



Hipoglicemia associada ao uso de ciprofloxacino, um relato de caso

Matheus Cestari, Eduardo de Biasio Milano, Carolinne Cristina Capelli, Julia Freitas Leitão Gudwin



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p2985-3001>

Artigo recebido em 09 de Novembro e publicado em 29 de Dezembro

RELATO DE CASO

RESUMO

O ciprofloxacino, uma fluoroquinolona amplamente utilizada para tratamento de infecções bacterianas, é associado a episódios de hipoglicemia grave. Embora essa condição seja um efeito de classe observado com diversas quinolonas, o ciprofloxacino é considerado uma das opções de menor risco, possuindo maior correlação em concomitância com outros fatores de risco, em especial diabetes e uso de medicações hipoglicemiantes. Na ausência dessas características, sua associação é menos prevalente. O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma paciente idosa, não diabética e sem uso de medicações hipoglicemiantes, que desenvolveu episódios de hipoglicemia associados ao uso de ciprofloxacino.

Palavras-chave: Ciprofloxacino, fluoroquinolona, hipoglicemia.

Hypoglycemia associated with ciprofloxacin use, a case report

ABSTRACT

Ciprofloxacin, a fluoroquinolone widely used for the treatment of bacterial infections, is associated with episodes of severe hypoglycemia. Although this condition is a class effect observed with various quinolones, ciprofloxacin is considered one of the lower-risk options, with a stronger correlation in the presence of other risk factors, particularly diabetes and the use of hypoglycemic medications. In the absence of these characteristics, its association is less prevalent. This paper aims to report the case of an elderly, non-diabetic patient not using hypoglycemic medications who developed episodes of hypoglycemia associated with ciprofloxacin use.

Keywords: ciprofloxacin, fluoroquinolones, hypoglycemia.

Instituição afiliada – HOSPITAL DE CLINICAS DA UNICAMP

Autor correspondente: MATHEUS CESTARI cestari@unicamp.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Os antibióticos da classe das fluoroquinolonas são comumente utilizados para o tratamento de infecções bacterianas do trato gastrointestinal, respiratório, urinário e cutâneo, em parte por seu amplo espectro de cobertura, biodisponibilidade e facilidade de uso. (Owens & Ambrose, 2005)(Aspinall *et al.*, 2009).

Embora geralmente bem tolerado, o uso dessas medicações é relacionado a uma gama de efeitos adversos, que vão desde eventos leves, como náusea, cefaleia e tontura, até eventos potencialmente graves, como prolongamento do intervalo QT, arritmias (Liu *et al.*, 2017), tendinopatia e disglucemias (Owens & Ambrose, 2005).

Diversos estudos publicados anteriormente evidenciaram uma associação entre o uso de fluoroquinolonas e ocorrência de hipoglicemia, inclusive com casos de dano irreversível e até mesmo morte (Chou *et al.*, 2013). Os primeiros relatos e estudos apontaram para uma maior correlação de hipoglicemia com o uso de gatifloxacino e levofloxacino (Park-Wyllie *et al.*, 2006), motivo pelo qual o gatifloxacino foi retirado do mercado em 2006 (Singh *et al.*, 2019).

Posteriormente, uma análise retrospectiva que investigou 17.108 pacientes hospitalizados, mostrou que aqueles que receberam fluoroquinolona tiveram maior risco de disglucemia do aqueles que fizeram uso de ceftriaxona (Mohr *et al.*, 2012). Outros estudos retrospectivos também apontaram resultados semelhantes, quando comparado o uso de fluoroquinolonas com outras classes de antibióticos, como macrolídeos (Aspinall *et al.*, 2009) e cefalosporinas (Park-Wyllie *et al.*, 2006).

O conjunto desses dados fortaleceu uma possível relação causal entre hipoglicemia e uso de fluoroquinolonas. Inclusive, mais recentemente, em 10 de julho de 2018, o U.S. Food and Drug Administration (FDA), emitiu um comunicado alertando acerca desse possível evento adverso, conscientizando pacientes e profissionais acerca desse efeito pouco lembrado. (Berhe *et al.*, 2019).

Apesar de esses resultados sugerirem um efeito de classe das fluoroquinolonas em relação à ocorrência de hipoglicemia, os resultados são mais consistentes com alguns medicamentos, como gatifloxacino, levofloxacino e moxifloxacino, e menos com o ciprofloxacino. De fato, quanto ao ciprofloxacino, há



mais relatos de hipoglicemia em concomitância com outros fatores de risco, como diabetes e uso de hipoglicemiantes (Berhe *et al.*, 2019).

O objetivo deste trabalho é relatar, através de revisão de prontuário eletrônico, o caso de uma paciente idosa, não diabética e sem uso de medicações hipoglicemiantes, internada em enfermaria de Clínica Médica no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), que apresentou episódios de hipoglicemia associados ao uso de ciprofloxacino.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 83 anos, sexo feminino. Apresentava antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e doença de Chagas. Fazia uso contínuo de Enalapril 10mg/dia, Anlodipino 5mg/dia, Hidroclorotiazida 25mg/dia, Levotiroxina 50mcg/dia. Havia sido internada recentemente, devido a um quadro de colecistite aguda, sendo submetida à colecistostomia e uso de antibioticoterapia com ciprofloxacino e metronidazol – completados logo antes da alta hospitalar.

Recebeu alta após dezesseis dias de internação e retornou três dias depois, com história de diplopia e sonolência. Foi admitida com rebaixamento do nível de consciência, secundário à hipoglicemia, com glicose capilar de 33mg/dL, tendo apresentado melhora completa após administração de glicose.

Na ocasião, foi aventada a hipótese de hipoglicemia secundária a baixa ingestão alimentar, sendo recomendado ajuste dietético e fornecida alta hospitalar com prescrição de antibioticoterapia domiciliar com ciprofloxacino e metronidazol. No dia seguinte, a paciente retornou novamente devido à queda do estado geral, sudorese e turvação visual. Em avaliação inicial, foi constatada sudorese profusa e hipoglicemia, com glicemia capilar aferida em 40mg/dL, sendo administrado, por via venosa, quatro ampolas de glicose 25%, seguido de completa resolução dos sintomas, concomitante à normalização da glicemia capilar (113mg/dL). Logo à admissão, foi prescrito infusão contínua de glicose endovenosa e retornado uso de ciprofloxacino e metronidazol.

Apesar disso, no mesmo dia, apresentou novos episódios de hipoglicemia sintomática (Tabela 1). Negou ocorrência de episódios semelhantes antes do procedimento cirúrgico, bem como negou perda ponderal ou uso de hipoglicemiantes e insulina. Aos exames complementares, apresentava HbA1c 5,2%, Peptídeo C 11 ng/mL (coletado sem jejum), creatinina sérica 0,98 mg/dL (TGF de 57mL/min/1.73m² pelo CKD-EPI) e ureia 45 mg/dL (Tabela 2).

Ao longo dos dois dias seguintes, já em regime de internação, apresentou novos quadros de hipoglicemia, sendo o menor aferido em 28 mg/dL. Após três dias da admissão hospitalar, apresentou novo episódio de hipoglicemia, aferido em 58mg/dL. Neste mesmo dia, foi instalado soro glicosado em infusão contínua.

Após sete dias, foram suspensos o soro glicosado e o ciprofloxacino e a paciente não apresentou novos episódios de hipoglicemia. Recebeu alta após dez dias, em bom estado geral, sem novos episódios de hipoglicemia e com carta recomendando evitar o uso da medicação.

Tabela 1. Medida da glicemia capilar durante a internação hospitalar

Dia de internação	Hora	Glicose (mg/dL)
1º dia	04:56	33
2º dia	13:00	40
2º dia	15:45	28
2º dia	18:50	35
3º dia	02:00	76
3º dia	06:00	58
11º dia	01:37	77
11º dia	06:36	77

Tabela 2. Resultados de exames laboratoriais coletados durante a internação

Exame	Resultado	Valor e referência
HbA1c	5,20%	4,0 – 5,6
TSH	3,33 uUI/mL	0,3 – 4,2
Peptídeo C	11,0 ng/mL	0,8 – 4,2
Ureia	45 mg/dL	17 – 43

Creatinina	0,98 mg/dL	0,55 – 1,02
Sódio	137 mEq/L	135 –145
Potássio	4,5 mEq/L	3,5 – 5,1
Hemoglobina	10,7 g/dL	12 - 16
Leucócitos	9,48 x 10 ³ /μL	4 – 10
Plaquetas	205 x 10 ³ /μL	150 – 400

Gráfico 1. Variação dos níveis de glicose ao longo dos dias e horários de internação



DISCUSSÃO

A associação entre a ocorrência de hipoglicemia e uso de fluoroquinolonas tem sido documentada em diversos estudos e relatos de caso (Chou et al., 2013). Em um estudo caso-controle, evidenciou-se que o gatifloxacino era mais associado a hipoglicemia, mesmo quando comparado ao levofloxacino, outro antibiótico da mesma classe. Nesse mesmo estudo, observou-se que a associação de outros fatores de risco, como sepse, insuficiência renal e uso de hipoglicemiantes, elevou significativamente o risco do evento, sendo este último o fator foi mais importante, com Odds Ratio ajustado de 21.33 (6.08–74.78) e $p < 0.001$ (Graumlich et al., 2005). Uma coorte retrospectiva publicada em 2007 chegou a conclusões semelhantes, sendo o gatifloxacino associado, de forma independente, a hipoglicemia (Lodise et al., 2007). Em ambos os estudos, pacientes diabéticos e em uso de hipoglicemiantes apresentaram maior risco do evento referido. Em outro estudo caso-controle, tanto o gatifloxacino quanto o levofloxacino foram associados a hipoglicemia quando comparados aos antimicrobianos do grupo controle, em pacientes com e sem diabetes (Park-Wyllie et al., 2006).

Posteriormente, um novo estudo caso-controle evidenciou maior risco de hipoglicemia grave com o uso de levofloxacino e ciprofloxacino, quando comparado à cefalexina, em pacientes que fizeram uso concomitante de antidiabéticos orais (Schelleman et al., 2010). Mais recentemente, um estudo de coorte publicado em 2013 avaliou 78.433 pacientes diabéticos, concluindo que ciprofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino foram associados a hipoglicemia grave nessa população (Chou et al., 2013).

Dentre os antibióticos dessa classe, o ciprofloxacino é considerado como tendo o menor risco de hipoglicemia, com este efeito mais bem documentado em pacientes diabéticos e/ou em uso de medicações hipoglicemiantes, principalmente insulina e sulfonilureias (Chou et al., 2013). Na ausência desses fatores, a ocorrência deste efeito é mais restrita a relatos e revisão de casos. Entretanto, em um estudo conduzido recentemente, em 2019, os autores revisaram casos encontrados em um banco de dados global da Organização Mundial de Saúde, com registros de eventos

adversos a medicamentos, concluindo que havia uma relação causal entre o uso de ciprofloxacino e hipoglicemia em pacientes não diabéticos e não usuários de hipoglicemiantes (Berhe *et al.*, 2019).

Estudos experimentais, conduzidos em modelos animais, avaliaram possíveis mecanismos para a ocorrência deste efeito. Dois estudos *in vitro* evidenciaram que a exposição a diversas quinolonas levou ao aumento da secreção de insulina em ilhotas pancreáticas de ratos, através da inibição de canais de potássio sensíveis ao ATP (Maeda *et al.*, 1996)(Saraya *et al.*, 2004). Além disso, um outro estudo experimental sugeriu que essas medicações poderiam agir não como indutores, mas sim potencializadores da secreção de insulina induzida por glicose (Ghaly *et al.*, 2009). Em concordância com o exposto nesses modelos murinos, um estudo conduzido em pacientes diabéticos, não usuários de insulina, evidenciou que o ciprofloxacino foi associado a redução de glicose e aumento da insulina sérica quando comparado com placebo, mesmo não tendo levado à ocorrência de hipoglicemia (Gajjar *et al.*, 2000).

Além da ação direta em células pancreáticas, também foi relatado que o ciprofloxacino pode aumentar o risco de hipoglicemia por meio de interação com outros medicamentos, principalmente da classe das sulfonilureias, devido à sua ação como inibidor competitivo do CYP3A4 (Roberge *et al.*, 2000). De fato, em um estudo caso-controle publicado em 2010, que avaliou 349.786 usuários de glibenclamida, concluiu-se que a chance de desenvolver hipoglicemia grave era maior com o uso de ciprofloxacino e levofloxacino do que com o antimicrobiano do grupo controle (Schelleman *et al.*, 2010).

Em nosso relato de caso, a paciente apresentou episódios sintomáticos e repetidos de hipoglicemia, confirmados laboratorialmente. Sua ocorrência teve relação temporal com a introdução de ciprofloxacino e melhora após sua retirada. Além disso, outros fatores, isoladamente, não foram capazes de justificar o quadro apresentado, dado a ocorrência de episódios graves e frequentes de hipoglicemia. Muito embora a paciente do caso não fosse diabética e nem utilizasse medicações hipoglicemiantes, havia a presença de demais fatores de risco, como idade avançada e insuficiência renal. Além disso, de acordo com o escore de probabilidade de Naranjo – um método desenvolvido para avaliar causalidade de reação adversa a medicamentos –, o evento foi considerado como provavelmente ocasionado pelo



ciprofloxacino, com um total de 7 pontos (Naranjo *et al.*, 1981).

CONSIDERAÇÕES FINAIS



A hipoglicemia associada ao uso de ciprofloxacino é uma complicação rara, mas significativa, que pode ocorrer em pacientes com e sem fatores de risco preexistentes. O caso aqui reportado destaca a importância do monitoramento rigoroso dos níveis de glicose em pacientes tratados com ciprofloxacino e outras quinolonas, bem como a necessidade de se considerar alternativas antimicrobianas ou ajustes de dose em indivíduos de alto risco. As quinolonas são amplamente utilizadas na prática clínica. Assim, a conscientização sobre essa potencial reação adversa pode ajudar a prevenir episódios de hipoglicemia grave e melhorar a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS



BERHE, A.; RUSSOM, M.; BAHRAN, F.; HAGOS, G. Ciprofloxacin and risk of hypoglycemia in non-diabetic patients. **Journal of Medical Case Reports**, v. 13, n. 1, p. 142, 2019. DOI: 10.1186/s13256-019-2083-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078137/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

ASPINALL, S. L.; GOOD, C. B.; JIANG, R.; MCCARREN, M.; DONG, D.; CUNNINGHAM, F. E. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 3, p. 402-408, 2009. DOI: 10.1086/600294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545207/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

CHOU, H. W. et al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 7, p. 971-980, 2013. DOI: 10.1093/cid/cit439. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948133/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

SINGH, P. et al. Ciprofloxacin-Associated Hypoglycemia. **American Journal of Therapeutics**, v. 26, n. 6, p. e717-e718, 2019. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000867. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710316/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

PARK-WYLLIE, L. Y. et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 13, p. 1352-1361, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa055191. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510739/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

MATOI, A.; TAGUCHI, M.; NISHI, S. Fatal hypoglycemia with ciprofloxacin in a dialysis patient: A case report. **Clinical Case Reports**, v. 9, n. 4, p. 1902-1904, 2021. DOI: 10.1002/ccr3.3871. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936612/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

OWENS, R. C. Jr.; AMBROSE, P. G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, supl. 2, p. S144-S157, 2005. DOI: 10.1086/428055. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15942881/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

LIAO, S. H. et al. Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study. **PLoS One**, v. 17, n. 4, e0266471, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0266471. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377912/>. Acesso em: 25 ago. 2024.



MOHR, J. F. et al. A Retrospective, Comparative Evaluation of Dysglycemias in Hospitalized Patients Receiving Gatifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Ceftriaxone. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 25, p. 1303-1309, 2005. DOI: 10.1592/phco.2005.25.10.1296. Disponível em: <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.10.1296>. Acesso em: 25 ago. 2024.

MURAD, M. H. et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 3, p. 741-745, 2009. DOI: 10.1210/jc.2008-1416. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19088166/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

GRAUMLICH, J. F. et al. Hypoglycemia in Inpatients After Gatifloxacin or Levofloxacin Therapy: Nested Case-Control Study. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 25, p. 1296-1302, 2005. DOI: 10.1592/phco.2005.25.10.1296. Disponível em: <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.10.1296>. Acesso em: 25 ago. 2024.

LODISE, T. et al. Effects of Gatifloxacin and Levofloxacin on Rates of Hypoglycemia and Hyperglycemia Among Elderly Hospitalized Patients. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 27, p. 1498-1505, 2007. DOI: 10.1592/phco.27.11.1498. Disponível em: <https://doi.org/10.1592/phco.27.11.1498>. Acesso em: 25 ago. 2024.

SHELLEMAN, H. et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 88, n. 2, p. 214- 222, 2010. DOI: 10.1038/clpt.2010.74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592722/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

ELLIS, D. E. et al. Comparative risk of serious hypoglycemia among persons dispensed a fluoroquinolone versus a non-fluoroquinolone antibiotic. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 185, 2022. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109225. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109225>. Acesso em: 25 ago. 2024.

MEHLHORN, A. J.; BROWN, D. A. Safety concerns with fluoroquinolones. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n. 11, p. 1859-1866, 2007. DOI: 10.1345/aph.1K347. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911203/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

MANDAVIA, D. R. et al. Moxifloxacin-induced hypoglycemia in a non-diabetic patient. **Current Drug Safety**, v. 7, n. 2, p. 183-185, 2012. DOI:



10.2174/157488612802715744. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22873504/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

GIBERT, A. E.; PORTA, F. S. Hypoglycemia and levofloxacin: a case report. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, p. 1126-1127, 2008. Disponível em:
<https://doi.org/10.1086/527384>. Acesso em: 25 ago. 2024.

SINGH, N.; JACOB, J. J. Levofloxacin and hypoglycemia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, p. 1127, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/527385>. Acesso em: 25 ago. 2024.

MAEDA, N. et al. Increase in insulin release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. **British Journal of Pharmacology**, v. 117, n. 2, p. 372-376, 1996. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15201.x. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8789393/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

SARAYA, A. et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels. **European Journal of Pharmacology**, v. 497, n. 1, p. 111-117, 2004. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.06.032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15321742/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

GHALY, H. et al. The insulinotropic effect of fluoroquinolones. **Biochemical Pharmacology**, v. 77, n. 6, p. 1040-1052, 2009. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.11.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073153/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

GAJJAR, D. A. et al. Effect of multiple-dose gatifloxacin or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise. **Pharmacotherapy**, v. 20, n. 6 pt 2, p. 76S- 86S, 2000. DOI: 10.1592/phco.20.8.76s.35182. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10850524/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

ROBERGE, R. J. et al. Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. **Annals of Emergency Medicine**, v. 36, n. 2, p. 160-163, 2000. DOI: 10.1067/mem.2000.108617. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10918110/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug



reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.
DOI: 10.1038/clpt.1981.154. Disponível
em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/>. Acesso em: 25
ago. 2024.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions. Disponível



em: <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics-risks-mental-healthand-low-blood-sugar-adverse>. Acesso em: 25 ago. 2024.