



ISBN 978-85-61091-05-7

V EPCC

Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar
27 a 30 de outubro de 2009

O EFEITO DO TRATAMENTO SUBCRÔNICO COM FLUOXETINA SOBRE A GLICEMIA DE JEJUM E O TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM RATOS NÃO DIABÉTICOS

Darío Bordas García¹; Ana Carolina N. Feitosa¹; Thalita Fernandes Stefanello²; Edivan Rodrigo de P. Ramos³

RESUMO: Este trabalho avaliou se o uso subcrônico de fluoxetina pode interferir no resultado dos exames laboratoriais glicemia de jejum e teste de tolerância oral a glicose (TTOG). Foram determinadas, semanalmente, a glicemia de jejum (12 horas) e a glicemia duas horas após sobrecarga oral com glicose (1,5 gramas/kg) (TTOG) de ratos Wistar não-diabéticos tratados com salina e fluoxetina (0,5; 1,0; 2,0 e 4,0 mg/kg) durante oito semanas. As dosagens glicêmicas foram realizadas em glicosímetro ACCU-CHEK Active® com amostras de sangue obtidas por punção da veia caudal. No final do tratamento foram determinadas as porcentagens de hemoglobina glicada através de cromatografia de troca iônica em microcolunas. Os resultados foram analisados pelo teste *One-Way ANOVA* (não-paramétrico), seguido de Bonferroni ($p < 0,05$). Ratos tratados com fluoxetina tiveram reduções da glicemia de jejum na terceira (0,5; 2,0 e 4,0 mg/kg) e na oitava semana (1,0 e 4,0 mg/kg). Por outro lado, aumento na glicemia de jejum foi observado na sétima semana com fluoxetina 4,0 mg/kg. Diminuição na glicemia do TTOG foi encontrada na oitava semana com fluoxetina 4,0 mg/kg. A porcentagem média de hemoglobina glicada não diferiu entre os grupos. Embora a fluoxetina tenha alterado a glicemia de jejum e glicemia do TTOG, não houve mudanças na taxa de glicação da hemoglobina sugerindo que tais oscilações sejam variações normais dentro do metabolismo de glicose. Dessa forma, é possível admitir que o uso subcrônico da fluoxetina nas doses utilizadas não represente um fator pré-analítico capaz de interferir nos exames de glicemia de jejum e TTOG.

PALAVRAS-CHAVE: Glicemia-jejum, Teste de Tolerância Oral à Glicose, Fluoxetina

1 INTRODUÇÃO

A principal alteração metabólica no diabetes *mellitus* ocorre no metabolismo de carboidratos provocando aumento na glicemia. Por este motivo, a determinação da glicemia de jejum e da glicemia duas horas após sobrecarga oral com glicose (TTOG) representa os principais exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de diabetes (BEM; KUNDE, 2006).

Alguns medicamentos podem interferir na glicemia e, dessa forma, alterar o resultado da glicemia de jejum e a da glicemia do TTOG. Como a fluoxetina vem sendo associada a alterações no metabolismo da glicose ocasionando tanto hipoglicemia (GOMES, 2001;

¹ Acadêmicos do Curso Biomedicina. Departamento de Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – PR. Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica do Cesumar (PROBIC). dario_bordas@hotmail.com

² Mestrando da área de análises clínicas, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá – PR. talitha_estefanello@hotmail.com

³ Docente do CESUMAR. Departamento de Farmácia do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – PR. edivaramos@yahoo.com.br

VI EPCC

CESUMAR – Centro Universitário de Maringá

Maringá – Paraná - Brasil

SANDERS *et al.*, 2008; HELLER, 2008; MCINTYRE *et al.*, 2006; BREUM, 1995) quanto hiperglicemia (CARVALHO, 2004; YAMADA *et al.*, 1999; BRISCOE *et al.*, 2008), este trabalho teve por objetivo dosar a glicemia de jejum e a glicemia do TTOG (TTOG) de ratos tratados durante oito semanas com fluoxetina, visando determinar se esta droga pode alterar o resultado destes exames.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados ratos Wistar machos, não diabéticos, com 21 dias e pesando aproximadamente 120 gramas. Os animais foram divididos em cinco grupos, com seis animais cada, que receberam os seguintes tratamentos: salina 0,9%; fluoxetina 0,5 mg/kg; fluoxetina 1,0 mg/kg; fluoxetina 2,0 mg/kg; fluoxetina 4,0 mg/kg. A aplicação dos medicamentos ocorreu por via intraperitoneal, uma vez ao dia durante oito semanas. A aplicação foi realizada às 19:00 horas, horário em que as luzes foram apagadas.

A cada sete dias, amostras de sangue venoso foram obtidas através de punção da veia caudal após jejum de 12 horas para determinação da glicemia de jejum. Em seguida, os animais receberam, por via oral, uma solução saturada com glicose 50% (1,5 gramas de glicose/kg) e, duas horas depois, nova amostra de sangue foi obtida para determinação da glicemia do TTOG. A determinação da glicemia foi realizada com o glicosímetro da ACCU-CHEK Active® (ROCHE, 2009). No final do tratamento, amostras de sangue venoso foram obtidas para determinação da porcentagem de hemoglobina glicada e avaliação dos níveis glicêmicos retroativos durante as oito semanas de tratamento com fluoxetina e salina. A hemoglobina glicada foi dosada através de cromatografia de troca iônica em microcolunas (Gold Analisa®).

Os resultados foram descritos de forma quantitativa e analisados estatisticamente pelo teste *One-Way Anova* (não paramétrico) seguido de *Bonferroni* para análise de variância entre os grupos. A análise estatística foi realizada com auxílio do programa *GraphPad Prisma 3.0* utilizando-se como nível de significância, $p < 0,05$.

Este trabalho foi realizado mediante parecer favorável do Comitê de ética em Pesquisa Animal do Cesumar – COBAC nº 042/2008.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Redução na glicemia de jejum foi observada na terceira semana de tratamento com fluoxetina 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg e 4,0 mg/kg (Figuras 1A, 1C e 1D, respectivamente) e na oitava semana de tratamento com fluoxetina 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg e 4,0 mg/kg (Figuras 1B, 1C e 1D, respectivamente). Em relação à glicemia do TTOG, diminuição da taxa de glicose sanguínea ocorreu somente na oitava semana de tratamento com fluoxetina 4,0 mg/kg (Figura 2D).

A literatura tem relatado situações de hipoglicemia induzidas por fluoxetina devido a um efeito anorexígeno do antidepressivo. De fato, por incrementar os níveis de serotonina no hipotálamo, a fluoxetina pode induzir saciedade durante e após as refeições (TAO *et al.*, 2002; HALFORD *et al.*, 2007). Contudo, muitos trabalhos falharam em demonstrar esse efeito anorexígeno (MICHELSON *et al.*, 1999; McGUIRK; SILVERSTONE, 1990; LI *et al.*, 2005; HSIAO *et al.* 2006). Diminuição da ingestão de ração e queda no peso dos animais também não foi encontrada nos ratos tratados com fluoxetina, excluindo, portanto, que as

reduções na glicemia observadas decorressem de um possível efeito anorexígeno do antidepressivo.

Aumento nos valores de glicose plasmática ocorreu somente com a glicemia de jejum durante a sétima semana de tratamento com fluoxetina 4,0 mg/kg (Figura 1D).

Embora ainda não esteja totalmente claro, a hiperglicemia induzida por fluoxetina parece ser originada de um aumento dos níveis séricos de epinefrina e glucagon, que por sua vez, ativam a produção de glicose pelo fígado (SKOGLUND; LUNDQUIST; AHREN, 1987). Como a gliconeogenese é a principal responsável pela manutenção da glicemia durante o jejum, seria esperado que o tratamento dos animais com fluoxetina causasse uma elevação na glicemia de jejum. Este aumento foi encontrado apenas na sétima semana dos ratos tratados com o antidepressivo na dose de 4,0 mg/kg. Contudo, o aumento não foi suficiente para tirar os valores glicêmicos da faixa de referência de 70 a 99 mg/dL sugerindo que o tratamento subcrônico com fluoxetina não eleva a glicemia de jejum a ponto de fornecer um falso resultado positivo de hiperglicemia e/ou diabetes.

A análise dos valores de porcentagem de hemoglobina glicada também não apresentou diferenças significativas entre os diferentes grupos tratados com fluoxetina e o grupo tratado com salina (não mostrado), indicando que as pequenas oscilações na glicemia induzidas por fluoxetina, tanto no jejum quanto no pós-sobrecarga com glicose, podem ser consideradas oscilações normais que ocorrem na homeostasia da glicose.

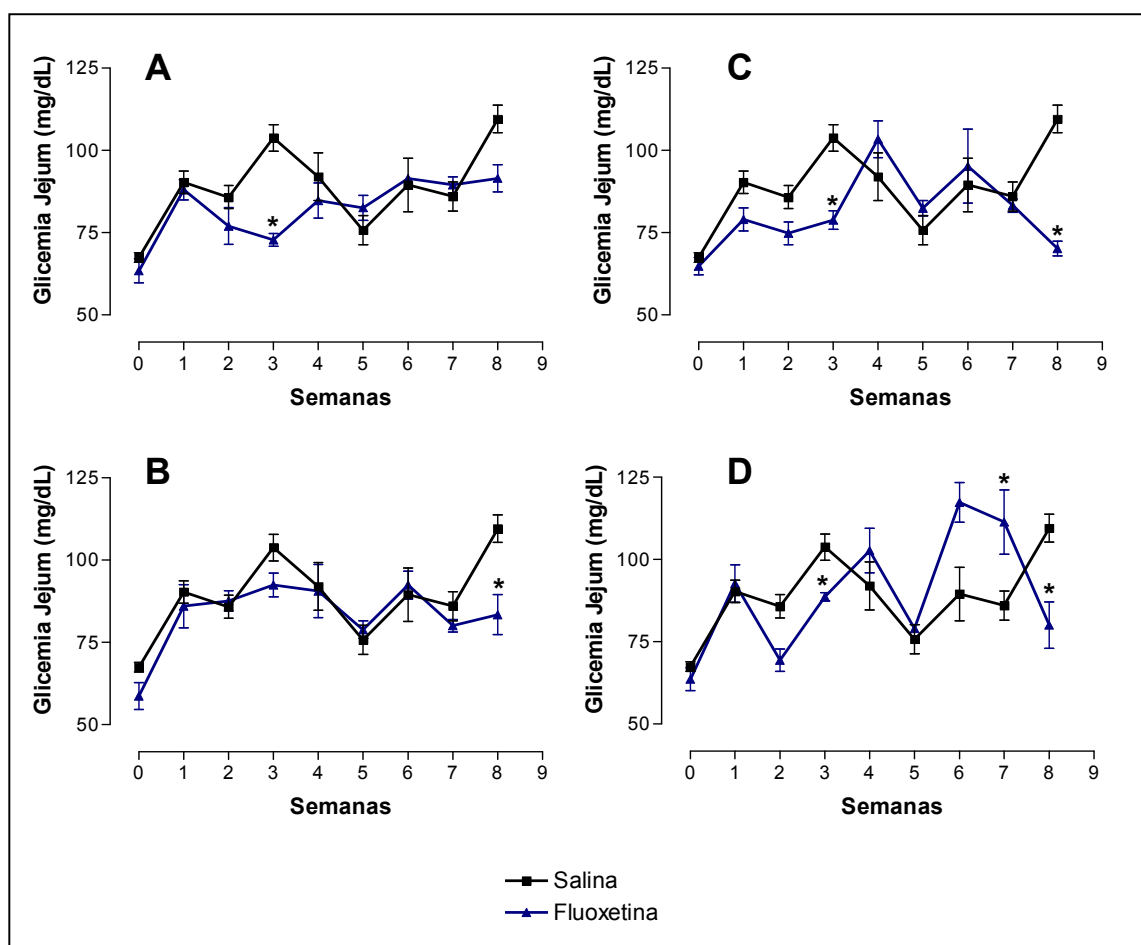


Figura 1: Glicemia de jejum de ratos tratados com fluoxetina 0,5 mg/kg (A), 1,0 mg/kg (B), 2,0 mg/kg (C) e 4,0 mg/kg (D). *Estatisticamente diferente ($p < 0,05$) do controle (salina). *One-way Anova* (não paramétrico) seguido do teste de Bonferroni.

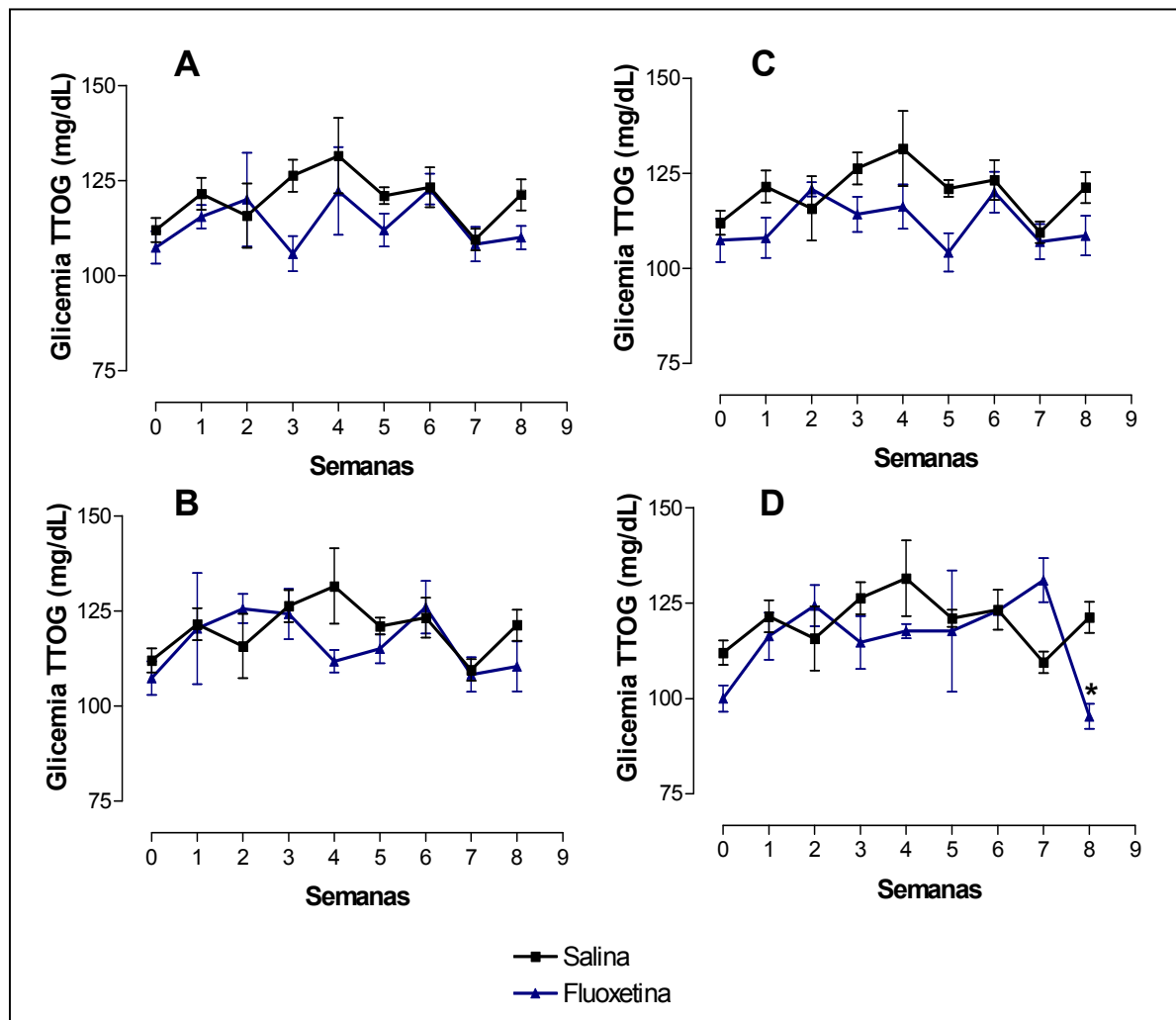


Figura 2: Glicemia pós-sobrecarga com glicose (TTOG) de ratos tratados com fluoxetina 0,5 mg/kg (A), 1,0 mg/kg (B), 2,0 mg/kg (C) e 4,0 mg/kg (D). *Estatisticamente diferente ($p < 0,05$) do controle (salina). *One-way Anova* (não paramétrico) seguido do teste de Bonferroni.

4 CONCLUSÃO

Analisados em conjunto, os resultados apresentados neste trabalho mostram que o uso da fluoxetina, em doses normalmente usadas na terapêutica, pode promover pequenas oscilações na glicemia de jejum e na glicemia do TTOG, porém estas oscilações não são significativas a ponto de alterar a interpretação clínica dos resultados destes exames. Dessa forma, é possível admitir que o uso subcrônico de fluoxetina, pelo menos em doses de 0,5-4,0 mg/kg, parece não representar um fator pré-analítico capaz de interferir nos exames de glicemia de jejum e TTOG.

5 REFERÊNCIAS

BEM, Andrezza Fabro de; KUNDE, Juliana. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 185-191, jun. 2006.

BRISCOE, Vanessa J.; ERTL, Andrew C.; TATE, Donna B.; DAVIS, Stephen N. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on counterregulatory responses to hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. **Journal of the American Diabetes Association**, v. 57, n. 12, p. 3315-3322, dez. 2008

CARVALHO, Fernando Luis de Queiroz. **Hiperglicemia induzida pela estimulação farmacológica do sistema serotoninérgico central em ratos: envolvimento do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e dos receptores serotoninérgicos 5-HT₃ centrais**. 2004, 117f. Tese (Doutorado(Farmacologia) – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2004.

GOMES, R.; HUBER, J.; TOMBINI, G.; BARROS, H. M. T. Acute effect of different antidepressants on glycemia in diabetic and non-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 1, p. 57-64, jan. 2001.

GROSS, Jorge L.; SILVEIRO, Sandra P.; CAMARGO, Joíza L.; REICHEL, Ângela J.; AZEVEDO, Mirela J. de. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 46, n. 1, p. 16-26, fev. 2001

NASH, David B.; KOENIG, Jennifer B.; NOVIELLI, Karen D.; LIBERONI, Renee; REISMAN, Miriam. The importance of individualized pharmaceutical therapy in the treatment of diabetes mellitus. **Disease Management**, v. 4, supl. 1, p. S5-S23, 2001.

SKOGLUND, G.; LUNDQUIST, I.; AHREN, B. Alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor activation increases plasma glucagon levels in the mouse. **European Journal of Pharmacology**, v. 143, n. 1, p. 83-88, Nov. 1987.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso brasileiro sobre diabetes: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003.

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.