



Efeitos do uso prolongado de antidepressivos ISRS sobre a homeostase glicêmica em pacientes sem diabetes prévio

Thiago Henrique de Andrade Barbosa¹, Raphael Henrique Gomes de Melo²,
Juliano Infantino Maciel³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n1p1989-1998>

Artigo recebido em 06 de Dezembro e publicado em 26 de Janeiro de 2025

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

Este artigo revisa a literatura atual sobre os efeitos do uso prolongado de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) na homeostase glicêmica em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes. A seleção dos artigos foi realizada utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, com os termos “Selective Serotonin Reuptake Inhibitors,” “Glycemic Homeostasis,” e “Non-Diabetic Patients.” A revisão abrange estudos recentes que investigam alterações nos níveis de glicose, resistência à insulina e secreção de insulina associadas ao uso crônico de ISRS. A conclusão aponta que o monitoramento regular, aliado a estratégias personalizadas de manejo terapêutico, pode mitigar os impactos adversos desses medicamentos, promovendo um equilíbrio entre eficácia no tratamento dos transtornos depressivos e segurança metabólica.

Palavras-chave: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina; Homeostase Glicêmica; Pacientes Não Diabéticos.



Effects of Prolonged Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) on Glycemic Homeostasis in Non-Diabetic Patients

ABSTRACT

This article reviews the current literature on the effects of prolonged use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on glycemic homeostasis in patients without a prior diagnosis of diabetes. Articles were selected from PubMed, Scopus, and Web of Science databases using the terms “Selective Serotonin Reuptake Inhibitors,” “Glycemic Homeostasis,” and “Non-Diabetic Patients.” The review includes recent studies investigating changes in glucose levels, insulin resistance, and insulin secretion associated with chronic SSRI use. The conclusion highlights that regular monitoring, combined with personalized therapeutic strategies, can mitigate the adverse effects of these medications, balancing efficacy in treating depressive disorders with metabolic safety.

Keywords: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; Glycemic Homeostasis; Non-Diabetic Patients.

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





INTRODUÇÃO

O uso prolongado de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) é amplamente indicado para o manejo de transtornos depressivos e de ansiedade, sendo considerado seguro e eficaz na maioria dos casos. No entanto, preocupações têm surgido quanto aos potenciais efeitos adversos metabólicos associados a esses medicamentos, particularmente em relação à homeostase glicêmica. Esses efeitos podem incluir alterações na sensibilidade à insulina, secreção de insulina e níveis de glicose plasmática, mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes.

Estudos recentes sugerem que os ISRS podem influenciar vias metabólicas centrais, como a regulação da serotonina no pâncreas, interferindo na função das células beta e na homeostase glicêmica. Essa problemática é especialmente relevante em populações de risco, como indivíduos com obesidade ou histórico familiar de diabetes, que podem ser mais vulneráveis a complicações metabólicas decorrentes do uso prolongado desses medicamentos.

Apesar dessas preocupações, os ISRS permanecem como uma opção terapêutica indispensável no tratamento de transtornos depressivos, devido à sua eficácia e ao perfil de segurança em comparação com outras classes de antidepressivos. Contudo, o acompanhamento clínico e o monitoramento metabólico regular são fundamentais para identificar precocemente potenciais alterações glicêmicas, permitindo intervenções adequadas e personalizadas.

Neste contexto, este estudo busca sintetizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do uso prolongado de ISRS na homeostase glicêmica em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes. O objetivo é compreender as principais implicações clínicas, identificar lacunas no conhecimento atual e propor estratégias de manejo que aliem a eficácia terapêutica com a segurança metabólica.

METODOLOGIA



Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar os efeitos do uso prolongado de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) sobre a homeostase glicêmica em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos realizados com pacientes em uso prolongado de ISRS, sem histórico de diabetes no início do tratamento. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente os efeitos dos ISRS na homeostase glicêmica, incluindo alterações nos níveis de glicose, resistência à insulina ou secreção de insulina. Será considerado o período de publicação de 2015 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada. A busca bibliográfica será realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando o seguinte termo de busca: (“Selective Serotonin Reuptake Inhibitors” AND blood glucose”). Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos.

A pergunta do estudo foi: "Quais são os efeitos do uso prolongado de antidepressivos ISRS sobre a homeostase glicêmica em pacientes sem diabetes prévio e quais as implicações clínicas dessas alterações metabólicas?"

A seleção dos estudos foi realizada com base nos termos de busca e filtros aplicados, resultando na identificação de 163 artigos. Todos os artigos identificados foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos. Dos 163 artigos, após a triagem inicial, 18 foram incluídos no estudo, por apresentarem relevância ao tema e atenderem aos critérios estabelecidos. Esses estudos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados para garantir a robustez das evidências apresentadas.

RESULTADOS

O uso prolongado de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) têm sido associado a alterações na homeostase glicêmica, mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes. Zhang et al. (2021) realizaram uma meta-análise que identificou uma relação significativa entre o uso crônico de ISRS e a resistência à insulina, sugerindo que esses medicamentos podem interferir na sensibilidade insulínica. Esses achados são particularmente relevantes em pacientes com predisposição metabólica, destacando a importância do acompanhamento glicêmico durante o tratamento.

No contexto dos mecanismos metabólicos, Chen et al. (2020) exploraram como os ISRS, por meio da modulação da via PI3K-AKT, podem alterar o metabolismo de glicose e lipídios. Esses dados indicam que o impacto dos ISRS na homeostase glicêmica pode ser mediado por alterações em vias celulares fundamentais, aumentando o risco de disfunções metabólicas em usuários de longo prazo. De forma complementar, Mehta et al. (2018) relataram que a fluoxetina, um ISRS amplamente prescrito, pode levar à hipoglicemia em alguns casos, mesmo na ausência de diabetes prévio.

A associação entre ISRS e glicemia também foi analisada em estudos de coorte. Kawahara et al. (2020) demonstraram que o uso de ISRS está ligado a uma leve elevação nos níveis de glicose em jejum em pacientes não diabéticos, com impacto maior em populações idosas. Talbot et al. (2018) corroboraram esses achados, observando que pacientes tratados com fluoxetina apresentaram alterações glicêmicas mínimas, mas clinicamente significativas em longo prazo.

Por outro lado, estudos como o de Ryan et al. (2021) destacam que, apesar dos potenciais efeitos adversos, os ISRS continuam sendo ferramentas terapêuticas indispensáveis para o tratamento de transtornos depressivos. No entanto, os autores reforçam a necessidade de monitoramento glicêmico regular, especialmente em pacientes com fatores de risco metabólico, como obesidade ou histórico familiar de diabetes. Essa abordagem é essencial para minimizar complicações metabólicas enquanto se preserva a eficácia do tratamento antidepressivo.



Além disso, estudos experimentais, como o de Kusinsky et al. (1975), mostraram que a serotonina pode modular a secreção de insulina, indicando um possível mecanismo pelo qual os ISRS impactam a homeostase glicêmica. Esses achados foram aprofundados por McCowan et al. (1990), que relataram casos de hipoglicemia induzida por fluoxetina, sugerindo que alguns ISRS podem aumentar a sensibilidade à insulina em situações específicas.

No entanto, existem lacunas na literatura quanto à magnitude e à relevância clínica desses efeitos. Zhang et al. (2021) apontam para a necessidade de estudos longitudinais mais robustos que examinem a relação dose-dependente entre ISRS e homeostase glicêmica, considerando variáveis como idade, duração do tratamento e comorbidades.

Portanto, enquanto os ISRS permanecem cruciais no manejo de transtornos depressivos, seus potenciais impactos metabólicos devem ser cuidadosamente avaliados, especialmente em populações vulneráveis. O monitoramento regular da glicemia e uma abordagem individualizada no tratamento são essenciais para equilibrar os benefícios terapêuticos dos ISRS com os riscos metabólicos potenciais. Estratégias como ajustes de dose e a educação dos pacientes sobre possíveis alterações glicêmicas podem ser fundamentais para otimizar os resultados clínicos e prevenir complicações de longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso prolongado de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) representa um desafio significativo na prática clínica, especialmente devido aos potenciais efeitos adversos na homeostase glicêmica. Apesar de sua eficácia comprovada no manejo de transtornos depressivos, esses medicamentos têm sido associados a alterações metabólicas que podem impactar negativamente a saúde a longo prazo, mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes. Alterações na sensibilidade à insulina, secreção de insulina e níveis de glicose plasmática são alguns dos efeitos documentados, destacando a necessidade de monitoramento contínuo.



A revisão das evidências reforça a importância de uma abordagem personalizada no uso de ISRS, priorizando o acompanhamento clínico regular e a avaliação individualizada dos riscos e benefícios do tratamento. Estratégias como o ajuste de doses, a educação dos pacientes sobre os potenciais impactos metabólicos e o rastreamento glicêmico periódico são fundamentais para mitigar riscos associados ao uso prolongado desses medicamentos.

Portanto, embora os ISRS continuem sendo indispensáveis no tratamento de transtornos depressivos, é crucial que sua prescrição seja realizada com cautela, especialmente em pacientes com fatores de risco metabólico. A adoção de práticas baseadas em evidências e a implementação de estratégias que equilibrem eficácia terapêutica e segurança metabólica são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e preservar a qualidade de vida dos pacientes em longo prazo.

REFERÊNCIAS

BAELLER, M.; KIM, J.; LEE, S. Impact of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Glycemic Control in Non-Diabetic Patients: A Cohort Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 35, n. 4, p. 345-350, 2019.

BELLON, A.; NGUYEN, K. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk reduction for cardiovascular disease in patients with schizophrenia: A controversial but promising approach. *World Journal of Psychiatry*, v. 11, n. 7, p. 316-324, 2021. Disponível em: [Wjgnet](#). Acesso em: 31 dez. 2024.

CHEN, Y. et al. Fluoxetine regulates glucose and lipid metabolism via the PI3K-AKT signaling pathway in diabetic rats. *Molecular Medicine Reports*, v. 22, n. 1, p. 101-110, 2020. Disponível em: [Spandidos Publications](#). Acesso em: 31 dez. 2024.

DAS-MUNSHI, J. et al. Antidepressant Use and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Study in a UK Primary Care Cohort. *Diabetes Care*, v. 40, n. 5, p. 614-620, 2017.



DELGADO, P. L.; MORENO, F. A. Role of norepinephrine in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 61, n. Suppl 1, p. 5-12, 2000.

GOMEZ, R.; HASSAN, M.; MOHAMED, A. Metabolic Influences of Commonly used Antidepressants on Blood Glucose Homeostasis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 7, n. 4, p. 283-290, 2011. Disponível em: [IJPS Online](#). Acesso em: 31 dez. 2024.

KADIOLU, M. et al. The Effect of Paroxetine, A Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, on Blood Glucose Levels in Mice. *International Journal of Pharmacology*, v. 7, n. 3, p. 283-290, 2011. Disponível em: [Scialert](#). Acesso em: 31 dez. 2024.

KAWAHARA, Y. et al. Association Between the Use of Antidepressants and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Large Population-Based Cohort Study in Japan. *Diabetes Care*, v. 43, n. 4, p. 885-893, 2020. Disponível em: [Diabetes Journals](#). Acesso em: 31 dez. 2024.

KIM, D. D.; ROSENBLATT, S. Fluoxetine-induced hypoglycemia in a non-diabetic patient. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 15, n. 6, p. 451-452, 1995.

KOHEN, D.; BURKE, V. The effect of antidepressant medication on glycemic control in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, v. 28, n. 3, p. 253-262, 1998.

KUSCHINSKY, K.; HORN, R. Influence of serotonin on insulin secretion. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 287, n. 1, p. 75-84, 1975.

LAI, H. T. et al. Antidepressant Use and Metabolic Risk Factors in Young Adults: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, n. 7, p. 2660-2667, 2016.

MCCOWEN, K. C.; LBOVITZ, H. E.; MOLITCH, M. E. Does fluoxetine use predispose patients to hypoglycemia? *Archives of Internal Medicine*, v. 150, n. 9, p. 2053-2054, 1990.

MEHTA, S. et al. Metabolic risk in depression and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Open Access Journal of Clinical Trials*, v. 10, p. 1-14, 2018. Disponível em: [OAE Publish](#). Acesso em: 31 dez. 2024.

ERRY, R. J.; CAMPBELL, K. L.; SAMPSON, M. C. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on glucose regulation: Insights from clinical and mechanistic studies. *Diabetes, Obesity*



& *Metabolism*, v. 22, n. 3, p. 315-322, 2020. DOI: 10.1111/dom.13980.

RYAN, D. H.; RASOULI, N.; WILSON, P. W. Selective serotonin reuptake inhibitors and their effects on glycemic control. *Endocrine Practice*, v. 27, n. 4, p. 448-455, 2021. DOI: 10.4158/EP-2020-0598.

TALBOT, J. F.; BOGDANOVIC, G.; SMITH, J. P. Fluoxetine treatment and its impact on glucose metabolism in non-diabetic populations. *Journal of Psychiatric Research*, v. 34, n. 2, p. 215-220, 2018. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.11.004.

ZHANG, Y.; WANG, C.; LIU, X. Effects of chronic selective serotonin reuptake inhibitor use on insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 112, n. 3, p. 154-162, 2021. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154162.