

## INFLUÊNCIA DA AMITRIPTILINA SOBRE O EFEITO HIPOGLICEMIANTE DA GLIBENCLAMIDA

## INFLUENCE OF AMITRIPTYLINE ON THE HYPOGLICEMIC EFFECT OF GLIBENCLAMIDE

Patricia Rispar<sup>(1)</sup>

Andrea Luiza de Oliveira Valoto<sup>(1)\*</sup>

*Departamento de Farmácia, Faculdade Integrado de Campo Mourão.*

*Endereço para correspondência: Rodovia BR 158, Km 207, 87300970, Campo Mourão, Paraná, (44)*

*35182500, e-mail: [andrea.oliveira@grupointegrado.br](mailto:andrea.oliveira@grupointegrado.br)*

### RESUMO

A associação de antidepressivos e hipoglicemiantes orais tem sido relacionada com alterações na homeostase da glicose. Desta forma, este estudo teve por objetivo avaliar a influência da amitriptilina sobre o efeito hipoglicemiante da glibenclamida. Para isto, foi determinada a glicemia no jejum de ratos Wistar machos não diabéticos submetidos aos seguintes tratamentos: controle (C); glibenclamida 0,6 mg/kg (G); amitriptilina 25 mg/kg (A); e glibenclamida 0,6 mg/kg mais amitriptilina 25 mg/kg (GA). Os animais controle tiveram glicemia média de  $72 \pm 2,9$  mg/dL. A glibenclamida causou uma redução significativa da glicemia, atingindo valores de  $60 \pm 0,7$  mg/dL. Nos animais tratados apenas com amitriptilina, houve uma tendência para elevação da concentração de glicose sanguínea. Por fim, a amitriptilina quando associada a glibenclamida (AG) antagonizou os efeitos hipoglicemiantes deste secretagogo levando a perda da efetividade da glibenclamida em reduzir a glicemia. Conclui-se que os mecanismos que levam a estes efeitos não estão totalmente esclarecidos, mas é recomendado um monitoramento dos níveis glicêmicos diante da utilização associada de amitriptilina e glibenclamida, pois podem ocorrer episódios de hiperglicemia e a piora do controle glicêmico a longo prazo.

**Palavras-Chave:** diabetes; depressão; glibenclamida; amitriptilina; glicemia.

### ABSTRACT

The association of antidepressants and oral hypoglycemic agents has been reported to promote alterations in glucose homeostasis. Thus, this study aimed to evaluate the influence of amitriptyline on the hypoglycemic effect of glibenclamide. For this purpose, the fasting blood glucose levels of non-diabetic male Wistar rats, subjected to the following treatments, were determined: controls (C); glibenclamide-treated (0.6 mg/kg; G); amitriptyline-treated (25 mg/kg; A); and 0.6 mg/kg glibenclamide- plus 25 mg/kg amitriptyline-treated (GA). The control group had a mean blood glucose concentration of  $72 \pm 2.9$  mg/dL. Glibenclamide caused a significant reduction in the blood glucose level, reaching a value of  $60 \pm 0.7$  mg/dL. In animals treated with amitriptyline alone, there was a trend for elevating the blood glucose concentration. Finally, amitriptyline when combined with glibenclamide (AG) antagonized the hypoglycemic effects of secretagogue leading to a loss of the effectiveness of glibenclamide in reducing the glucose levels. The mechanisms behind these effects are not entirely clear but it is recommended to monitor blood glucose levels when amitriptyline and glibenclamide are used in association, because episodes of hyperglycemia and, on a long term, worsening of glycemic control may occur

**Key Words:** diabetes; depression; glibenclamide; amitriptyline; glycemia.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) constitui um grupo de distúrbios metabólicos que se caracteriza por hiperglicemia, que pode resultar da diminuição da captação de glicose por secreção insuficiente de insulina pelo pâncreas, caracterizando o diabetes tipo 1, ou diminuição da ação da insulina em tecidos periféricos, caracterizando o diabetes tipo 2 (1,2). O diabetes tipo 2 é o mais comum, sendo responsável por cerca de 90% dos casos de diabetes (3).

Os principais medicamentos utilizados para o tratamento do diabetes tipo 2 são os hipoglicemiantes orais. Estes medicamentos são extremamente eficazes no controle da glicemia (4). Uma das classes mais utilizadas são as sulfonilureias de segunda geração, como a glibenclamida. Estas drogas agem ligando-se aos receptores das células beta do pâncreas, bloqueando os canais de  $K^+$  sensível ao ATP, estimulando assim a secreção de insulina e, conseqüentemente, levando a um aumento da captação de glicose nos músculos e no tecido adiposo, normalizando assim a concentração de glicose no sangue (5).

Mesmo com os diversos tratamentos disponíveis, alguns casos de diabetes são extremamente difíceis de controlar. O mau controle metabólico, as complicações do DM e o risco de mortalidade são fatores que refletem no estado emocional dos pacientes diabéticos, tornando-os assim mais propensos a sofrer de depressão do que a população em geral (6). A depressão nesses indivíduos não afeta só o humor, tende a comprometer também a qualidade de vida (3).

A depressão tem se tornado cada vez mais comum nesses pacientes. Cerca de 8 a 14% dos diabéticos apresentam quadros depressivos, porém estes resultados apresentam-se variáveis em função de diferenças metodológicas, populacionais e regionais entre os estudos (7). Pouco se sabe sobre como a depressão influencia a vida dos pacientes com diabetes (8). No entanto, tem sido sugerido que a depressão poderia interferir nas atividades de autocuidado com a doença, como a dieta, a

atividade física e o monitoramento glicêmico, além da adesão ao tratamento médico (9).

Para o tratamento da depressão em pacientes diabéticos os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, são muito empregados. Esta classe de antidepressivos atua inibindo especificamente a recaptção da serotonina na fenda sináptica, o que justifica a baixa ocorrência de efeitos colaterais induzidos por estes fármacos. Entretanto, é sabido que a fluoxetina é capaz de exercer efeitos sobre a glicemia e, além disso, diminuir o efeito hipoglicemiante de secretagogos de insulina como a glibenclamida (10).

Antidepressivos tricíclicos também são medicamentos amplamente utilizados no tratamento da depressão, nos casos em que drogas mais específica não são eficazes no tratamento. Estes medicamentos atuam inibindo a recaptção de noradrenalina e de serotonina, e em menor proporção, de dopamina. Dentro desta classe, a imipramina, nortriptilina e amitriptilina são amplamente utilizados (11).

Sabendo que alguns ISRS, como a fluoxetina, são capazes de afetar a glicemia e diminuir o efeito de hipoglicemiantes orais, é de interesse averiguar se a utilização de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, exerce influência sobre a glicemia e se esta droga seria capaz de interferir na atividade hipoglicemiante da glibenclamida. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da amitriptilina sobre a glicemia de jejum de ratos e verificar se esta droga é capaz de influenciar a ação hipoglicemiante da glibenclamida.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos, não diabéticos, pesando entre 150 e 160 gramas. Estes animais foram acondicionados no biotério da Faculdade Integrado de Campo Mourão – PR, a uma temperatura de  $21 \pm 1^\circ C$ , com ciclo sono vigília de 12 horas (as luzes permaneceram apagadas das 19 horas às 7 horas do dia seguinte) e livre acesso a água e ração *ad libitum* (Purina®), exceto nos dias de experimentos, nos quais houve restrição de ração nas 14 horas que

antecederam a coleta de sangue. Na realização dos experimentos foram seguidos os princípios Éticos em Experimentação Animal (protocolo nº 806 do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade Integrado de Campo Mourão).

### Tratamentos e Determinação da Glicemia

Os animais foram distribuídos em quatro grupos com três animais cada, que receberam os seguintes tratamentos: (C) Controle (animais tratados com solução salina 0,9%); (A) Amitriptilina (animais tratados com solução de amitriptilina na dose de 25 mg/kg); (G) Glibenclamida (animais tratados com solução de glibenclamida 0,6 mg/kg); (AG) Grupo Amitriptilina mais Glibenclamida (animais tratados com amitriptilina 25 mg/kg + glibenclamida 0,6 mg/kg) (12,13). Após 14 horas de jejum os animais receberam seus respectivos tratamentos, de acordo com o grupo aos quais pertenciam. As drogas foram administradas intraperitonealmente e

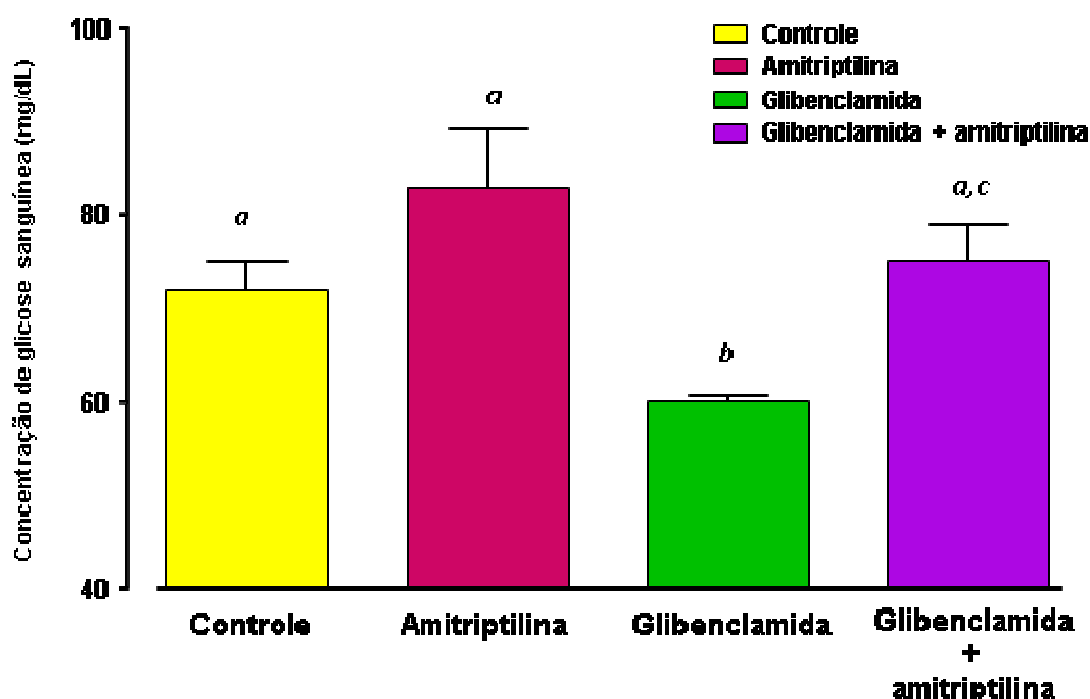
passados 30 minutos da aplicação dos medicamentos foi realizada a coleta de sangue pela veia caudal para a determinação da glicemia utilizando-se o aparelho *Accu-Chek advantage* (Roche®).

### Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *GraphPad Prisma*® 6.0. A avaliação da significância estatística foi feita por meio de análise de variância (ANOVA) seguida do teste Tukey, com um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados para as glicemias de ratos em jejum tratados com glibenclamida, amitriptilina ou com a associação destes medicamentos são mostrados na Figura 1.



**Figura 1.** Glicemia de jejum de animais não diabéticos controle e tratados com amitriptilina, glibenclamida e glibenclamida mais amitriptilina, conforme descrito na seção Material e Métodos. Os dados estão expressos como média  $\pm$  erro padrão da média de três determinações da glicemia. Letras diferentes expressam resultados estatisticamente diferentes.

O uso de antidepressivos tem sido relacionado com alterações na homeostase da glicose, aumentando o risco tanto de hiperglicemia quanto de hipoglicemia (14). No caso dos antidepressivos tricíclicos, classe em que se enquadra a amitriptilina são eficazes em tratar a depressão, porém podem induzir o aumento da concentração de glicose sanguínea (3). O aumento da glicemia induzida por amitriptilina já foi demonstrado por vários estudos. Coelho não diabéticos tratados com amitriptilina tiveram um aumento da glicose sanguínea (15). E da mesma forma, a amitriptilina elevou a glicemia em camundongos diabéticos e não diabéticos (16). A tendência à elevação da glicemia também foi observada no presente estudo. Embora sem significância estatística, este dado revela alterações relevantes. Aumentar o número de animais testados poderia clarificar este fato, demonstrando se a amitriptilina realmente levaria a um incremento significativo dos índices glicêmicos.

Ainda, foi demonstrado que a amitriptilina foi capaz de bloquear o efeito hipoglicemiante da glibenclamida. Os medicamentos estudados têm ações antagônicas sobre o controle glicêmico, o que pode explicar o porquê da associação dessas drogas levar à anulação da ação da glibenclamida sobre a glicemia de jejum.

A glibenclamida aumenta a secreção de insulina e ativa a captação de glicose por tecidos periféricos, tecido muscular esquelético e adiposo, reduzindo a glicemia (10). Por outro lado, o mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos envolve o bloqueio da recaptção de monoaminas, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), e em menor proporção dopamina (17). Sendo assim, o aumento da concentração de glicose ocasionado por essa classe de medicamentos poderia se dar pelo aumento dos níveis de norepinefrina, resultando em estímulo da glicogenólise e da gliconeogênese, além da redução da secreção de insulina e a consequente diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos (3,18).

Há controvérsias acerca do uso concomitante de antidepressivos e hipoglicemiantes orais. No caso da utilização associada de hipoglicemiantes orais com nortriptilina resultados diferentes dos

apresentados neste trabalho foram encontrados, incluindo melhoras nos níveis de hemoglobina glicosilada. Isso pode ter acontecido porque a remissão do quadro depressivo em pacientes diabéticos teria melhorado os cuidados que este paciente tem consigo mesmo e com sua saúde, podendo interferir no controle dos índices glicêmicos (19). Talvez, ainda, diferenças sutis na estrutura dessas drogas poderiam capacitá-las para exercer diferentes ações sobre os níveis glicêmicos.

Ao se tratar de outras classes de antidepressivos, os resultados também são controversos. Em alguns casos, os ISRS mostraram-se eficazes na redução da glicemia. A fluoxetina, por exemplo, chegou a ser associada à redução da necessidade de insulina em pacientes diabéticos (3).

Por outro lado, há dados de estudos científicos mostrando exatamente o contrário. Um estudo anterior mostrou que a fluoxetina aumenta a glicemia de jejum além de diminuir o efeito hipoglicemiante da glibenclamida em ratos não diabéticos. Neste caso, a serotonina poderia ter exercido efeito excitatório na secreção de glucagon pelo pâncreas, estimulando, com isso, a gliconeogênese hepática e justificando a hiperglicemia observada, bem como a diminuição do efeito do referido secretagogo de insulina (10).

Sendo assim, o mecanismo pelo qual os antidepressivos interferem sobre os níveis glicêmicos e interação com os hipoglicemiantes, ainda não está totalmente esclarecido (14). Portanto, há a necessidade de novos estudos para permitir um maior entendimento sobre a utilização de antidepressivos em diabéticos, incluindo a verificação da forma pela qual estes medicamentos interagem com os efeitos dos hipoglicemiantes orais.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além da tendência para elevação dos níveis de glicose sanguíneos no jejum, a amitriptilina antagonizou os efeitos hipoglicemiantes da glibenclamida. Desta forma, recomenda-se monitoramento dos níveis glicêmicos diante da utilização associada de amitriptilina e glibenclamida, pois é possível ocorrer episódios de hiperglicemia e também a piora do controle glicêmico a longo prazo. Sugere-se assim,

que a amitriptilina não seja recomendada como droga de escolha para o tratamento da depressão em pacientes diabéticos.

## REFERÊNCIAS

- (1) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2012. **Diabetes care**, v. 35, n.1, p. 11- 63, jan. 2012.
- (2) SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2009. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2013.
- (3) FRÁGUAS, R. et al. Depressão e diabetes mellitus. **Revista de psiquiatria clínica**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 93-99, fev. 2009.
- (4) KOROS, C.E. et al. Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes. **Diabetes care**, v. 27, n. 1, p. 17-20, jan. 2004.
- (5) DAVIS, S.N. Insulina, agentes hipoglicemiantes orais e a farmacologia do pâncreas endócrino. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.
- (6) GONZALES, J.S. et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: A meta-analysis. **Diabetes care**, v. 31, n.12, dez. 2008.
- (7) MICHELS, M.J. **Depressão em diabéticos tipo 2: prevalência, fatores associados, avaliação da aderência ao tratamento e complicações do diabetes**. 2010. 76 f. Dissertação (Mestrado em ciências médicas) – Universidade federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.
- (8) LIN, E.H.B. et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. **Diabetes care**, v. 27, n. 9, p. 2154-2160, set. 2004.
- (9) LUSTMAN, P.J.; CLOUSE, R.E. Depression in diabetic patients: The relationship between mood and glycemic control. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 19, n. 2, p. 113-122, 2005.
- (10) OLIVEIRA, A.L. et al. Hiperglicemia induzida por fluoxetina em ratos tratados com glibenclamida. **Iniciação Científica CESUMAR**, v. 10, n.1, p. 49-54, jan./jun. 2008.
- (11) RANG, M.M.; DALE, J.M. **Farmacologia**, 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- (12) EREJUWA, O. et al. Glibenclamide or Metformin Combined with Honey Improves Glycemic Control in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **International Journal of Biological Sciences**, v. 7, n.2, p. 244 - 252, 2011.
- (13) GEDDES, J.R. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. **The Lancet**, v. 361, p. 653-651, 2003.
- (14) DERIJKS, H.J. et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. **The European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, p. 531-538, jan. 2008.
- (15) GUPTA, B. et al. Effect of amitriptyline on blood glucose level in rabbits. **Indian Physiol Pharmacol**, v. 39, n. 3, p. 279-282, 1995.
- (16) ERENMEMISOGLU, A. et al. Effect of some antidepressants on glycaemia and

insulin levels of normoglycaemic and allxan-induced hyperglycaemic mice. **Journal Pharm Pharmacol**, v.51, n.6, p. 741-743, 1999.

(17) NASCIMENTO, F.E. **Determinação da amitriptilina e do seu metabolito nortriptilina em sangue por GC/MS**. 2011. 94 f. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade de Coimbra, Portugal, 2011.

(18) GOODNICK, P.J. et al. Treatment of depression in patients with diabetes

mellitus. **Journal of Clinical Psychiatry**. v.56, n.4, p128-136, 1995.

(19) MORENO, R.A. et al. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, n.1, p.24-40, mai. 1999.

*Enviado: 02/09/2015*  
*Revisado: 04/03/2015*  
*Aceito: 11/03/2015*