

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 García*

Ana Carolina N. Feitosa**

Thalita F. Stefanello***

Gabriela Mendes Savoldi****

Fernanda Peres Marques*****

Edivan Rodrigo de Paula Ramos*****

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 à 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 de Jejum; Teste de Tolerância Oral à Glicose; Fluoxetina.

THE EFFECT OF SUBCHRONIC TREATMENT WITH FLUOXETINE ON FASTING BLOOD GLUCOSE AND ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN NON-DIABETIC RATS

ABSTRACT: This study evaluated whether the use of subchronic fluoxetine may interfere with the results of laboratory tests of fasting blood glucose test and the oral glucose tolerance test (OGTT). Were determined, every week, the fasting plasma glucose (12 hours) and blood glucose two hours after overload with oral glucose (1.5 g/kg) (OGTT) from non-diabetic Wistar rats treated with saline and fluoxetine (0.5, 1.0, 2.0 and 4.0 mg/kg) for eight weeks. The glucose measurements were performed in glucometer ACCU-CHEK® Active with samples of blood obtained by puncture of the tail vein. At the end of the treatment were determined the percentage of glycated hemoglobin by ion-exchange chromatography in microcolumn. The results were analyzed by *One-Way* ANOVA test (non-parametric) followed by Bonferroni ($p < 0.05$). Rats treated with fluoxetine had reductions in fasting plasma glucose on the third (0.5, 2.0 and 4.0 mg/kg) and

* Acadêmico do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR; Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica do PIBIC/CNPq-Cesumar. E-mail: dario_bordas@hotmail.com

** Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: anfeitosa@hotmail.com

*** Mestranda em Análises Clínicas na Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: talitha_stefanello@hotmail.com

**** Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: gabisavoldi@hotmail.com

***** Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: fernandaperesmarques@hotmail.com

***** Docente do CESUMAR. Departamento de Farmácia do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: edivanramos@yahoo.com.br

the eighth week (1.0 and 4.0 mg/kg). Moreover, increase in fasting plasma glucose was observed in the seventh week with fluoxetine 4.0 mg/kg. The decrease in blood glucose of OGTT was found in the eighth week with fluoxetine 4.0 mg/kg. The average percentage of glycated hemoglobin did not differ between groups. Although fluoxetine has changed the fasting plasma glucose and blood glucose of OGTT, there was no change in the rate of glycation of hemoglobin, suggesting that such fluctuations are normal variations in the glucose metabolism. Thus, it is possible to allow the use of subchronic fluoxetine in the used doses does not represent a pre-analytical factor capable of interfering in tests for fasting plasma glucose and OGTT.

KEYWORDS: Fasting Blood Glucose; Oral Glucose Tolerance Test; Fluoxetine

INTRODUÇÃO

Atualmente, o diabetes *mellitus* é considerado um dos maiores problemas de saúde pública mundial acometendo aproximadamente 7,6% da população adulta com idade entre 30 e 69 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003). O diabetes é definido como uma alteração no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas decorrentes de alterações na produção, secreção ou ação tissular da insulina (NASH et al., 2001). Em decorrência disso, os estágios iniciais desta doença se caracterizam por diferentes graus de intolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada. Com o estabelecimento da doença, a glicemia pós-prandial também é alterada e é responsável pelas complicações crônicas do diabetes (GROSS et al., 2001).

Uma vez que a principal alteração metabólica no paciente diabético envolve o metabolismo de carboidratos e o consequente aumento da glicemia, a determinação da glicemia de jejum e da glicemia pós-sobrecarga oral com glicose representam os principais exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de diabetes *mellitus* (BEM; KUNDE, 2006). A glicemia de jejum é a medida dos níveis de glicose plasmática após jejum de 8 a 12 horas e demonstra o metabolismo basal deste carboidrato. Atualmente, os valores considerados ideais para a glicemia de jejum oscilam entre 70 e 99 mg/dL (BRASIL, 2006). Por outro lado, o teste de tolerância oral à glicose (TTOG) representa a medida da glicemia duas horas após a administração oral de 75 gramas de glicose em solução. Neste caso, os valores considerados ideais devem estar abaixo de 140 mg/dL (BRASIL, 2006).

Diversos fatores pré-analíticos e analíticos podem alterar os resultados da glicemia de jejum e do TTOG. Um destes fatores é o uso de medicamentos e de outras substâncias químicas. Anti-inflamatórios esteroidais ou corticosteróides, drogas antipsicóticas e diuréticos tiazídicos podem elevar a glicemia de jejum e a glicemia pós-sobrecarga oral com glicose (ISOTANI; KAMEOKA, 1999; TELLES-CORREIA et al., 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003). Por outro lado, drogas betabloquea-

doras e etanol inibem a gliconeogênese diminuindo a glicemia de jejum (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003). Sendo assim, o uso de medicamentos pode causar falsos resultados positivos ou falsos resultados negativos influenciando, portanto, o diagnóstico de diabetes.

Recentemente, a fluoxetina, medicamento usado em transtornos alimentares, ansiedade generalizada e depressão, vem sendo associada a alterações no metabolismo da glicose. Contudo, os efeitos glicêmicos induzidos pela fluoxetina ainda não estão totalmente esclarecidos, uma vez que é relatada situação de hipoglicemia (GOMES et al., 2001; GHAELI et al., 2004; SANDERS et al., 2008; HELLER, 2008; MCINTYRE et al., 2006; BREUM, 1995), e hiperglicemia (DERIJKS et al., 2008; CARVALHO, 2004; YAMADA; SUGIMOTO; INOUE, 1999; BRISCOE et al., 2008).

O fato de a fluoxetina ser um medicamento amplamente usado na clínica e interferir no metabolismo da glicose levanta a hipótese de que este medicamento também possa interferir nos exames de glicemia de jejum e TTOG e, sendo assim, alterar o diagnóstico de possíveis casos de diabetes *mellitus*. Neste sentido, este trabalho teve por objetivo dosar a glicemia de jejum e pós-sobrecarga oral com glicose de ratos não diabéticos tratados com fluoxetina, visando determinar se esta droga pode alterar o resultado destes exames laboratoriais.

2 DESENVOLVIMENTO

Foram utilizados ratos Wistar machos, não diabéticos, com 21 dias e pesando aproximadamente 120 gramas. Os animais foram adquiridos no Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá e ficaram acondicionados no biotério do Centro Universitário de Maringá (CESUMAR). Antes da realização dos experimentos, os animais foram submetidos a um período de adaptação de sete dias neste laboratório, onde permaneceram aclimatizados a uma temperatura de $21 \pm 1^\circ\text{C}$, com ciclo sono vigília de 12 horas (as luzes permaneceram apagadas das 19 horas até as 7 horas do dia seguinte). Durante o período de adaptação e experimentos,

os animais receberam água e ração *ad libitum*, com exceção dos dias de coleta de sangue em que os mesmos foram submetidos a um jejum de 12 horas sem restrição de água.

Os ratos 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 19h00, 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 realização do TTOG. A determinação da glicemia foi realizada com o glicosímetro da ACCU-CHEK

Active® (ROCHE, 2009). A realização destas dosagens ocorreu no período da manhã entre 8h00 e 10h00.

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, certificado de número 042/2008, registrado sob o número 051/2008 e aprovado em 14 de agosto de 2008.

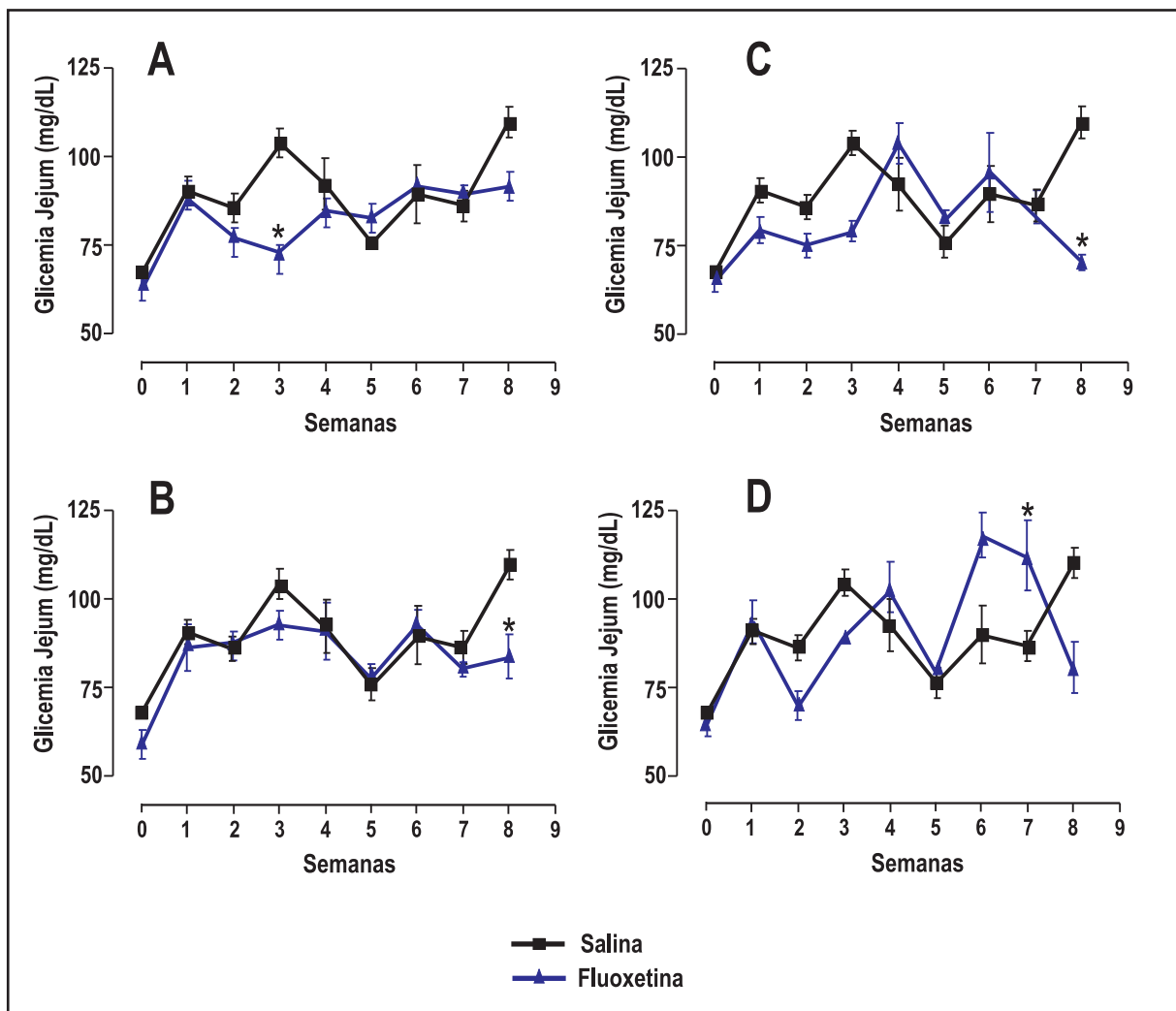


Figura 1. Glicemia de jejum de ratos tratados com fluoxetina 0,5 mg/kg (A), 1,0 mg/kg (B), 2,0 mg/kg (C) e 4,0 mg/kg (D). *Estatisticamente diferente ($p < 0,05$) do controle (salina). *One-way Anova* (não paramétrico) seguido do teste de Bonferroni.

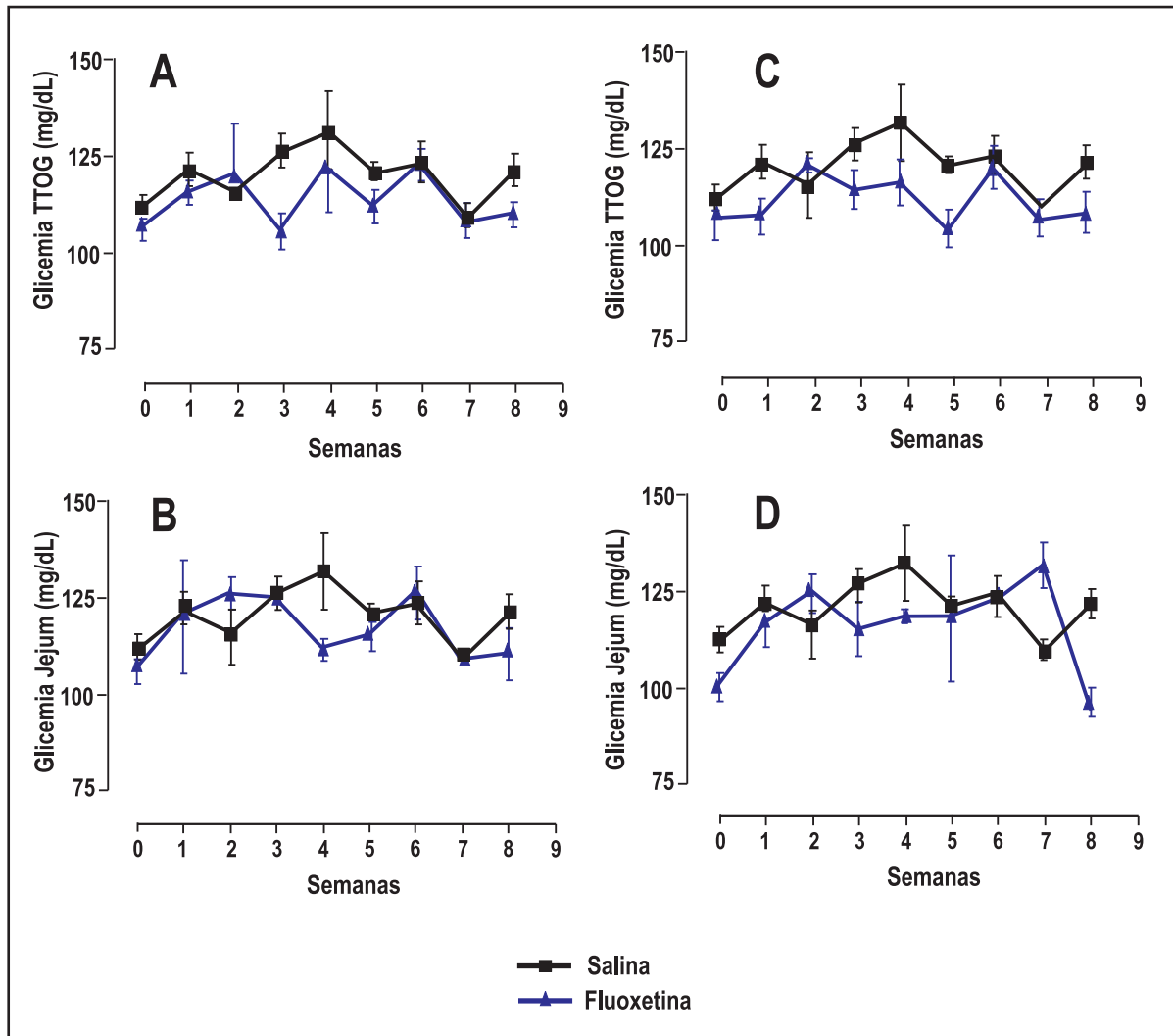


Figura 2. Glicemia duas horas pós-sobrecarga oral com glicose (TTOG) de ratos tratados com fluoxetina 0,5 mg/kg (A), 1,0 mg/kg (B), 2,0 mg/kg (C) e 4,0 mg/kg (D). *Estatisticamente diferente ($p < 0,05$) do controle (salina). *One-way Anova* (não paramétrico) seguido do teste de Bonferroni.

3 RESULTADOS

Na terceira semana de tratamento foram observadas reduções ($p < 0,05$) da glicemia de jejum dos animais tratados com fluoxetina 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg e 4,0 mg/kg (Figuras 1A, 1C e 1D, respectivamente, p.113). Diminuições ($p < 0,05$) nos valores de glicemia também foram observadas na oitava semana com fluoxetina 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg e 4,0 mg/kg (Figuras 1B, 1C e 1D, respectivamente, p.113). Por outro lado, aumento ($p < 0,05$) na glicemia de jejum ocorreu na sétima semana com os animais tratados com fluoxetina 4,0 mg/kg (Figura 1D, p.113).

Com exceção da oitava semana, quando os animais tratados com fluoxetina 4,0 mg/kg tiveram redução ($p < 0,05$) da glicemia pós-sobrecarga (Figura 2D), não foram observadas alterações significativas no TTOG de animais tratados com fluoxetina em diferentes doses (Figura 2).

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 (Figura 3, p.115).

4 DISCUSSÃO

Devido à diversidade de situações clínicas em que pode ser utilizada, a fluoxetina se tornou um dos medicamentos com atividade psíquica mais consumidos na atualidade. O efeito farmacológico da fluoxetina é decorrente da inibição seletiva da recaptação de serotonina em neurônios serotoninérgicos centrais (WONG et al., 1974). Contudo, em decorrência de sua ampla utilização clínica, muitos efeitos secundários têm sido relatados. Dentre estes, destaca-se a ação da fluoxetina sobre o metabolismo da glicose e modificações dos níveis glicêmicos.

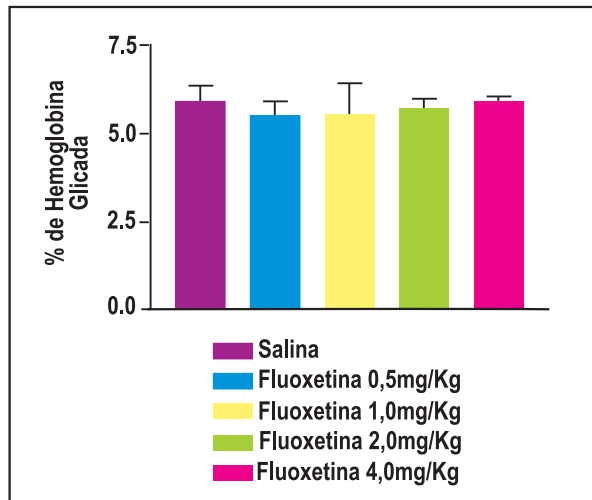


Figura 3. Porcentagem de hemoglobina glicada de ratos tratados com fluoxetina 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg e 4,0 mg/kg. A altura das colunas representa a média \pm desvio padrão de seis experimentos. *One-way Anova* (não paramétrico) seguido do teste de Bonferroni.

O aumento da glicemia induzido pela fluoxetina foi demonstrado tanto em humanos quanto em animais. Em humanos, por exemplo, observou-se elevação da glicemia e diminuição das respostas contrarreguladoras causadoras de hipoglicemia quando pacientes diabéticos tipo 1 foram submetidos ao tratamento com doses crescentes (20-80 mg/dia) de fluoxetina durante 6 semanas. Tal efeito hiperglicemiante foi associado a um incremento na resposta da epinefrina durante as crises hipoglicêmicas (BRISCOE et al., 2008). Esta ação da fluoxetina sobre a transmissão adrenérgica já havia sido demonstrado por Yamada, Sugimoto e Inoue (1999) ao observar um extravasamento da noradrenalina em hipotálamo de ratos tratados com fluoxetina, mas não com fluvoxamina. Neste caso, chamou atenção o fato de que, mesmo atuando de forma semelhante, inibindo a recaptção apenas de serotonina, somente a fluoxetina permitiu aumento da noradrenalina. Esta observação abre margem para hipótese de que os efeitos da fluoxetina sobre a transmissão adrenérgica são originados de outras atividades e não do aumento na disponibilidade de serotonina.

Dentre os diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos, o receptor HT2c é encontrado em vários neurônios pré-sinápticos onde atua modulando negativamente a liberação de monoaminas como a dopamina e noradrenalina (TECOTT et al., 2002). Koch e colaboradores (2001) verificaram que a fluoxetina tem ação antagonista sobre os receptores HT2c. Isto poderia justificar o aumento na liberação de noradrenalina e os consequentes efeitos hiperglicemiantes induzidos pela fluoxetina.

O aumento na disponibilidade de noradrenalina no hipotálamo somado a ação direta da serotonina em receptores serotoninérgicos da medula adrenal aumentam os níveis de epinefrina

circulantes (CHAOUOFF; GUNN; YOUNG, 1992). A adrenalina liberada estimula a produção hepática de glicose de duas maneiras. Primeiro, ocorre uma ação direta sobre os receptores beta-2 adrenérgicos localizados na membrana dos hepatócitos. A ativação destes receptores aumenta a velocidade de síntese de glicose pela gliconeogênese (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Segundo, a adrenalina atua em receptores alfa-1 e alfa-2 adrenérgicos da do pâncreas promovendo um aumento na secreção de glucagon, que por sua vez, também ativa a gliconeogênese hepática (SKOGLUND; LUNDQUIST; AHREN, 1987). Nas duas situações, ocorre elevação da glicemia.

Outra possibilidade para justificar a elevação da glicemia pela fluoxetina seria uma redução na secreção de insulina. Entretanto, embora Yamada e colaboradores (1999) tenham observado hiperglicemia quando camundongos foram tratados com fluoxetina em doses de 5, 10 e 20 mg/kg, os autores não encontraram alterações séricas na concentração de insulina.

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. Como a gliconeogênese 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.

O fato de, diferentemente de outros trabalhos, não termos encontrado hiperglicemia induzida por fluoxetina pode estar relacionado à dose. Nas diferentes situações clínicas onde a fluoxetina é usada, observa-se que a quantidade administrada deste medicamento varia de 30 a 100 mg/dia (WILDE; BENFIELD, 1998; LOPES, 2000; CONNOR et al., 1999; VAN DER KOLK et al., 1994; MORENO et al., 2006; SCAPINELLI et al., 2004; HERNÁN et al., 2003; NAGY et al., 1993). Se considerarmos estes valores para um adulto com peso médio de 60 kg, as doses diárias de fluoxetina variam de 0,5 a 1,6 mg/kg. Portanto, as doses empregadas neste trabalho (0,5-4,0 mg/kg) se encontram dentro das doses terapêuticas normalmente usadas na prática clínica diferentemente de outros estudos que usam doses maiores oscilando entre 5,0 a 20 mg/kg (YAMADA; SUGIMOTO; INOUE, 1999; OLIVEIRA, 2007).

Além das situações de hiperglicemia, a literatura também relata situações de hipoglicemia com o uso de fluoxetina, embora

o mecanismo pelo qual a fluoxetina reduza os níveis glicêmicos ainda seja desconhecido. Entretanto, alguns autores postulam que as reduções na glicemia podem estar associadas com um efeito anorexígeno da fluoxetina.

Um dos neurotransmissores que está diretamente envolvido com a homeostasia da ingestão alimentar é a serotonina (5-HT) (TAO et al., 2002). A liberação deste neurotransmissor no hipotálamo é importante para o processo de saciedade durante e após as refeições (HALFORD et al., 2007). Dessa forma, situações que reduzam a quantidade de serotonina no hipotálamo podem causar hiperfagia levando a um aumento do peso corpóreo (STEIGER, 2004). Pelo fato da fluoxetina incrementar os níveis de serotonina no sistema nervoso central, seria esperado que este medicamento reduzisse a quantidade de alimento ingerido por aumentar o estado de saciedade. Contudo, os efeitos da fluoxetina sobre o apetite não são inibidos pela metergolina (antagonista serotoninérgico), sugerindo, assim, que a droga possa exercer anorexígena por outros mecanismos além da serotonina (STARK; FULLER; WONG, 1985).

É importante ressaltar que os estudos que avaliam a ação anorexígena da fluoxetina são muito controversos. Michelson e colaboradores (1999), por exemplo, demonstraram que pacientes depressivos tratados com fluoxetina tiveram uma modesta perda de peso durante as primeiras quatro semanas. Por outro lado, nas semanas subsequentes, não houve diferenças significativas entre a fluoxetina e o placebo. Resultados semelhantes foram encontrados quando a fluoxetina foi administrada em homens saudáveis. Neste caso, foi observada uma redução da ingestão de alimentos de 15,7% no 1º dia e 12,6% no 8º dia. Porém, não foi observada redução significativa a partir do 15º dia (McGUIRK; SILVERSTONE, 1990). Já Li e colaboradores (2005) utilizaram fluoxetina em pacientes obesos e verificaram uma perda de peso variando de 14,5 kg a 0,4 kg. Contudo, após 12 meses de tratamento houve ganho de peso. Da mesma forma, a massa de alimento ingerida não foi alterada quando ratos tratados com 5mg/kg/dia de fluoxetina durante 30 dias, embora, neste caso, tenha ocorrido um aumento no intervalo entre a ingestão de alimentos (HSIAO et al. 2006).

Neste trabalho, foram encontradas situações de redução significativa da glicemia de jejum em todos os grupos tratados com fluoxetina e uma situação, com fluoxetina 4,0 mg/kg, na glicemia pós-sobrecarga. Mesmo assim, essa queda na glicemia não esteve associada a modificações na ingestão de alimentos, uma vez que o peso e a massa de ração ingerida animais tratados com fluoxetina (0,5–4,0 mg/kg) não diferiram dos animais controle (não mostrado). Além disso, apesar da redução da glicemia em alguns casos, esta não foi suficiente para modificar os valores de

referência para glicemia de jejum nem para glicemia do TTOG, o que não implicaria em alterações na interpretação dos resultados destes exames.

Vale ressaltar que alterações relevantes na taxa glicêmica modificam a taxa de glicação de várias proteínas plasmáticas das quais se destaca a hemoglobina (Hb). A glicose é capaz de se ligar à fração HB1AC que corresponde a aproximadamente 80% das hemoglobinas circulantes em um adulto. A ligação da glicose à HB1AC é reversível e lenta, já que não é catalisada por enzimas. Contudo, uma fração da HB1AC inferior a 7%, normalmente acaba sofrendo glicação irreversível (BEM; KUNDE, 2006). Em pacientes diabéticos, quando o controle glicêmico não é feito de forma rigorosa, a porcentagem de HB1AC glicada aumenta e sua determinação laboratorial é usada para avaliar o controle glicêmico retroativo nestes pacientes. Em geral, a dosagem de HB1AC glicada permite uma avaliação dos níveis glicêmicos nos últimos 120 dias (ORTIZ, 2004).

As porcentagens de HB1AC glicada não foram diferentes entre os grupos tratados com fluoxetina e com salina 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.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.

REFERÊNCIAS

- BEM, A. F.; KUNDE, J. 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.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diabetes mellitus: cadernos de atenção básica**. Brasília, DF: MS, 2006.

- BREUM, L. et al. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthesis and insulin receptor kinase activity. **Metabolism**, v. 44, n. 12, p. 1570-1576, 1995.
- BRISCOE, V. J. et al. 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, Dec. 2008.
- CARVALHO, F. L. Q. **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, 117fls. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2004.
- CHAOULOFF, F.; GUNN, S. H.; YOUNG, J. B.; Central 5-hydroxytryptamine₂ receptors are involved in the adrenal catecholamine-releasing and hyperglycemic effects of the 5-hydroxytryptamine indirect agonist d-fenfluramine in the conscious rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 260, p.1008-1016, 1992.
- CONNOR, K. M. et al. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder: randomized, double-blind study. **British Journal of Psychiatry**, v. 175, p. 17-22, 1999.
- DERIJKS, H. J. et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 5, p. 531-538, 2008.
- GHAELI, P. et al. 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.
- GOMES, R. et al. 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, J. L. et al. Diabetes mellitus: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 46, n. 1, p. 16-26, fev. 2001.
- HALFORD, J. C. et al. Serotonergic drugs: effects on appetite and use for the treatment of obesity. **Drugs**, v. 67, p. 27-55, 2007.
- HELLER, S. R. Minimizing Hypoglycemia While Maintaining Glycemic Control in Diabetes. **Journal of the American Diabetes Association**, v. 57, n. 12, p. 3177-3183, Dec. 2008.
- HERNÁN, S. et al. Efecto diferencial de fluoxetina en psicopatología de personalidad límite. **Revista Chilena de Neuro-psiquiatria**, v. 41, n. 4, p. 271-279, 2003.
- HSIAO, S. et al. Chronic fluoxetine administration desensitizes the hyperglycemia but not the anorexia induced by serotonin in rats receiving fructose-enriched chow. **Neuroscience Letters**, v. 404, n. 1-2, p. 6-8, Aug. 2006.
- ISOTANI, H.; KAMEOKA, K. Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 22, n. 5, p. 862-863, 1999.
- KOCK, S. et al. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study. **Neuropsychopharmacology**, n. 27, p. 949-959, 2001.
- LI, Z. et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. **Annals of Internal Medicine**, v. 142, p. 532-546, 2005.
- LOPES, A. C. Evidência Atual sobre o Tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. **Psychiatry on Line Brazil**. 10 mar. 2000. Disponível em: <<http://priory.com/psych/evba0300.htm>>. Acesso em: 14 jul. 2009.
- MCGUIRK, J.; SILVERSTONE, T. The effect of the 5-HT reuptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. **International Journal of Obesity**, v. 14, n. 4, p. 361-372, 1990.
- MCINTYRE, R. S. et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 5, n. 1, p. 157-168, jan. 2006.
- MICHELSON, D. et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. **The American Journal of Psychiatry**, v. 156, p. 1170-1176, 1999.

- MORENO, R. A. et al. Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 1, p. 29-32, mar. 2006.
- NAGY, L. M. et al. Open prospective trial of fluoxetine for posttraumatic stress disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 13, p. 107-113. 1993.
- NASH, D. B. et al. The importance of individualized pharmaceutical therapy in the treatment of diabetes mellitus. **Disease Management**, v. 4, supl. 1, p. S5-S23, 2001.
- OLIVEIRA, A. L. **Efeito da fluoxetina sobre a glicemia de jejum e pós-sobrecarga com glicose em ratos não diabéticos tratados com glibenclamida**. 2007. 25fls. Monografia (Farmacologia) – Centro Universitário de Maringá (CESUMAR), Maringá, 2007.
- ORTIZ, M. S. Factores psicológicos y sociales asociados a la adherencia al tratamiento en adolescentes diabéticos tipo 1. **Psyke**, v. 13, n. 1, p. 21-23, 2004.
- ROCHE. Manual accu-check active. Disponível em: <http://www.accu-check.com.br/br/rewrite/generalContent/pt_BR/article/ACCM_general_article_4126.htm>. Acesso em: 09 jul. 2009.
- SANDERS, N. M. et al. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline enhances counterregulatory responses to hypoglycemia. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, n. 294, p. 853-860, mar. 2008.
- SCAPINELLI, A. et al. Study of fluoxetine and venlafaxine effects in binge-eating in rats. **Arquivos Médicos ABC**, v. 29, n. 1, p. 49-53, 2004.
- 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, RJ: Diagraphic, 2003.
- STARK, P.; FULLER, R. W.; WONG, D. T. The pharmacologic profile of fluoxetine. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 46, n. 3, p. 7-13, mar. 1985.
- STEIGER, R. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait, and developmental effects. **Rev. Psychiatr. Neurosci**, v. 29, n. 1, p. 20-29, 2004.
- TAO, R. et al. Effects on serotonin in rat hypothalamus of D-fenfluramine, aminorex, phentermine and fluoxetine. **European Journal of Pharmacology**, v. 445, p. 69-81, 2002.
- TECOTT, L. H. et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. **Nature**, n. 374, p. 542-546, apr. 2002.
- TELLES-CORREIA, D. et al. Psicofármacos e síndrome metabólica. **Acta Medica Portuguesa**. Lisboa, v. 21, n. 3, p. 247-258, 2008.
- VAN DER KOLK, B. A. et al. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**. v. 55, n. 12, p. 517-522, 1994.
- WESTFALL, T. C.; WESTFALL, D. P. Neurotransmissão: sistemas nervosos autônomos e somático motor. In: BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **Goodman and Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill, 2006. p. 127-163.
- WILDE, M. I.; BENFIELD, P. Fluoxetine: a pharmaeconomic review of its use in depression. **Pharmacoeconomics**. v. 13, n. 5, p. 543-561, May. 1998.
- WONG, D. T. et al. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. **Life Science**, England, v. 15, n. 3, p. 471-479, Aug. 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.

Recebido em: 30 Junho 2009
Aceito em: 09 Novembro 2008