

HIPERGLICEMIA INDUZIDA POR FLUOXETINA EM RATOS TRATADOS COM GLIBENCLAMIDA

Andrea Luiza de Oliveira*
Talitha Fernandes Stefanello**
Patrícia Simão Rosolem***
Carina Cardoso de Souza****
Edivan Rodrigo de Paula Ramos*****

RESUMO: Considerando que a fluoxetina é o medicamento mais utilizado para o tratamento de depressão em pacientes diabéticos e que este antidepressivo interfere na glicemia destes pacientes, este trabalho teve por objetivo 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) mais fluoxetina (0,6 mg/kg). Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste de Anova seguido por Bonferroni, com nível de significância $p < 0,05$. Os animais tratados com salina tiveram glicemia média de $86,56 \pm 7,9$ mg/dL. A fluoxetina induziu hiperglicemia ($135,37^* \pm 9,39$ mg/dL), enquanto a glibenclamida reduziu os valores glicêmicos ($69,55^* \pm 8,7$ mg/dL). A associação da fluoxetina com glibenclamida resultou em hiperglicemia ($116,56^* \pm 5,52$ mg/dL). Estes resultados demonstram que o efeito hiperglicemiante da fluoxetina anula o efeito hipoglicemiante da glibenclamida, sugerindo que a fluoxetina possa exercer seus efeitos glicêmicos por alterar a secreção de insulina. Dessa forma, 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.

INDUCED HYPERGLYCEMIA BY FLUOXETINE IN RATS TREATED WITH GLIBENCLAMIDE

ABSTRACT: Considering that the fluoxetine is the most used medicine for the treatment of depression in diabetic patients and considering that this antidepressant interferes in the glycemia of these patients, this work aimed at investigating a possible interaction between fluoxetine and the oral hypoglycemic drug, the glibenclamide. For that, the fasting glucose of male Wistar rats submitted to the following groups of treatment was determined: saline; glibenclamide (0,6 mg/kg); fluoxetine (20 mg/kg); glibenclamide (0,6 mg/kg) more fluoxetine (0,6 mg/kg). The results were analyzed statistically by the Anova test followed by the Bonferroni test, with $p < 0,05$ as a significance level. The animals treated with saline had average of glycemia of $86,56 \pm 7,9$ mg/dL. The fluoxetine induced hyperglycemia ($135,37^* \pm 9,39$ mg/dL), while the glibenclamide reduced the glycemic values ($69,55^* \pm 8,7$ mg/dL). The association of fluoxetine with glibenclamide resulted in hyperglycemia ($116,56^* \pm 5,52$ mg/dL). These results demonstrate that the effect of hyperglycemic agents of fluoxetine eliminates the effect of hypoglycemic agents of glibenclamide, suggesting that the fluoxetine can exert its glycemic effects by altering the secretion of insulin. Thus, it becomes important that diabetic patients that use secretagogues of insulin had its glycemia rigorously controlled when submitted to the treatment with fluoxetine.

KEYWORDS: Depression; Diabetes; Fluoxetine; Glibenclamide.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios emocionais depressivos acometem uma grande parcela dos pacientes diabéticos (NASH et al., 2001; LUSTMAN et al.,

2000; GROOT et al., 1999). Estima-se que a depressão maior esteja presente em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 (VAN TILBURG et al., 2001; LUSTMAN et al., 1997; GAVARD; LUSTMAN; CLOUSE, 1993). Entre os fatores determinantes

* Acadêmica de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR; Bolsista do Programa de Iniciação Científica da Fundação Araucária. E-mail: andreabiomed@gmail.com

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

*** Acadêmica de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: patyrs@gmail.com

**** Técnica do laboratório de Farmacodinâmica e Fisiologia Humana do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: caril76@hotmail.com

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

para o desenvolvimento de depressão nestes pacientes estão as mudanças no estilo de vida (restrição alimentar, tratamento crônico, aumento dos custos financeiros com a doença e aumento na frequência de hospitalizações) e as mudanças fisiológicas (cegueira, impotência e danos cognitivos) (WREDLING et al., 1992).

Como o diagnóstico de depressão em diabéticos tem se tornado cada vez mais comum, o consumo de medicamentos antidepressivos por estes pacientes também tem aumentado. Se por um lado o uso de antidepressivos em diabéticos tem se mostrado muito importante, pois a eliminação dos sintomas depressivos aumenta a adesão e obediência do paciente ao regime de cuidados para com o diabetes (MCKELLAR; HUMPHREYS; PIETTE, 2004), por outro, a literatura vem demonstrando que todas as principais classes de antidepressivos interferem diretamente nos níveis plasmáticos de glicose (MCINTYRE et al., 2006).

Embora diferentes antidepressivos possam ser utilizados em diabéticos, a fluoxetina é a droga mais utilizada, devido a sua eficácia, segurança e menor incidência de efeitos colaterais graves em relação aos antidepressivos clássicos (WILDE; BENFIELD, 1998; COHN; WILCOX, 1985). O efeito antidepressivo da fluoxetina é decorrente do bloqueio seletivo da recaptação de serotonina pelos neurônios serotoninérgicos, proporcionando maiores níveis deste neurotransmissor na fenda sináptica. Este incremento na transmissão serotoninérgica é fundamental no tratamento da depressão, já que os níveis de serotonina estão baixos em pacientes depressivos (WONG et al., 1974).

A fluoxetina, assim como outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina, pode exercer efeitos sobre o metabolismo de glicose e, conseqüentemente, provocar alterações da glicemia. Contudo, tais efeitos ainda não estão totalmente esclarecidos, uma vez que a literatura relata situações de hipoglicemia e hiperglicemia (WISE, 1992; GHAEI et al., 2004; DEEG; LIPKIN, 1996; BREUM et al., 1995; YAMADA; SUGIMOTO; INOUE, 1999).

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; CHOI et al., 2004; TERSTAPPEN et al., 2003; TYTGAT; MAERTENS; DAENENS, 1997). Contudo, a literatura carece de estudos que demonstrem uma possível ação da fluoxetina sobre os canais K^+ ATP-dependentes (K^+_{ATP}). Estes canais estão presentes nas células betapancreáticas e são importantes na fisiologia de secreção da insulina (HENQUIM, 2000).

A glibenclamida é um hipoglicemiante oral utilizado no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 que apresentam baixa secreção de insulina. Esta droga bloqueia os canais K^+_{ATP} presentes nas células betapancreáticas, o que aumenta o tempo de despolarização destas células, permitindo maior secreção de insulina e normalização dos níveis glicêmicos (ZUNKLER et al., 1988).

Considerando que a fluoxetina é um antidepressivo capaz de alterar a glicemia e modificar a condutância de diversos canais de

potássio, este trabalho se propôs a investigar se a fluoxetina pode interagir com canais K^+_{ATP} e, dessa forma, modificar os efeitos hipoglicemiantes da glibenclamida.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Para a 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 e 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, em que houve restrição de ração nas 12 horas que antecederam a coleta de sangue.

Os animais foram divididos em quatro grupos, com seis animais cada, que receberam os seguintes tratamentos: solução salina 0,9%; fluoxetina (20 mg/kg); glibenclamida (0,6 mg/kg); 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.

Os animais em jejum de 12 horas receberam, por via intraperitoneal, seus respectivos tratamentos. Após 30 minutos da aplicação dos medicamentos, os animais foram anestesiados com éter etílico e submetidos a laparotomia abdominal para exposição da veia cava inferior e coleta de sangue. Foi utilizado fluoreto (2 mg/mL) como anticoagulante e conservante da glicose plasmática. A determinação da glicemia foi realizada pelo método enzimático-colorimétrico da glicose-oxidase (TRINDER, 1969), com leitura das absorbâncias em analisador bioquímico semi-automático BIO-2000 (Bioplus). Realizou-se o controle de qualidade interno da metodologia através de soros-controle normal e patológico Qualitrol® (Labtest Ltda).

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

Esta pesquisa foi realizada mediante parecer favorável n.º 36/06 do Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Estadual de Londrina.

2.2 RESULTADOS

A glicemia média observada nos animais tratados com salina (controle) foi $86,56 \pm 7,9$ 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

hiperglicemia ($135,37^* \pm 9,39$ mg/dL), tendo sido significativo este aumento dos níveis glicêmicos em relação aos animais tratados com salina. Quando foi administrada a associação de fluoxetina e glibenclamida, também foi observado um quadro de hiperglicemia ($116,56^* \pm 5,52$ mg/dL) em relação ao grupo-controle, porém menor em relação aos animais tratados somente com fluoxetina (figura 1).

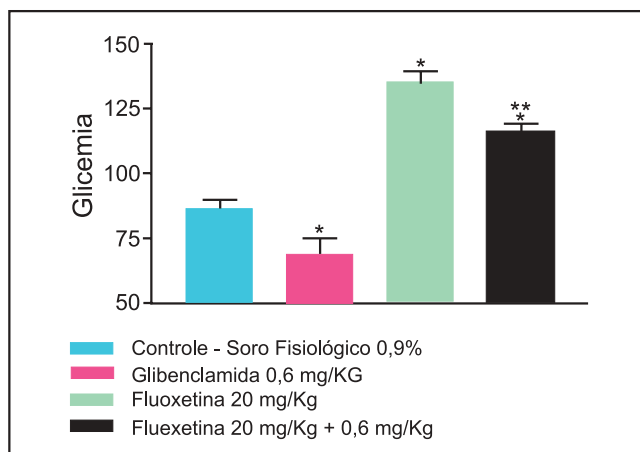


Figura 1. Glicemia de jejum observada em ratos diabéticos sob diferentes tratamentos

A altura das colunas representa a média \pm desvio padrão de 6 experimentos. * $p < 0,05$ comparado ao controle; ** $p < 0,05$ comparado à fluoxetina. ANOVA seguido do teste Bonferroni

2.3 DISCUSSÃO

Os canais K^+_{ATP} são encontrados nos terminais nervosos de alguns neurônios, onde regulam a liberação de diversos neurotransmissores, e nas células betapancreáticas, onde controlam a secreção de insulina (COOK; HALES, 1984). Estes canais têm sua permeabilidade ao potássio controlada pelos níveis intracelulares de adenosina trifosfato (ATP). Quando a concentração citoplasmática de ATP está baixa os canais K^+_{ATP} são mais permeáveis ao potássio, permitindo a constante saída deste cátion da célula e mantendo o potencial de repouso da membrana. Por outro lado, um aumento na quantidade de ATP provoca o fechamento destes canais e a despolarização da membrana. Este mecanismo explica a secreção de insulina pelas células betapancreáticas. Quando há maior disponibilidade de glicose no sangue, as ilhotas de Langerhans aumentam o processo de captação e metabolismo da glicose, aumentando a produção de ATP. Nesta situação, há o bloqueio dos canais K^+_{ATP} e a despolarização destas células, o que permite o influxo de íons cálcio e a excitose das vesículas contendo insulina (HABER et al., 2001; HENQUIN, 2000; HENQUIN; MEISSNER, 1984; ASHCROFT; HARRISON; ASHCROFT, 1997).

Aproximadamente 10% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 apresentam falhas no processo de secreção de insulina (THE EXPERT..., 1997). Nestes casos, a liberação deste hormônio pode ser corrigida com o uso de medicamentos que bloqueiam os canais K^+_{ATP} , tais como a gli-

benclamida (ZUNKLER et al., 1988). Este aumento na secreção de insulina ativa a captação de glicose por tecidos periféricos, tecido muscular esquelético e adiposo, reduzindo a glicemia. Isto justifica a significativa queda da glicemia observada nos animais tratados somente com glibenclamida.

A capacidade da fluoxetina em alterar a permeabilidade de diferentes canais de potássio (K^+) tem sido objeto de estudo em diferentes trabalhos. Tem sido demonstrado que o efeito mais comum da fluoxetina é a inibição destes canais, sobretudo os canais K^+ retificadores (TAKAHASHI et al., 2006), canais K^+ do tipo A (CHOI et al., 2004), canais K^+ cálcio-dependentes de baixa condutância (TERSTAPPEN et al., 2003) e canais K^+ voltagem-dependentes (TYTGAT; MAERTENS; DAENENS, 1997). O fato de a fluoxetina ter elevado a glicemia dos animais torna pouco provável uma ação inibitória deste antidepressivo sobre a condutância dos canais K^+_{ATP} , uma vez que o bloqueio destes canais induz queda na glicemia.

Embora possivelmente a fluoxetina não tenha ação inibitória sobre os canais K^+_{ATP} , vários estudos não deixam dúvida de que este antidepressivo interfere na glicemia. Entretanto, o real efeito da fluoxetina sobre a glicemia ainda é controverso, pois situações de hiperglicemia e hipoglicemia são observadas em diferentes trabalhos.

Redução na glicemia de jejum foi observada por Ghaeli e colaboradores (2004) em pacientes depressivos e não diabéticos submetidos ao tratamento com fluoxetina. Em pacientes com diabetes melito tipo 2, a hipoglicemia também foi observada quando os pacientes foram tratados com fluoxetina (O'KANE; WILES; WALES, 1994; GRAY et al., 1992). Esta ação hipoglicemiante da fluoxetina foi atribuída a um possível aumento na sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, já que a fluoxetina reduziu a resistência à insulina em pacientes obesos (POTTER VAN LOON et al., 1992). Posteriormente, foi sugerido que esta maior sensibilidade à insulina seria decorrente de um efeito direto da fluoxetina sobre o músculo esquelético, onde o antidepressivo estimularia a síntese de glicogênio (BREUM et al., 1995). Como a administração isolada de glibenclamida aumentou a secreção de insulina que foi responsável pela queda na glicemia observada nos animais, seria esperada uma queda maior na glicemia quando os animais recebessem glibenclamida mais fluoxetina, caso o antidepressivo aumentasse a sensibilidade dos tecidos à insulina. Contudo, 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 à ação da insulina não ocorre em ratos não diabéticos.

O efeito hiperglicêmico induzido pela fluoxetina e observado neste trabalho também foi encontrado em ratos em jejum tratados com clomipramina (SUGIMOTO; INOUE; YAMADA, 2003), fluoxetina e fluvoxamina (YAMADA; SUGIMOTO; INOUE, 1999). Como essas drogas incrementam os níveis de serotonina, é possível que os efeitos hiperglicêmicos sejam provocados pelo excesso de serotonina circulante.

Na verdade, Levine e colaboradores (1964) já haviam demonstrado que a serotonina aumenta a glicogenólise hepática em ratos submetidos à perfusão hepática. Essa ativação da glicogenólise seria decorrente de um aumento na atividade da enzima fosforilase do glicogênio. Entretanto, este efeito da serotonina justificaria a hiperglicemia em períodos de jejum curto, em que há estoques de glicogênio hepático para manter a glicemia. Como no jejum prolongado a glicemia é mantida pela gliconeogênese e não pela glicogenólise hepática, é improvável que este seja o mecanismo responsável pela hiperglicemia observada, uma vez que os animais utilizados neste trabalho estavam em jejum prolongado (12 horas).

Jacoby e Bryce (1979) propuseram 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 demonstrado que a ativação de receptores serotoninérgicos centrais induz hiperglicemia em animais não estressados (CARVALHO et al., 2002; CHAOULOFF; JEANRENAUD, 1987; CHAOULOFF; GUNN; YOUNG, 1992; SUGIMOTO et al., 1996; SUGIMOTO et al., 1992). Tal efeito seria resultante de uma facilitação da liberação de adrenalina pela glândula adrenal (CHAOULOFF; JEANRENAUD, 1987; CHAOULOFF; BAUDRIE; LAUDE, 1990) e uma redução na secreção de insulina, gerando um quadro de hipoinsulinemia. Além dessa ação central da serotonina, foi demonstrado que 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. Neste sentido, a fluoxetina, ao incrementar os níveis de serotonina, reduziria a secreção de insulina, por um mecanismo central e/ou periférico, provocando hiperglicemia. A associação de glibenclamida com fluoxetina foi capaz de reduzir a hiperglicemia causada pela administração isolada de fluoxetina, sugerindo que o efeito inibitório da fluoxetina sobre a secreção de insulina seria compensado por um efeito excitatório da glibenclamida sobre a secreção do hormônio.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 com 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 o antidepressivo fluoxetina.

REFERÊNCIAS

- ASHCROFT, F. M.; HARRISON, D. E.; ASHCROFT, S. J. H. Glucose Induces Closure of Single Potassium Channels in Isolated Rat Pancreatic-Cells. **Nature**, v. 12, p. 446-448, 1984.
- 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 Synthase and Insulin Receptor Kinase Activity. **Metabolism**, v. 44, n. 12, p. 1570-1576, 1995.
- CARVALHO, F. et al. Central 5-HT₃ Receptor Stimulation by m-CPBG Increases Blood Glucose in Rats. **Hormone and Metabolic Research**, v. 34, p. 55-61, 2002.
- CHAOULOFF, F.; BAUDRIE, V.; LAUDE, D. Evidence that 5-HT_{1A} receptors are involved in the adrenaline-releasing effects of 8-OHDPAT in the conscious rat. **Naunyn Schmiedebergs Archives Pharmacology**, v. 341, p. 381-384, 1990.
- CHAOULOFF, F.; JEANRENAUD, B. 5-HT_{1A} and Alpha-2 Adrenergic Receptors Mediate the Hyperglycemic and Hypoinsulinemic Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin in the Conscious Rat. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 243, p. 1159-1166, 1987.
- 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. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 260, p. 1008-1016, 1992.
- CHOI, J. S. et al. Fluoxetine Inhibits A-type Potassium Currents in Primary Cultured Rat Hippocampal Neurons. **Brain Research**, v. 1018, n. 2, p. 201-207, 2004.
- COHN, J. B.; WILCOX, C. A Comparison of Fluoxetine, Imipramine and Placebo in Patients with Major Depressive Disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 46, n. 3, p. 26-31, 1985.
- COOK, D. L.; HALES, C. N. Intracellular ATP Directly Blocks K⁺ Channels in Pancreatic-Cells. **Nature**, v. 311, p. 271-273, 1984.

- DEEG, M. A.; LIPKIN, E. W. Hypoglycemia Associated with the Use of Fluoxetine. **The Western Journal of Medicine**, n. 164, p. 262-263, 1996.
- 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.
- GAVARD, J. A.; LUSTMAN, P. J.; CLOUSE, R. E. Prevalence of Depression in adults with Diabetes: an Epidemiological Evaluation. **Diabetes Care**, v. 16, n. 8, p. 1167-1178, 1993.
- GRAY, D. S. et al. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 16, n. 4, p. 67-72, 1992.
- GROOT, M. et al. Glycemic Control and Major Depression in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 46, n. 5, p. 425-435, 1999.
- HABER, E. P. et al. Secreção da Insulina: Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e metabolismo**, v. 45, n. 3, 2001.
- HENQUIN, J. C.; MEISSNER, H. P. Significance of Ionic Fluxes and Changes in Membrane Potential for Stimulus-Secretion Coupling in Pancreatic B-Cells. **Experientia**, v. 40, p. 1043-1052, 1984.
- HENQUIN, J. Triggering and Amplifying Pathways of Regulation of Insulin Secretion by Glucose. **Diabetes**, v. 49, p. 1751-1760, 2000.
- 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.
- LEVINE, R. A. et al. Effect of Serotonin on Glycogen Metabolism in Isolated Rat Liver. **Journal of Clinical Investigation**, v. 43, n. 5, 1964.
- LUSTMAN, P. J. et al. Depression and Poor Glycemic Control: A Meta-Analytic Review of the Literature. **Diabetes Care**, v. 23, p. 934-942, 2000.
- LUSTMAN, P. J. et al. Screening for Depression in Diabetes Using the Beck Depression Inventory. **Psychosomatic Medicine**, v. 59, p. 24-31, 1997.
- 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, p. 157-168, 2006.
- 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.
- NASH, D. B. et al. The Importance of Individualized Pharmaceutical Therapy in the Treatment of Diabetes Mellitus. **Disease Management**, v. 4, p. S5-S23, 2001.
- O'KANE, M.; WILES, P. G.; WALES, J. K. Fluoxetine in the Treatment of Obese Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Medicine**, v. 11, p. 105-110, 1994.
- POTTER VAN LOON, B. J. et al. Fluoxetine Increases Insulin Action in Obese Type II (Non-Insulin Dependent) Diabetic Patients. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 16, n.4, p. 55-61, 1992.
- SUGIMOTO, Y.; INOUE, K.; YAMADA, J. The Tricyclic Antidepressant Clomipramine Increases Plasma Glucose Levels of Mice. **Journal Pharmacology Scienc**, v. 93, p. 74-79, 2003.
- SUGIMOTO, Y. et al. Effects of the 5-HT_{2C/2B} Receptor Agonist 1-(3-chlorophenyl) piperazine on the Plasma Glucose Levels of Rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 307, p. 75-80, 1996.
- SUGIMOTO, Y. et al. The Effects of the Serotonin_{1A} Receptor Agonist Buspirone on the Blood Glucose and Pancreatic Hormones in Rats. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 60, p. 145-148, 1992.
- SUGIMOTO, Y. et al. Effects of Serotonin on Blood Glucose and Insulin Levels of Glucose- and Streptozotocin-Treated Mice. **Japan. J. Pharmacol.**, v. 54, p. 93, 1990.
- TAKAHASHI, T. et al. G Protein-Activated Inwardly Rectifying K⁺ Channel Inhibition and Rescue of Weaver Mouse Motor Functions by Antidepressants. **Neuroscience Research**, v. 54, n. 2, p. 104-111, 2006.
- TERSTAPPEN, G. C. et al. The Antidepressant Fluoxetine Blocks the Human Small Conductance Calcium-Activated Potassium Channels SK1, SK2 and SK3. **Neuroscience Letters**, v. 346, n. 1-2, p. 85-88, 2003.

THE EXPERT committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, p. 1183-1197, 1997.

TRINDER, P. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 6, p. 24-27, 1969.

TYTGAT, J.; MAERTENS, C.; DAENENS, P. Effect of fluoxetine on a neuronal voltage-dependent potassium channel (Kv1.1). **British Journal of Pharmacology**, v. 122, n. 7, p. 1417-1424, 1997.

VAN TILBURG, M. A. L. et al. Depressed Mood Is a Factor in Glycemic Control in Type 1 Diabetes. **Psychosomatic Medicine**, v. 63, p. 551-555, 2001.

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

WISE, S. D. Clinical Studies with Fluoxetine in Obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, p. 181S-184S, 1992.

WONG, D. T. et al. A Selective Inhibitor of Serotonin Uptake: Lilly 110140, 3-(*r*-trifluoromethylphenoxy)-*N*-methyl-3-phenylpropylamine. **Life Science**, v. 15, n. 3, p. 471-479, 1974.

WREDLING, R. A. M. et al. Psychosocial State of Patients with IDDM Prone to Recurrent Episodes of Severe Hypoglycemia. **Diabetes Care**, v. 15, n. 4, p. 518-521, 1992.

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. et al. 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.