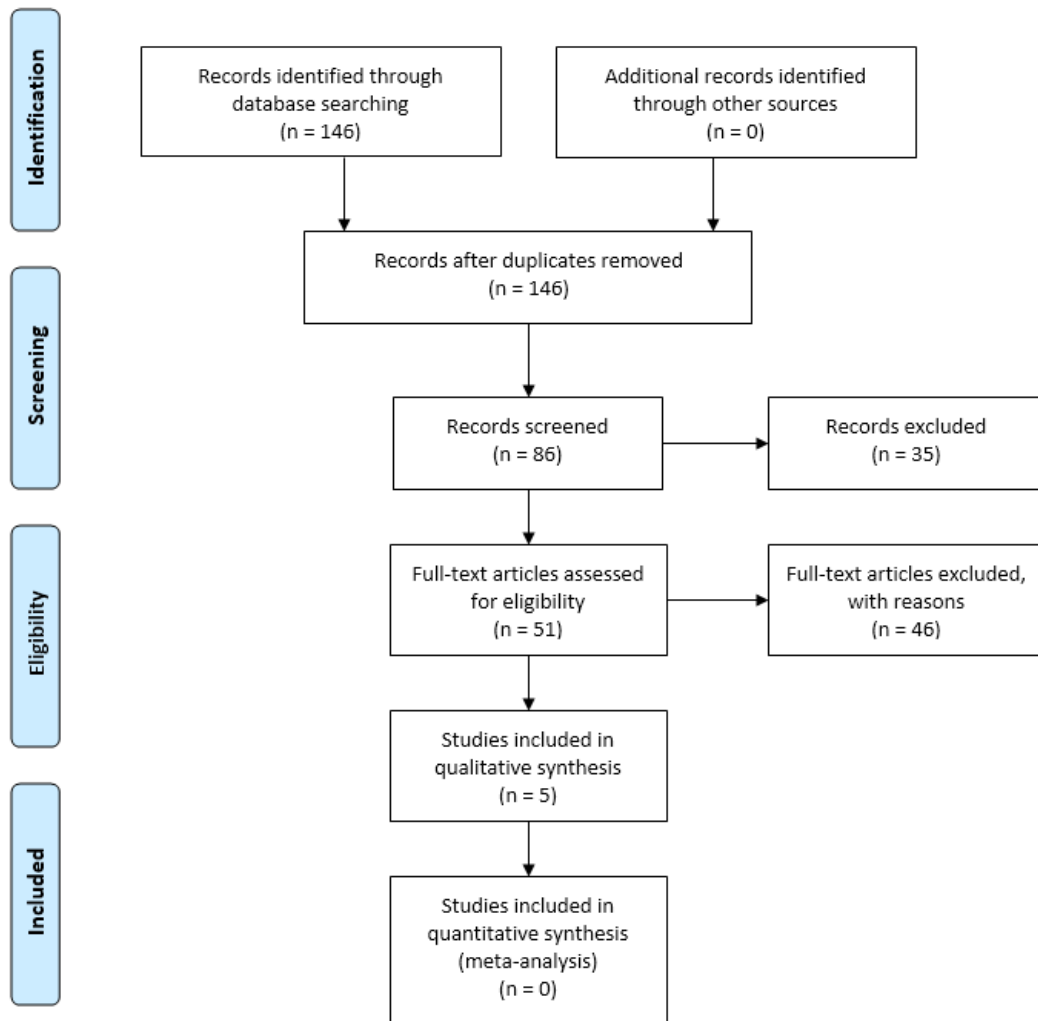
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o uso de pioglitazona em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e seu efeito na cognição desses pacientes. Esse modelo de estudo admite a produção de uma síntese do conhecimento já exposto na literatura acerca de uma certa temática e propicia uma avaliação de ampla compreensão dos aspectos descobertos, acarretando uma organização do estado atual do conhecimento e reflexões para a instalação de novas intervenções (Souza, 2010).

Para ratificar a assiduidade no gerenciamento do estudo, foram sucedidas as seguintes etapas: designação do tema; concepção da questão norteadora; pesquisa na literatura; determinação dos critérios de inclusão e exclusão; leitura dos estudos na íntegra; gestão dos artigos demarcando as informações a serem empregadas; interpretação dos resultados e julgamento crítica dos estudos selecionados. A questão norteadora definida foi: “A pioglitazona é capaz de reduzir a progressão de demência em pacientes com diabetes mellitus tipo 2?”. Com a finalidade de responder esta pergunta, a coleta de dados ocorreu no mês de março de 2023 por três juízes independentes, na base de dados PubMed. Para a busca dos artigos utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “pioglitazone”, “dementia” e “alzheimer”, os descritores foram combinados entre si pelos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas artigos publicados entre os anos de 2015 e 2023, com estudos que respondam à questão norteadora definida, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, espanhol e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, relatos de caso, estudos de reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses e dissertações. Enfatiza-se ainda que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A determinação dos estudos ocorreu através da leitura de títulos, resumos e, quando necessária, a leitura integral dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Inicialmente foram encontrados 146 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram considerados 51 artigos para serem lidos na íntegra. Em seguida, fez-se a avaliação crítica e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtendo-se uma amostra final de 5 estudos que respondiam à questão norteadora definida (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma contendo a estratégia de busca.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

Na Tabela 1 estão expostos os resultados encontrados a partir da busca nas bases de dados e a aplicação dos critérios de escolha.

Tabela 1 - Estudos encontrados para a síntese da revisão de literatura.

Autor	Ano do estudo	Título do estudo	Tipo de estudo	Número de pacientes	Conclusão
Chou <i>et al.</i>	2017	Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes	Coorte prospectivo	19203	A pioglitazona é um fator protetor dependente do tempo e da dose contra a demência em pacientes com diabetes. O risco de demência é menor em usuários de pioglitazona de longa duração e em altas doses do que em usuários que nunca usaram pioglitazona.
Tseng <i>et al.</i>	2018	Pioglitazone Reduces Dementia Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Analysis	Coorte retrospectivo	22022	O uso de pioglitazona está associado a um menor risco de demência, especialmente quando é usado em nunca usuários de metformina e foi usado por mais de 20 meses.
Hildreth <i>et al.</i>	2015	Effects of pioglitazone or exercise in older adults with mild cognitive impairment and insulin resistance: a pilot study	Estudo piloto randomizado	78	Neste estudo piloto, a pioglitazona melhorou a resistência à insulina, mas não o desempenho cognitivo em idosos com comprometimento cognitivo leve e resistência à insulina.
Burns <i>et al.</i>	2021	Safety and efficacy of pioglitazone for the delay of cognitive impairment in people at risk of Alzheimer's disease (TOMMORROW): a prognostic biomarker study and a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado	3494	A pioglitazona não retardou o início do comprometimento cognitivo leve. O algoritmo do biomarcador demonstrou um enriquecimento de eventos de 3 vezes no grupo placebo de alto risco em comparação com o grupo placebo de baixo risco, mas não atingiu o limite de significância pré-especificado. Como não concluímos o estudo conforme planejado, os resultados podem ser considerados apenas exploratórios. A condução deste estudo pode ser útil para futuras estratégias de desenvolvimento clínico para estudos de prevenção da doença de Alzheimer.
Ha <i>et al.</i>	2023	Pioglitazone Use and Reduced Risk of Dementia in Patients With Diabetes Mellitus With a History of Ischemic Stroke	Coorte retrospectivo	91218	O uso de pioglitazona está associado a um menor risco de demência em pacientes com DM, particularmente naqueles com história de acidente vascular cerebral ou cardiopatia isquêmica, sugerindo a possibilidade de aplicar uma abordagem personalizada na escolha da pioglitazona para suprimir a demência em pacientes com DM.

DA: Doença de Alzheimer; DM: Diabetes mellitus. Fonte: Autores (2023).

O estudo de Chou *et al.* (2017) reuniu 6401 pacientes diabéticos tratados com pioglitazona, comparando os efeitos da droga com 12802 pacientes nunca tratados. Um acompanhamento de 5 anos foi feito e, após esse período, 1,8% do grupo tratado com pioglitazona desenvolveu demência, enquanto no grupo controle houve 2,5% de casos. Nos pacientes que utilizavam essa medicação, o risco de demência diminuiu em 23%.

Tseng *et al.* (2018) utilizaram o banco de dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan para escrever uma coorte analisando os efeitos da pioglitazona em pacientes com DM2 recém-diagnosticada. Desse modo, encontraram 11.011 usuários de pioglitazona e 11.011 não usuários, com casos de demência em 91 e 123, respectivamente. A taxa de risco geral foi de 0,716 (IC 95%: 0,545-0,940) para usuários em relação a não usuários. Com isso, mostrou-se que o uso de pioglitazona foi associado a um risco significativamente menor de demência, principalmente nos pacientes que não faziam uso de metformina e já faziam o tratamento há mais de 20 meses. Não se observou relação entre a pioglitazona e acidente vascular cerebral, hipoglicemia, doença de Parkinson e traumatismo cranioencefálico.

A insulina está presente no cérebro, apoiando a normalidade da função cognitiva. Anormalidades nas concentrações e na atividade da insulina foram encontradas em indivíduos diabéticos com DA (Craft, 2009). Então, a associação de

intervenções que visam diminuir a resistência insulínica podem ser úteis para retardar o declínio cognitivo nesses indivíduos (Gad, 2016).

Assim, Hildreth *et al.* (2015) compararam os efeitos da pioglitazona versus exercícios de resistência, além de um grupo controle. Em comparação com os indivíduos controle e os que se exercitaram, o grupo pioglitazona melhorou a resistência à insulina. Contudo, não houve diferenças mensuráveis em relação ao desempenho cognitivo entre os grupos avaliados.

O ensaio clínico randomizado TOMORROW se propôs a testar um algoritmo de atribuição de risco de biomarcadores para identificar pacientes em risco de comprometimento cognitivo devido à DA, além de avaliar o uso da pioglitazona em baixas doses para retardo do início do declínio cognitivo. Em contrapartida aos resultados dos estudos anteriores, a pioglitazona não foi capaz de retardar o quadro clínico dos pacientes em questão de forma significativa, inclusive sendo um dos motivos de encerramento precoce do ensaio. O algoritmo de atribuição de risco também não mostrou a significância necessária para justificar seu uso em larga escala. (Burns, 2021)

O uso da pioglitazona também foi associado à redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC) primário e recorrente. A partir disso, Ha *et al.* (2023), utilizando dados do Korean National Health Insurance Service obtidos entre 2002 e 2017, investigaram a associação da administração de pioglitazona e ocorrência de demência em pacientes com DM tipo 2 de início recente, avaliando também se a ocorrência do AVC poderia influenciar os efeitos da droga. Após a análise de dados, a droga foi associada a um risco reduzido de demência, tendo efeitos expressivos principalmente nos pacientes com história de doença cardíaca isquêmica ou AVC antes do início da DM.

Desse modo, é possível inferir que a pioglitazona está associada a um menor risco de progressão de demência em pacientes com DM tipo 2 com diagnóstico recente, tendo efeitos positivos também em indivíduos com doença cardíaca e AVC.

4. Considerações Finais

Portanto, o uso da pioglitazona possui benefícios na redução da demência a depender das comorbidades que o indivíduo possui, não sendo recomendada abertamente a todo tipo de paciente. Estudos futuros devem analisar o melhor perfil de paciente para a administração da droga, de modo que seja alcançada sua máxima eficácia.

Referências

- Alhowail A, Alsikhan R, Alsaud M, Aldubayan M, & Rabbani, S. I. (2022) Protective Effects of Pioglitazone on Cognitive Impairment and the Underlying Mechanisms: A Review of Literature. *Drug Des Devel Ther.* 16, 2919-2931. [10.2147/DDDT.S367229](https://doi.org/10.2147/DDDT.S367229).
- Badhwar, A., Brown, R., Stanimirovic, D. B., Haqqani, A. S., & Hamel, E. (2017). Proteomic differences in brain vessels of Alzheimer's disease mice: Normalization by PPAR γ agonist pioglitazone. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(3), 1120–1136. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655172>
- Burns, D. K., Alexander, R. C., Welsh-Bohmer, K. A., Culp, M., Chiang, C., O'Neil, J., Evans, R. M., Harrigan, P., Plassman, B. L., Burke, J. R., Wu, J., Lutz, M. W., Haneline, S., Schwarz, A. J., Schneider, L. S., Yaffe, K., Saunders, A. M., Ratti, E., Aarsland, D., & Zimmerman, C. (2021). Safety and efficacy of pioglitazone for the delay of cognitive impairment in people at risk of Alzheimer's disease (TOMMORROW): a prognostic biomarker study and a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 20(7), 537–547. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00043-0)
- Chang, K. L., Pee, H. N., Yang, S., & Ho, P. C. (2015). Influence of drug transporters and stereoselectivity on the brain penetration of pioglitazone as a potential medicine against Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 5, 9000. <https://doi.org/10.1038/srep09000>
- Chou, P. S., Ho, B. L., & Yang, Y. H. (2017). Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 31(6), 1053–1057. <https://doi.org/10.1016/J.JDIACOMP.2017.01.006>
- Craft, S. (2009). The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Archives of neurology*, 66(3), 300–305. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.27>
- DeFronzo, R. A., Inzucchi, S., Abdul-Ghani, M., & Nissen, S. E. (2019). Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes & vascular disease research*, 16(2), 133–143. <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>

- Fiorentino, T. V., Monroy, A., Kamath, S., Sotero, R., Cas, M. D., Daniele, G., Chavez, A. O., Abdul-Ghani, M., Hribal, M. L., Sesti, G., Tripathy, D., DeFronzo, R. A., & Fölfi, F. (2021). Pioglitazone corrects dysregulation of skeletal muscle mitochondrial proteins involved in ATP synthesis in type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*, *114*, 154416. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154416>
- Gad, E. S., Zaitone, S. A., & Moustafa, Y. M. (2016). Pioglitazone and exenatide enhance cognition and downregulate hippocampal beta amyloid oligomer and microglia expression in insulin-resistant rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, *94*(8), 819–828. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0242>
- Ha J, Choi DW, Kim, Kim KY, Nam CM, Kim E. (2023) Pioglitazone Use and Reduced Risk of Dementia in Patients With Diabetes Mellitus With a History of Ischemic Stroke. *Neurology*. 10.1212/WNL.0000000000207069. 10.1212/WNL.0000000000207069.
- Hildreth, K. L., Van Pelt, R. E., Moreau, K. L., Grigsby, J., Hoth, K. F., Pelak, V., Anderson, C. A., Parnes, B., Kittelson, J., Wolfe, P., Nakamura, T., Linnebur, S. A., Trujillo, J. M., Aquilante, C. L., & Schwartz, R. S. (2015). Effects of pioglitazone or exercise in older adults with mild cognitive impairment and insulin resistance: a pilot study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *5*(1), 51–63. <https://doi.org/10.1159/000371509>
- Krinock, M. J., & Singhal, N. S. (2021). Diabetes, stroke, and neuroresilience: looking beyond hyperglycemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1495*(1), 78–98. <https://doi.org/10.1111/nyas.14583>
- McGuire, J. L., Correll, E. A., Lowery, A. C., Rhame, K., Anwar, F. N., McCullumsmith, R. E., & Ngwenya, L. B. (2019). Pioglitazone improves working memory performance when administered in chronic TBI. *Neurobiology of disease*, *132*, 104611. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104611>
- Sánchez-Valle R. (2021). Pioglitazone for prevention of cognitive impairment: results and lessons. *The Lancet. Neurology*, *20*(7), 500–502. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00140-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00140-X)
- Saunders, A. M., Burns, D. K., & Gottschalk, W. K. (2021). Reassessment of Pioglitazone for Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, *15*, 666958. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.666958>
- Seok H, Lee M, Shin E, et al. (2019) Low-dose pioglitazone can ameliorate learning and memory impairment in a mouse model of dementia by increasing LRP1 expression in the hippocampus. *Sci Rep*. 9(1). 10.1038/s41598-019-40736-x.
- Singh G, Can A. S, & Correa R. (2023) Pioglitazone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
- Souza, M. T. de; Silva, M. D. da; Carvalho, R. de. (2010) Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 8, 102-106.
- Tseng C. H. (2018) Pioglitazone Reduces Dementia Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med*. 7(10):306. 10.3390/jcm7100306.
- Xue, M., Xu, W., Ou, Y. N., Cao, X. P., Tan, M. S., Tan, L., & Yu, J. T. (2019). Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing research reviews*, *55*, 100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>
- Zamanian, M. Y., Taheri, N., Oplencia, M. J. C., Bokov, D. O., Abdullaev, S. Y., Gholamrezapour, M., Heidari, M., & Bazmandegan, G. (2022). Neuroprotective and Anti-inflammatory Effects of Pioglitazone on Traumatic Brain Injury. *Mediators of inflammation*, 9860855. <https://doi.org/10.1155/2022/9860855>