



AVALIAÇÃO DA GLICEMIA PÓS-PRANDIAL DE RATOS TRATADOS COM FLUOXETINA E GLIBENCLAMIDA

Patrícia Simão Rosolem¹; Talitha Fernandes Stefanello¹; Andrea Luiza de Oliveira²; Edivan Rodrigo de Paula Ramos³

RESUMO: Considerando que a fluoxetina causa hiperglicemia e antagoniza os efeitos de secretagogos de insulina (glibenclamida) durante o jejum, este trabalho se propôs a investigar, através do teste de tolerância oral à glicose, se este antidepressivo também pode interagir com a glibenclamida e alterar a glicemia pós-prandial. Para isto, foram utilizados ratos Wistar (200-220g) divididos nos seguintes grupos de tratamento: soro fisiológico 0,9%; fluoxetina (20mg/kg); glibenclamida (0,6mg/kg); fluoxetina (20mg/kg) + glibenclamida (0,6mg/kg). Após jejum de 12 horas, os animais receberam sobrecarga oral de glicose (1,5 g/kg) e as respectivas drogas por via intraperitoneal. A glicemia foi determinada após duas horas da ingestão de glicose, através do método da glicose-oxidase. Os resultados foram analisados pelo teste *One-Way ANOVA* seguido de Bonferroni, com nível de significância $p < 0,05$. A glicemia média observada nos animais tratados com soro fisiológico (controle) foi de $267,3 \pm 15,1$ mg/dL. A administração de glibenclamida causou uma redução significativa neste valor ($171,3 \pm 41,5$ mg/dL). A fluoxetina não alterou a glicemia pós-sobrecarga com glicose ($274,3 \pm 56,8$ mg/dL) em relação ao grupo controle. Da mesma forma, a associação de fluoxetina a glibenclamida não produziu valores glicêmicos diferentes ($208,2 \pm 21,8$ mg/dL) daqueles observados com glibenclamida isoladamente. Diferentemente da glicemia de jejum, resultados descritos neste trabalho mostram que a fluoxetina não modifica a glicemia pós-prandial e também não altera os efeitos hipoglicêmicos da glibenclamida após uma refeição. Isto não exclui a possibilidade da fluoxetina não interferir na secreção de insulina, uma vez que a secreção basal (jejum) e pós-prandial do hormônio é controlada por diferentes fatores fisiológicos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes; Fluoxetina; Insulina; Tolerância oral a glicose.

INTRODUÇÃO

A fluoxetina é utilizada no tratamento de depressão, ansiedade e bulimia nervosa sendo que os efeitos induzidos por este medicamento decorrem do bloqueio da recaptação de serotonina pelos neurônios serotoninérgicos (WONG et al., 1974). Além de seus efeitos psicofarmacológicos, vem sendo demonstrado que a fluoxetina é capaz de influenciar o metabolismo da glicose e promover alterações na glicemia de seus usuários (YAMADA et al., 1999). Este fato tem chamado atenção, pois a fluoxetina representa o tratamento de escolha para a depressão leve a moderada em pacientes diabéticos.

Embora os efeitos da fluoxetina sobre a glicemia estejam bem descritos, a forma como este antidepressivo influencia os níveis glicêmicos ainda é controversa já que a literatura relata tanto efeitos hipoglicêmicos, quanto hiperglicêmicos (GHAELI et al., 2004; YAMADA et al., 1999). Contudo, Oliveira e colaboradores (2007) mostraram que ratos não diabéticos tiveram um aumento significativo da glicemia de jejum quando tratados com a fluoxetina. Além disso, o antidepressivo antagonizou os efeitos hipoglicemiantes de

¹ Acadêmicos do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – PR. Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq-Cesumar). patysr@gmail.com, talitha_stefanello@hotmail.com

² Mestranda da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá – PR. andreabiomed@gmail.com

³ Orientador e docente do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. edivanramos@yahoo.com.br

glibenclamida, uma droga capaz de aumentar a secreção de insulina. Estes resultados sugerem que os efeitos hiperglicêmicos da fluoxetina, durante o jejum, podem ser decorrentes de uma redução na secreção de insulina pelo pâncreas.

A secreção da insulina é constante, mas a quantidade do hormônio secretada depende do estado de alimentação do paciente. Durante o jejum, a secreção de insulina é baixa, sendo chamada de secreção basal, e importante para evitar a produção excessiva de corpos cetônicos. Por outro lado, após refeições ricas em carboidratos, lipídios e proteínas, há um pico de secreção de insulina que rapidamente reduz os níveis glicêmicos (Del PRATO et al., 2002).

Embora a fisiologia de secreção da insulina seja diferente em situações basais e pós-prandiais, as drogas que bloqueiam canais de canais K^+ ATP-dependentes presentes nas células beta-pancreáticas são capazes de elevar a secreção de insulina no jejum e após uma refeição (ZUNKLER et al., 1988). Isto justifica o uso de agentes secretagogos de insulina, como a glibenclamida, em alguns pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 com defeitos na secreção insulínica.

Como o controle da glicemia de jejum e da glicemia pós-prandial são importantes para evitar complicações em pacientes diabéticos e considerando que a fluoxetina antagoniza os efeitos hipoglicêmicos da glibenclamida durante o jejum, este trabalho teve por objetivo avaliar se a fluoxetina também pode interagir com a glibenclamida e modificar a glicemia pós-prandial.

MATERIAL E MÉTODOS

Para realização do experimento 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, no biotério do Laboratório de Farmacodinâmica e Fisiologia Humana do Centro Universitário de Maringá (CESUMAR). O período de aclimatização foi de sete dias ininterruptos. Neste período, os animais receberam água e ração *ad libitum*. No dia do experimento os animais foram mantidos em jejum de 12 horas.

Os animais foram divididos em quatro grupos ($n=6$), os quais receberam os seguintes tratamentos: soro fisiológico 0,9%; fluoxetina (20mg/kg); glibenclamida (0,6mg/kg); associação entre fluoxetina (20mg/kg) e glibenclamida (0,6mg/kg). As drogas foram administradas por via intraperitoneal.

Para análise da glicemia pós-sobrecarga com glicose, os animais receberam por via oral, através da técnica de gavagem, uma solução de glicose (1,5 g/Kg). Duas horas após a ingestão da solução de glicose e aplicação das drogas, os animais foram anestesiados em cuba saturada com éter etílico e submetidos à laparotomia abdominal para exposição da veia cava inferior e coleta de sangue.

No momento da coleta, foi adicionado fluoreto (2mg/mL) ao sangue para evitar a coagulação e preservar a glicose plasmática. A determinação da glicemia foi realizada pelo método enzimático-colorimétrico da glicose-oxidase, com leitura das absorbâncias em analisador bioquímico semi-automático BIO-2000 (Bioplus). Realizou-se o controle de qualidade interno da metodologia através de soro controle normal e patológico Qualitrol[®] (Labtest Ltda).

A análise estatística dos dados foi realizada através do programa estatístico *GraphPad Software Prisma*[®] 3.0, utilizando-se o teste *One-Way ANOVA* (paramétrico), seguido de Bonferroni para análise de variância entre os grupos. Foi adotado como nível

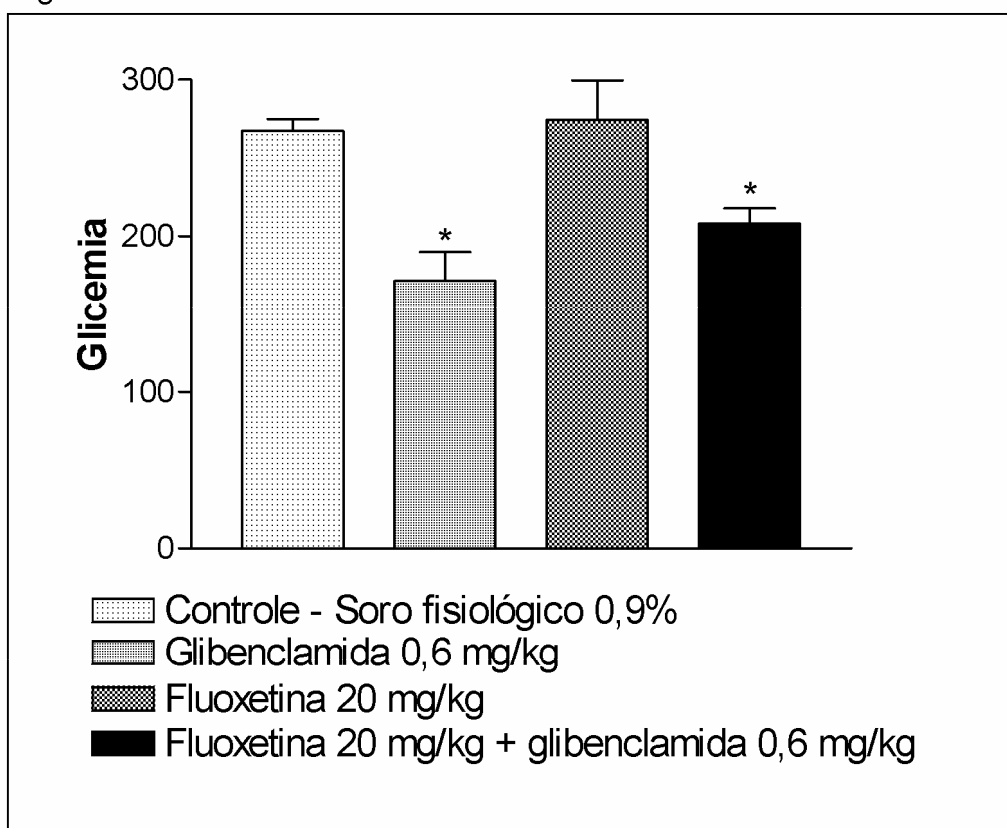
de significância $p < 0,05$.

Esta pesquisa foi realizada mediante parecer favorável nº 012/2007 do Comitê de Bioética Animal do Cesumar (COBAC).

RESULTADOS

A glicemia média observada nos animais tratados com soro fisiológico (controle) foi de $267,3 \pm 15,1$ mg/dL. A administração de glibenclamida causou uma redução significativa neste valor ($171,3 \pm 41,5$ mg/dL). A fluoxetina não alterou a glicemia pós-sobrecarga com glicose ($274,3 \pm 56,8$ mg/dL) em relação ao grupo controle. Da mesma forma, a associação de fluoxetina a glibenclamida não produziu valores glicêmicos diferentes ($208,2 \pm 21,8$ mg/dL) daqueles observados com glibenclamida isoladamente (Figura 1).

Figura 1



Glicemia observada 120 minutos após sobrecarga oral com glicose (1,5g/Kg). A altura das colunas representa a média \pm desvio padrão de 6 experimentos. * $p < 0,05$ comparado ao controle. *One Way ANOVA* seguido do teste de Bonferroni.

DISCUSSÃO

A liberação de insulina é dependente de um aumento transitório da concentração intracelular de cálcio (Ca^{2+}) nas células beta-pancreáticas. Embora o mecanismo exato não seja totalmente esclarecido, o Ca^{2+} representa o cofator principal para algumas proteínas envolvidas na exocitose de vesículas contendo o hormônio (HENQUIN, 2000).

A elevação de Ca^{2+} nas ilhotas pancreáticas pode ser induzida pela inervação

parassimpática, glicose, aminoácidos, ácidos graxos, adrenalina, incretinas intestinais e a própria insulina. Por outro lado, a segmento simpático do sistema nervoso autônomo, através dos receptores alfa-adrenérgicos, reduzem a liberação de insulina por diminuírem a concentração citoplasmática de Ca^{2+} (LEIBIGER, et al., 2002). Contudo, a participação e a importância destes fatores são diferentes durante a secreção basal e pós-prandial de insulina.

Após uma refeição, há uma elevação na concentração plasmática de glicose, ácidos graxos e aminoácidos. Estas moléculas são captadas e metabolizadas pelas células beta-pancreáticas causando um significativo aumento de ATP intracelular, que por sua vez, bloqueia canais K_{ATP} e deflagra um potencial de ação na célula beta. Este potencial é responsável pela ativação dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes do tipo-L ocasionando a entrada de Ca^{2+} e a conseqüente secreção insulínica (PRENTKI e CORKEY, 1996).

Ainda durante a refeição, há um aumento na atividade parassimpática e a liberação de incretinas intestinais como o GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) e GIP (*glucose-independent insulinotropic peptide*). O estímulo parassimpático, através de receptores muscarínicos do subtipo 3, e das incretinas, através de receptores de GLP-1 e GIP, ativam um mecanismo intracelular de biossinalização capaz de mobilizar Ca^{2+} mitocondrial e reticular e, dessa forma, incrementar a liberação de insulina. Um mecanismo semelhante é desencadeado pela insulina, já que receptores deste hormônio são encontrados nas ilhotas pancreáticas (PRENTKI e CORKEY, 1996).

Por outro lado, durante o jejum, a concentração plasmática de glicose e aminoácidos está baixa e não há liberação intestinal de incretinas, pois estas substâncias são secretadas apenas durante as refeições. Além disso, os níveis de insulina são baixos no jejum. Sendo assim, o componente parassimpático parece representar o principal fator modulador da secreção basal de insulina.

Como a literatura mostra que a fluoxetina pode inibir os receptores muscarínicos (STANTON et al., 1993), é possível que a hiperglicemia de jejum induzida pela fluoxetina e observada por Oliveira e colaboradores (2007) tenha sido causada por um efeito direto ou indireto da fluoxetina em reduzir o estímulo parassimpático sobre o pâncreas. Isto também poderia explicar o fato da fluoxetina não interferir na glicemia pós-sobrecarga oral com glicose, já que nesta situação, outros fatores, além do parassimpático, estariam modulando a secreção de insulina. Neste caso, a possível inibição da secreção de insulina devido à inibição parassimpática causada pela fluoxetina seria compensada por outros estímulos secretórios como a administração oral de glicose, incretinas intestinais e ação autócrina da própria insulina.

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho mostram que a fluoxetina não interfere na glicemia pós-prandial e na ação de drogas secretagogas de insulina. Contudo, o uso deste antidepressivo por pacientes diabéticos deve ser feito com cuidado, uma vez que a fluoxetina pode modificar a glicemia de jejum.

REFERÊNCIAS

Del PRATO S.; MARCHETTI, P.; BONADONNA, R.C.. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. **Diabetes** 2002, v.51, s.1, p.109-116.

GHAELI, P.; SHAHSAVAND, E.; MESBAHI, M.; KAMKAR, M.; SADEGHI, M.; DASHTI-KHAVIDAKI, S. Comparing the Effects of 8-Week Treatment with Fluoxetine and Imipramine on Fasting Blood Glucose of Patients with Major Depressive Disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 386-388, 2004.

HENQUIN, J. Triggering and Amplifying Pathways of Regulation of Insulin Secretion by Glucose. **Diabetes**, v. 49, p. 1751-1760, 2000.

LEIBIGER, I. B.; LEIBIGER, B.; BERGGREN, P-O. Insulin feedback action on pancreatic β -cell function. **FEBS Lett**, v.532, p.1-6, 2002.

OLIVEIRA, A. L.; STEFANELLO, T. F.; ROSOLEM, P. S.;SOUZA, C. C.;RAMOS, E. R. P.. Hiperglicemia induzida por fluoxetina em ratos tratados com glibenclamida. **Iniciação Científica Cesumar**, v.10, n.1, p.49-54, 2008.

PRENTKI, M.; CORKEY, B. E.. Is the beta cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? **Diabetes**, v.45, p.273-283, 1996.

STANTON, T.; BOLDEN-WATSON, C.; CUSACK, B.; RICHELSON, E.. Antagonism of the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in CHO-K1 cells by antidepressants and antihistaminics. **Biochem Pharmacol**, v.45, p.2352-2354, 1993.

WONG, D .T.; HORNG, J. S.; BYMASTER, F. P.; HAUSER, K. L.; MOLLOY, B. B. A Selective Inhibitor of Serotonin Uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. **Life Science**, v. 15, n. 3, p. 471-479, 1974.

YAMADA, J.; SUGIMOTO, Y.; INOUE, K. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Fluoxetine and Fluvoxamine Induce Hyperglycemia by Different Mechanisms. **European Journal of Pharmacology**, v. 382, p. 211-215, 1999.

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 Schmiedebergs Archives Pharmacology**, v. 337, n. 2, p. 225-230, 1988.