



HIPERGLICEMIA INDUZIDA POR FLUOXETINA EM RATOS WISTAR NÃO DIABÉTICOS TRATADOS COM GLIBENCLAMIDA

Andrea Luiza de Oliveira¹; Talitha Fernandes Stefanello²; Patrícia Simão Rosolem²; Edivan Rodrigo de Paula Ramos³

RESUMO: Considerando que a fluoxetina é o medicamento mais utilizado para o tratamento da depressão em pacientes diabéticos e que este antidepressivo interfere na glicemia destes pacientes, este trabalho teve o objetivo de investigar uma possível interação entre a fluoxetina e o hipoglicemiante oral glibenclamida. Para isto, foi determinada a glicemia de jejum de ratos Wistar machos submetidos aos seguintes grupos de tratamento: salina; glibenclamida (0,6 mg/kg); fluoxetina (20 mg/kg); glibenclamida (0,6 mg/kg) e fluoxetina (0,6 mg/kg). Foi demonstrado que a fluoxetina causou hiperglicemia em relação ao grupo tratado com salina e este efeito hiperglicêmico foi parcialmente antagonizado pelo hipoglicemiante glibenclamida. Estes resultados sugerem que o efeito hiperglicemiante da fluoxetina pode ser resultante² de uma redução da secreção pancreática de insulina. Sendo assim, torna-se importante que os pacientes diabéticos que usam secretagogos de insulina tenham sua glicemia rigorosamente controlada quando submetidos ao tratamento com fluoxetina.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão; Diabetes; Fluoxetina; Glibenclamida.

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios emocionais, sobretudo a depressão, têm se tornado cada vez mais comuns em pacientes diabéticos. Nestes casos, o antidepressivo mais utilizado tem sido a fluoxetina, devido a sua eficácia, segurança e menor incidência de efeitos colaterais graves em relação aos antidepressivos clássicos (WILDE e BENFIELD, 1998).

A eliminação dos sintomas depressivos aumenta a adesão e a obediência do paciente ao regime de cuidados para com o diabetes (MCKELLAR, HUMPHREYS e PIETTE, 2004). Todavia, tem sido demonstrado que todas as principais classes de antidepressivos interferem diretamente nos níveis plasmáticos de glicose (KUTNOWSKI et al, 1992).

A fluoxetina, assim como outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina, pode provocar alterações nos níveis glicêmicos. Tais alterações não estão totalmente esclarecidas, uma vez que a literatura relata situações de hipoglicemia e hiperglicemia induzidas por este antidepressivo.

¹ Acadêmica de Biomedicina. Departamento de Farmacologia/Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – Paraná. Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica da Fundação Araucária. andreabiomed@gmail.com

² Acadêmicas de Biomedicina. Departamento de Farmacologia/Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – Paraná. talitha_stefanello@hotmail.com; patyrs@gmail.com.

³ Docente do CESUMAR. Departamento de Farmacologia/Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – Paraná. edivanramos@yahoo.com.br

As sulfaniluréias, glibenclamida e glipizida, são hipoglicemiantes orais utilizados no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 que apresentam baixa secreção de insulina. Estas drogas bloqueiam canais K^+ ATP-dependentes presentes nas células beta-pancreáticas, promovendo a secreção de insulina, que por sua vez, atua reduzindo os níveis glicêmicos (ZUNKLER et al, 1988).

Além de seus efeitos sobre a transmissão serotoninérgica, vem sendo demonstrado que a fluoxetina pode interferir na condutividade iônica de diferentes canais de potássio (TAKAHASHI et al, 2006). Contudo, não há estudos que demonstrem uma possível ação da fluoxetina sobre os canais K^+ ATP-dependentes.

Se considerarmos que a fluoxetina é o antidepressivo de escolha para o tratamento de depressão em diabéticos e que este medicamento pode interferir na glicemia destes pacientes, torna-se importante a avaliação dos possíveis efeitos glicêmicos decorrentes da interação entre a fluoxetina e hipoglicemiantes orais. Neste sentido, este trabalho investigou os efeitos glicêmicos da fluoxetina em ratos Wistar não diabéticos tratados com glibenclamida.

MATERIAL E MÉTODOS

Para realização desta pesquisa, foram utilizados ratos Wistar, machos e não diabéticos, pesando entre 200 e 220 gramas. Os animais foram aclimatizados a uma temperatura de $21 \pm 1^\circ\text{C}$, com ciclo sono vigília de 12 horas (as luzes foram apagadas das 19 horas até às 7 horas do dia seguinte) e receberam água e ração *ad libitum*, exceto nos dias de experimentos, onde houve restrição de ração nas 12 horas que antecederam a coleta de sangue.

Os animais foram divididos em quatro grupos com seis animais cada: controle (tratado com soro fisiológico 0,9%); padrão fluoxetina (tratado com solução de fluoxetina na dose de 20 mg/kg); padrão glibenclamida (tratado com solução de glibenclamida 0,6 mg/kg); teste (fluoxetina 20 mg/kg + glibenclamida 0,6 mg/kg). As doses dos medicamentos foram estabelecidas com base em estudos que demonstraram efeitos antidepressivos para fluoxetina e hipoglicemiantes para a glibenclamida.

O protocolo experimental consistiu na administração intraperitoneal dos medicamentos nos animais que estavam em jejum de 12 horas. Após 30 minutos da aplicação dos medicamentos, os animais foram anestesiados com éter etílico e submetidos à laparotomia abdominal, para exposição da veia cava inferior e coleta de sangue. Foi utilizado fluoreto (2 mg para cada 1mL de sangue) como anticoagulante e conservante da glicose plasmática. A determinação da glicemia foi realizada pelo método enzimático-colorimétrico da glicose-oxidase. O controle de qualidade interno da metodologia utilizada foi feito através de soro controle Qualitrol® (Labtest).

Os resultados foram analisados pelo programa estatístico *GraphPad Software Prisma®* 3.0. Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste *One-Way Anova* (não paramétrico) seguido de Bonferroni para análise de variância entre os grupos. O nível de significância foi $P < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A glicemia média observada nos animais tratados com soro fisiológico foi $86,56 \pm 7,9$ mg/dL. Estes resultados demonstram que os animais estavam normoglicêmicos, uma vez que os quadros de hiperglicemia são caracterizados quando a glicemia de jejum está acima 100 mg/dL. A glibenclamida reduziu significativamente a glicemia dos animais ($69,55^* \pm 8,7$ mg/dL) em relação ao grupo controle. Por outro lado, os animais tratados com fluoxetina apresentaram elevação significativa em relação aos animais tratados com salina ($135,37^* \pm 9,39$ mg/dL). Quando foi administrada a associação de fluoxetina e

glibenclamida, observou-se um quadro de hiperglicemia ($116,56^* \pm 5,52$ mg/dL). Por outro lado, esta associação induziu resultados significativamente menores em relação ao grupo tratado apenas com fluoxetina (Figura 1).

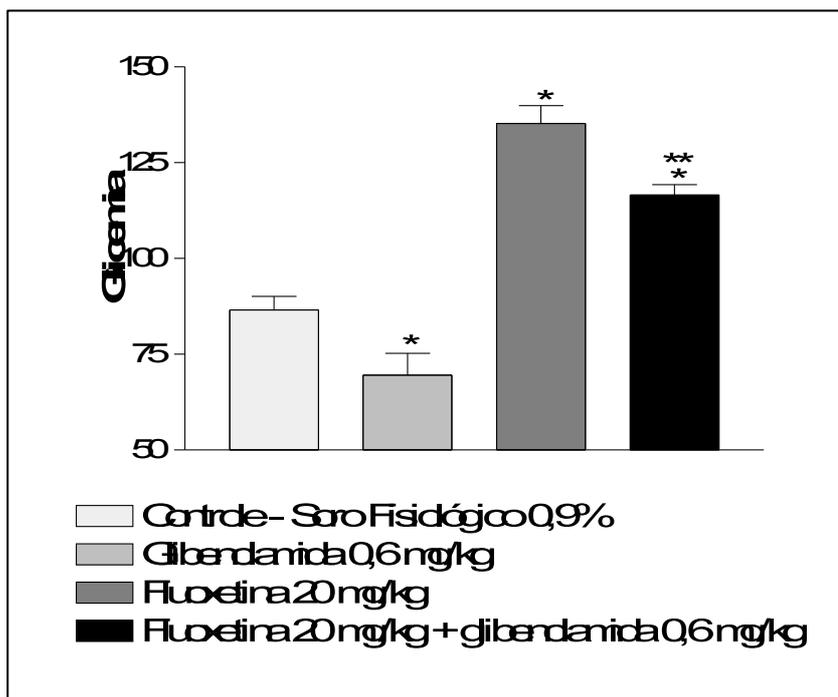


Figura 1: Glicemia de jejum observada em ratos não diabéticos tratados com soro fisiológico (controle), glibenclamida (0,6 mg/kg); fluoxetina (20 mg/kg); fluoxetina (20 mg/kg) mais glibenclamida (0,6 mg/kg). A altura das colunas representa a média \pm DP (desvio padrão) de 6 experimentos. * $p < 0,05$ comparado ao controle; ** $p < 0,05$ comparado à fluoxetina. ANOVA seguida do teste de Bonferroni.

A capacidade da fluoxetina em alterar a permeabilidade de diferentes canais de potássio (K^+) tem sido objeto de estudo em diferentes trabalhos. Entretanto, a ação da fluoxetina sobre os canais K^+ ATP-dependentes, pelo menos na dose utilizada, parece não ocorrer, uma vez que o bloqueio destes canais induz queda na glicemia, resultado oposto ao observado neste trabalho.

Embora possivelmente a fluoxetina não exerça ação sobre atividade de K^+ ATP-dependentes, vários estudos não deixam dúvidas de que este antidepressivo interfere na glicemia. Entretanto, o real mecanismo pelo qual a fluoxetina altera a glicemia ainda é motivo de muita discussão, uma vez que hiperglicemia e hipoglicemia são observadas em trabalhos independentes.

A administração de glibenclamida aumentou a secreção de insulina o que resultou em queda na glicemia quando os animais receberam somente esta droga. Se a fluoxetina aumentasse a sensibilidade dos tecidos à insulina, deveríamos observar uma queda maior na glicemia quando a fluoxetina foi associada a glibenclamida. Entretanto, os resultados apresentados neste trabalho mostram que a fluoxetina não potencializa a ação da glibenclamida, ao contrário, antagoniza os efeitos do hipoglicemiante oral. Este resultado sugere que o possível efeito da fluoxetina em sensibilizar os tecidos a ação da insulina não ocorre em ratos não diabéticos.

Nossos resultados demonstram um efeito hiperglicêmico quando os animais foram tratados com fluoxetina. Como essas drogas incrementam os níveis de serotonina, é possível que os efeitos hiperglicemiantes sejam provocados pelo excesso de serotonina circulante. Foi previamente demonstrado que a serotonina aumenta a glicogenólise hepática em ratos submetidos à perfusão hepática por aumentar a atividade da enzima

fosforilase do glicogênio. Entretanto, este efeito da serotonina justificaria a hiperglicemia em períodos de jejum curto onde há estoques de glicogênio hepático para manter a glicemia. Como os animais utilizados neste trabalho estavam em jejum prolongado, 12 horas, é improvável que estes seja o mecanismo responsável pela hiperglicemia observada.

Jacoby e Bryce (1979) demonstram que a serotonina teria efeito estimulatório na secreção de glucagon pelo pâncreas. O aumento na secreção de glucagon aumentaria a gliconeogênese hepática, justificando a hiperglicemia causada pela serotonina. Além disso, tem sido observado que a ativação de receptores serotoninérgicos centrais induz hiperglicemia em animais não estressados. Tal efeito seria resultado de uma facilitação da liberação de adrenalina pela glândula adrenal e uma redução na secreção de insulina (CARVALHO et al, 2002). A hipoinsulinemia também pode ser causada por um efeito direto da serotonina em receptores presentes nas ilhotas pancreáticas (SUGIMOTO, 1990). Este quadro de hipoinsulinemia pode explicar a hiperglicemia observada quando os animais foram tratados com fluoxetina. Dessa forma, a fluoxetina, ao incrementar os níveis de serotonina, reduziria a secreção de insulina provocando hiperglicemia. Quando associamos glibenclamida a fluoxetina, observamos uma queda da glicemia em relação ao grupo tratado somente com fluoxetina. Como a glibenclamida aumenta a secreção de insulina, é possível admitir que esta droga atue antagonizando, mesmo que parcialmente, o efeito inibitório da fluoxetina sobre a secreção de insulina.

CONCLUSÃO

Se considerarmos que a fluoxetina causou hiperglicemia e que este efeito pode ser resultante da inibição das ilhotas pancreáticas em secretar insulina, é possível admitir que o uso deste antidepressivo possa antagonizar o efeito hipoglicemiante induzido por secretagogos de insulina como a glibenclamida. Sendo assim, torna-se importante um rigoroso acompanhamento dos níveis glicêmicos de pacientes diabéticos que usam hipoglicemiantes orais quando estes forem submetidos ao tratamento com antidepressivo fluoxetina.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, F.; MACÊDO, D.; BANDEIRA, I.; MALDONADO, I.; SALLES, L.; AZEVEDO, M. F.; ROCHA JR, M. A.; FREGONEZE, J. B.; CASTRO-E-SILVA, E. **Central 5-HT₃ Receptor Stimulation by m-CPBG Increases Blood Glucose in Rats. Hormone and Metabolic Research**, v. 34, p. 55-61, 2002.

JACOBY, J. H.; BRYCE, G. F. The Acute Effects of 5HTP, Fluoxetine and Quipazine on Insulin and Glucagon Release in the Intact Rat, **Hormone and Metabolic Research**, v. 11, n. 2, p. 90-94, 1979.

KUTNOWSKI, M.; DAUBRESSE, J. C.; FRIEDMAN, H.; KOLANOWSKI, J. KRZENTOWSKI, G. SCHEEN, A.; VAN GAAL, L. Fluoxetine Therapy in Obese Diabetic and Glucose Intolerant Patients. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, vol. 16, p. S63-S66, 1992.

MCKELLAR, J. D.; HUMPHREYS, K.; PIETTE, J. D. Depression Increases Diabetes Symptoms by Complicating Patients' Self-Care Adherence. **The Diabetes Educator**, v. 30, n. 3, p. 485-492, 2004.

TAKAHASHI, T.; KOBAYASHI, T.; OZAKI, M.; TAKAMATSU, Y.; OGAI, Y.; OHTA, M.; YAMAMOTO, H.; IKEDA, K. G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel inhibition and rescue of weaver mouse motor functions by antidepressants. **Neuroscience Research**, Ireland, v. 54, n. 2, p. 104-111, 2006.

WILDE, M. I.; BENFIELD, P. Fluoxetine: A Pharmacoeconomic Review of its Use in Depression. **Pharmacoeconomics**, v. 13, n. 5, p. 543-561, 1998.

ZUNKLER, B. J.; LENZEN, S.; MANNER, K.; PANTEN, U.; TRUBE, G. Concentration-Dependent Effects of Tolbutamide, Meglitinide, Glipizide, Glibenclamide and Diazoxide on ATP-Regulated K⁺ Currents in Pancreatic B-Cells. **Naunyn Schmiedeberg's Archives Pharmacology**, v. 337, n. 2, p. 225-230, 1988.