

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Déborah Minini Lage Fernandes

**Redirecionamento de antidepressivos para o tratamento da COVID-19**

Florianópolis

2022

Déborah Minini Lage Fernandes

**Redirecionamento de antidepressivos para o tratamento da COVID-19**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.  
Orientadora: Profa. Dra. Aurea Elizabeth Linder.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Fernandes, Déborah Minini Lage  
Redirecionamento de antidepressivos para o tratamento  
da COVID-19 / Déborah Minini Lage Fernandes ; orientadora,  
Aurea Elizabeth Linder, 2022.  
50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Coronavírus. 3. Reposicionamento. 4.  
ISRS. 5. Serotonina. I. Linder, Aurea Elizabeth. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em  
Farmácia. III. Título.

Déborah Minini Lage Fernandes

**Redirecionamento de antidepressivos para o tratamento da COVID-19**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Local, 07 de fevereiro de 2022.

---

Prof. Liliete Canes Souza Cordeiro, Dr.  
Coordenador do Curso de Graduação em Farmácia

**Banca Examinadora:**

---

Prof.(a) Aurea Elizabeth Linder, Dr.(a)  
Orientador(a)  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.(a) Renata Lataro, Dr.(a)  
Avaliador(a)  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.(a) Cilene Lino de Oliveira, Dr.(a)  
Avaliador(a)  
Universidade Federal de Santa Catarina



Este trabalho é dedicado aos meus pais, que nunca mediram esforços para que eu alcançasse meus sonhos. Também dedicados a todos que lutam no combate da COVID-19.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho de conclusão de curso envolveu apoio físico e principalmente emocional de várias pessoas, de fundamental importância para a execução:

Aos meus pais, Adelaide Minini e Roberto Lage Fernandes, por todo apoio, amor incondicional e carinho em cada passo da minha vida. Serei eternamente grata por tudo o que fazem por mim e espero, um dia, poder retribuir o mesmo cuidado com o mesmo amor.

Ao meu irmão Bruno, que divide a vida, sonhos e angústias comigo, sempre com o abraço mais reconfortante do mundo.

Aos meus avós, João, Mercedes e Aurora, por todo amor. Em especial meu avô João, que sempre sonhou em estar presente neste momento da minha vida. Vô, meu amor por você transcende a nossa existência, obrigada por acreditar em mim até o último momento da sua vida.

Ao meu namorado Walter Riberto, por todo seu suporte emocional, por me apoiar em meus sonhos e estar presente nos momentos mais difíceis da minha vida. Obrigada por nunca me deixar desistir. Eu te amo.

À prof<sup>a</sup> Dra. Aurea Elizabeth Linder por aceitar ser minha orientadora no final do percurso. Pela paciência, dedicação e contribuição à minha formação. Foi um privilégio poder conhecer a Farmacologia cardiovascular através das suas aulas e privilégio ainda maior poder trabalhar com você neste projeto, a você serei eternamente grata pela amizade e orientação.

Ao professor Jamil Assreuy, por ter aberto as portas do NOLab para que eu pudesse me apaixonar ainda mais pela farmacologia. Sou grata por toda contribuição a minha formação e por todo conhecimento compartilhado. Serei para sempre uma integrante do NOLab.

A todo time do NOLab, em especial Filipe, Thiele, Daiane e Adri, por terem agregado tanto a minha formação. Os dias de experimentos não serão lembrados pelo cansaço, mas sim pela diversão e boas risadas ao lado de vocês. Thi, você foi um presente da vida, obrigada por me

apoiar, acreditar em mim mais do que eu mesma, por zelar pelo meu bem estar emocional e físico, você é a melhor amiga que eu poderia ter.

Aos amigos de graduação, Beatriz, Bruna, Franthesco e Gisieli. Vocês tornaram dias difíceis mais leves, obrigada por todo companheirismo e boas risadas durante o convívio diário no CCS. Saibam que vocês serão excelentes profissionais.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por ter sido a minha melhor escolha e ter transformado a minha vida. Vida longa ao ensino público, gratuito e de excelência.

A todos os professores e colaboradores do Curso de Graduação em Farmácia.

Aos amigos de graduação, Beatriz, Bruna, Franthesco e Gisieli. Vocês tornaram dias difíceis mais leves, obrigada por todo companheirismo e boas risadas durante o convívio diário no CCS. Saibam que vocês serão excelentes profissionais.

A todo time do NOLab, em especial Filipe, Thiele, Daiane e Adri, por terem agregado tanto a minha formação. Os dias de experimentos não serão lembrados pelo cansaço, mas sim pela diversão e boas risadas ao lado de vocês. Thi, você foi um presente da vida, obrigada por me apoiar, acreditar em mim mais do que eu mesma, por zelar pelo meu bem estar emocional e físico, você é a melhor amiga que eu poderia ter.

A professora Renata, Cilene e Geisson, por terem aceitado o convite de serem membros da banca de defesa do TCC, obrigado pelo conhecimento trocado.

A todas as pessoas não mencionadas e que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho de conclusão de curso.

*“Sejamos incontroláveis então... e que a gente não desista porque ninguém acredita.”*

*Machado de Assis*

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar e relacionar os estudos que testaram o uso de antidepressivos em pacientes com COVID-19 avaliando alguns desfechos da doença.

**Material e Métodos:** Desenvolveu-se estratégias de busca individuais para cada uma das seguintes bases de dados bibliográficos, Scopus, PubMed e Cochrane Library e a busca foi realizada durante o mês de novembro de 2021. Os critérios de inclusão implementados abrangem estudos em humanos, que testaram qualquer tipo de antidepressivo como manejo farmacológico para tratamento de pacientes com COVID-19. Todos os anos e línguas foram consideradas no momento de seleção dos estudos. A revisão utilizou um guia para revisões sistemáticas e meta-análises revisões.

**Resultados:** Foram identificados 826 estudos. Após a fase de seleção e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 4 estudos que analisaram o desfecho clínico de pacientes com COVID-19 tratados com antidepressivos. Avaliou-se o tipo de antidepressivo utilizado, o número amostral, o ponto final do estudo (desfecho), posologia, método de diagnóstico, tipo de estudo e presença de reações adversas. A classe de antidepressivos mais utilizada foi a dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), porém com posologia variada e o método de diagnóstico prevalente foi o de PCR. Dois estudos foram retrospectivos em pacientes ambulatoriais, um foi um coorte prospectivo, e um ensaio clínico randomizado em pacientes tratados em domicílio. Os estudos avaliaram 34, 65, 80 e 345 pacientes com COVID-19 tratados com antidepressivos e os desfechos foram desde sintomas residuais persistentes, níveis de citocinas, hospitalização, incubação e morte. A análise comparativa com placebo ou ausência de tratamento indicou associação entre uso de antidepressivos e menor risco hospitalização, intubação e morte, menos sintomas residuais persistentes e menores níveis de interleucina-6 em pacientes com COVID-19.

**Conclusão:** Os dados compilados em nosso trabalho evidenciam a variabilidade metodológica entre os estudos realizados em um pequeno número amostral que não nos permite sugerir o uso de antidepressivos no tratamento de pacientes com COVID-19. No entanto, as escassas observações de melhora em alguns dos desfechos analisados apontam para a necessidade de que mais estudos sejam realizados para que possamos ter um consenso (ou não) sobre a eficácia do uso dos antidepressivos no tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** COVID-19, SARS-CoV-2, antidepressivos, redirecionamento.



## ABSTRACT

**Aim:** To analyze and associate studies that tested the use of antidepressants in patients with COVID-19, evaluating some of the disease outcomes.

**Material and Methods:** Individual search strategies were developed for each database used in this study, namely Scopus, PubMed and Cochrane Library and the search was performed during November, 2021. The implemented inclusion criteria cover human studies, which tested any type of antidepressant as a pharmacological management for the treatment of patients with COVID-19. All years and languages were considered in the selection of studies. The review used a systematic review guide and meta-analysis reviews.

**Results:** 826 studies were identified. After the selection phase and application of the inclusion and exclusion criteria, 4 studies that analyzed the clinical evolution of patients with COVID-19 treated with antidepressants were selected. The type of antidepressant used, sample number, study outcome, dosage, diagnostic method, study type and presence of adverse reactions were evaluated. The most used class of antidepressants was the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), however with variable posology and the revalente diagnostic method was PCR. Two studies were retrospective in outpatients, one was a prospective cohort and one was a randomized clinical trial in patients treated at home. The studies evaluated 34, 65, 80, and 345 COVID-19 patients treated with antidepressants, and the observed outcomes ranged from persistent residual symptoms, cytokine levels, hospitalization, incubation, and death. Comparative analysis with placebo or no treatment indicated an association between antidepressant use and lower risk of hospitalization, intubation and death, less persistent residual symptoms and lower levels of interleukin-6 in patients with COVID-19.

**Conclusion:** The data compiled in our work show the methodological variability among studies carried out in a small sample number that does not allow us to suggest the use of antidepressants in the treatment of patients with COVID-19. However, the few observations of improvement in some of the analyzed outcomes point to the need for more studies to be carried out in order to achieve a consensus (or not) on the effectiveness of using antidepressants in the treatment of SARS-CoV-2 infection.

**Keywords:** Repositioning, SSRI, Serotonin, Coronavirus, Off-label, Patients.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de busca dos artigos da revisão.....	28
--	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Pergunta estrutuada pelo acrônimo PICOT .....	19
Quadro 2 - Artigos incluídos na revisão. Características segundo autor/ano, título, periódicos de publicação e país.....	30
Quadro 3 - Características segundo tipo de estudo, tipo de tratamento e ensaio remoto.....	32
Quadro 4 - Características dos estudos incluídos: estudos/ano, tamanho da amostra, tipo de antidepressivo (ADP), sexo, idade média, método diagnóstico .....	33
Quadro 5 - Características dos estudos incluídos: tipo de antidepressivo, posologia, ponto inicial, ponto final e tempo de tratamento .....	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Método de busca no Scopus, 2021 .....	21
Tabela 2 - Método de busca PubMed, 2022 .....	24
Tabela 3 - Método de busca no Cochrane Library, 2022 .....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS Organização Mundial da Saúde

SNC Sistema Nervoso Central

ISRS Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

LPS Lipopolissacárideo

PRISMA: Principais itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta- Análises (do inglês: *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*)

IRSN Inibidor da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina

IL-6 Interleucina-6

APCs Células Apresentadoras de Antígeno (do inglês: *Antigen presenting cells*)

S1R Receptor Sigma-1

RE Retículo Endoplasmático

IRE1 sensor de estresse do RE que requer inositol (IRE1; do inglês *Inositol-requiring enzyme*)

ECA2 Enzima Conversora de Angiotensina 2

ASM Esfingomielinase Ácida

## LISTA DE SÍMBOLOS

♀ Sexo Feminino

♂ Sexo Masculino

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1 <b>Objetivo geral.....</b>	<b>18</b>
2.2 <b>Objetivos específicos.....</b>	<b>19</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>20</b>
4.3 <b>Tipo de estudo.....</b>	<b>20</b>
4.4 <b>Definição da questão norteadora.....</b>	<b>20</b>
3.3 <b>Protocolo.....</b>	<b>20</b>
3.4 <b>Crterios de elegibilidade.....</b>	<b>21</b>
3.5 <b>Pesquisa em base de dados.....</b>	<b>21</b>
3.5.1 <i>Base de dados.....</i>	<i>21</i>
3.5.2 <i>Estratgia de busca.....</i>	<i>21</i>
3.6 <b>Seleção dos estudos.....</b>	<b>27</b>
3.7 <b>Coleta de dados.....</b>	<b>27</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 <b>Seleção dos estudos.....</b>	<b>27</b>
4.2 <b>Características dos estudos.....</b>	<b>29</b>
4.3 <b>Tipo de estudo.....</b>	<b>30</b>
4.4 <b>Tamanho da amostra.....</b>	<b>32</b>
4.5 <b>Método de Diagnóstico.....</b>	<b>33</b>
4.6 <b>Intervenção e comparadores.....</b>	<b>34</b>
4.7 <b>Reação adversa.....</b>	<b>35</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, uma pneumonia de etiologia desconhecida foi reportada. Posteriormente, foi descoberto que a pneumonia em questão se tratava de uma infecção por um novo tipo de coronavírus. A doença correspondente foi nomeada de *Coronavirus disease-2019* (2019-nCoV ou COVID-19), devido a 2019 ter sido o ano em que os primeiros casos foram divulgados, sendo a doença responsável por provocar uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). O novo coronavírus foi identificado como um vírus altamente contagioso que levaria o mundo inteiro a uma situação pandêmica em um período de semanas (ZU et al., 2020).

Os coronavírus foram responsáveis por duas grandes epidemias ocorridas nas últimas duas décadas: a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) também foi originária da China, em meados de 2002; e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), originada no Oriente Médio em 2012. Desse modo, os coronavírus demonstram o alto potencial de se desenvolverem e de se propagarem (ZHOU et al., 2020a). Devido à grande semelhança do vírus identificado como causador da COVID-19 com SARS-CoV, a Organização Mundial da Saúde (OMS) o nomeou como SARS-CoV-2 (VELAVAN; MEYER, 2020).

Os coronavírus compõem uma família viral já conhecida, caracterizados pela grande diversidade genética e frequente recombinação de seus genomas associada ao aumento de proximidade humano e animal (CUI; LI; SHI, 2019). Estudos preliminares apontam que o surto de COVID-19 possa ter tido início no mercado de frutos do mar de Huanan, Wuhan. Evidências apontam, ainda, que o morcego é o reservatório natural de diversos coronavírus, dentre os quais poderiam estar o SARS-CoV-2, sendo transmitido para o homem via pangolim ou por outros animais selvagens que possam ter sido comercializados no mercado (ZHOU et al., 2020b).

A disseminação da COVID-19 foi rápida, de modo que, em pouco tempo, já estava no mundo todo e passou a ser considerada uma pandemia pela OMS. No Brasil, até o mês de maio de 2020 já havia mais de 450 mil casos confirmados e cerca de 27 mil mortes pela doença, enquanto o panorama atual já computa mais de 600 mil mortes pela doença registrados até novembro de 2021 no país e mais de 260 milhões de casos em todo o mundo (DONG; DU; GARDNER, 2020); (FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2021).

Enquanto não há uma terapia comprovadamente eficaz contra a infecção por SARS-CoV-2, as vacinas e medidas de prevenção, como máscaras de proteção, além do reforço das medidas de higiene das mãos e medidas de distanciamento social são o principal passo para

redução do contágio (CDC, 2021). No Brasil, temos 4 vacinas de diferentes laboratórios disponíveis: Comirnaty (Pfizer/BioNTech), CoronaVac (Butantan), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag), Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca), que foram desenvolvidas em tempo recorde, com diferentes níveis de efetividade e abordagens, mas em comum a proteção contra a COVID-19 (ANVISA, 2021).

As vacinas atuam na prevenção e se mostraram eficazes na redução da gravidade da COVID-19 (KNOLL; WONODI, 2021; POLACK et al., 2020), porém permanece a busca por drogas eficazes no combate à doença. A urgência da necessidade de um tratamento anti-covid movimentou a indústria farmacêutica e os pesquisadores do mundo inteiro a irem em busca da identificação de fármacos já existentes que pudessem ser eficazes no combate contra a infecção provocada pelo vírus (SINGH et al., 2020a). Apesar do avanço da tecnologia relacionada ao desenvolvimento de fármacos baseada em estrutura e outras tecnologias com a promessa de redução de custos e tempo na descoberta de novo fármaco, o lucro da descoberta não acompanha os custos (NOEL, 2020). Por isso o redirecionamento de fármacos surge como uma eficaz estratégia no combate do avanço de doenças emergentes.

O reposicionamento de fármacos é vantajoso em diversos aspectos, entre eles a redução dos custos e do tempo de desenvolvimento de um novo fármaco, pois se trata da utilização de medicamentos com segurança comprovada e observada através de estudos clínicos, o que reduz os riscos de toxicidade e agravamento do quadro (SILVA, 2015). Esse processo de encontrar novos usos para medicamentos existentes, fora do uso indicado no registro, também é conhecido como redirecionamento, reaproveitamento e reposicionamento (ASHBURN; THOR, 2004).

O reposicionamento garante a utilização da robusta pesquisa *in vitro*, *in vivo* e clínica de um medicamento pré-existente, além de informações sobre farmacocinética e farmacodinâmica bem elucidadas que favorecem o redirecionamento com base sólida de informações. Desse modo, o tempo da descoberta do tratamento para doença emergente é reduzido, garantindo a qualidade dos dados (MEIKLE et al, 2020).

Um exemplo bem-sucedido do reposicionamento de fármacos ocorreu com a Sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5 (PDE5). O medicamento foi desenvolvido para o tratamento da hipertensão pulmonar e desencadeou, como efeito adverso em pacientes saudáveis do estudo, ereção forte e prolongada. Em decorrência desse efeito, a companhia farmacêutica americana Pfizer, detentora da patente do medicamento, buscou estudar os efeitos da PDE5 sobre a via bioquímica da ereção. Desse modo, reposicionaram o uso da Sildenafil

que é um dos medicamentos que até hoje está entre os mais comercializados no mundo para o tratamento da disfunção erétil (RENAUD; XUEREB, 2002). Inclusive, devido à elevada expressão de PDE5 nos pulmões, alguns estudos estão em busca de avaliar o papel potencial de PDE5 na inflamação pulmonar causada por infecção por SARS-CoV-2, sugerindo outro possível redirecionamento da Sildenafil (MARIO et al., 2020).

A fim de obter uma droga eficaz contra a COVID-19, diversos estudos de análises da patogênese da doença buscam alvos moleculares conhecidos de medicamentos já existentes com o objetivo de barrar o patógeno. Assim, algumas drogas foram elencadas e já descartadas, como é o caso da hidroxicloroquina. Este medicamento, aprovado para o tratamento de afecções reumáticas e dermatológicas, apresentou potencial para inibir a replicação de SARS-COV-2 *in vitro*, porém, *in vivo*, infelizmente, os eventos adversos cardíacos graves, bem como outros efeitos colaterais graves e a falta de eficácia na redução significativa da mortalidade e prevenção da doença levaram à revogação da autorização do uso emergencial do medicamento pelo FDA (*Food and Drug Administration*) (FDA, 2020; ROSENBERG et al., 2020).

Outras abordagens e terapias vêm sendo investigadas, como é o caso da Ivermectina, antiparasitário que inicialmente apresentou atividade inibitória *in vitro* contra coronavírus associado à COVID-19 quando administrada em doses elevadas em ensaios laboratoriais (CALY et al., 2020). *In vivo*, diversos estudos indicam possível redução do tempo à resolução das manifestações clínicas da doença, com redução dos níveis de marcadores inflamatórios entre os pacientes que receberam ivermectina, quando comparado com outras drogas ou placebo, porém a maioria desses estudos apresentou limitações metodológicas significativas, o que dificultou a eliminação de causas comuns de viés (BRYANT et al., 2021). Diante da ausência de evidências conclusivas vantajosas que sustentem o benefício do uso da ivermectina, o Ministério da Saúde e a Sociedade Brasileira de Infectologia não recomendam o uso de ivermectina para profilaxia pré e pós-exposição, tratamento precoce ou em pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil (Brasil, 2021; NIH, 2021).

Alguns estudos sugerem que fármacos com ação no Sistema Nervoso Central (SNC) são benéficos no tratamento da COVID-19, pois existem evidências de que a infecção por SARS-CoV-2 tem efeitos deletérios no SNC (ROGERS et al., 2020). Nesse sentido, medicamentos como donepezila, ifenprodil e fluvoxamina estão sendo estudados para verificar se o uso de medicamentos psicotrópicos é favorável ao tratamento da doença. (HASHIMOTO, 2021).

Evidências sugerem que a utilização de medicamentos do tipo antidepressivos pode reduzir o risco de intubação de pacientes acometidos pelo coronavírus, como é o caso de

inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e também de antidepressivos não ISRS (HOERTEL et al., 2021a). Um dos estudos, realizado no Brasil, com 1497 pacientes ambulatoriais sintomáticos que testaram positivo para infecção por SARS-CoV-2, demonstram que a fluvoxamina apresentou 5,0% de redução de risco absoluto e 32% de redução de risco relativo no tempo de internação de pacientes com COVID-19. (REIS et al., 2022)

A fluvoxamina, assim como a fluoxetina, o escitalopran, entre outros antidepressivos são comumente denominados ISRS (WONG et al., 1974). Nosso grupo de pesquisa tem interesse no efeito da serotonina e de antidepressivos serotoninérgicos no sistema cardiovascular. Em 2008, Diaz e colaboradores demonstraram que a administração de serotonina é capaz de causar queda na pressão arterial de ratos normotensos e hipertensos (DIAZ et al., 2008a). Por sua vez, estudos preliminares em nosso laboratório mostraram que o tratamento com fluoxetina retarda o retorno dos valores pressóricos aos níveis normais após endotoxemia causada pela administração de lipopolissacárideo (LPS) (MOREIRA, 2017), o que parece agravar os sintomas cardiovasculares desse quadro infeccioso semelhante ao da sepse.

No entanto, não sabemos se esses efeitos aparentemente prejudiciais no sistema cardiovascular sejam sobrepujados a efeitos benéficos anti-inflamatórios, visto que existem dados na literatura que mostram atividade antimicrobiana de alguns antidepressivos como a fluoxetina e fluvoxamina (DECHAUMES et al., 2021; ROSEN et al., 2019). Por isso, queremos saber se, como e por que o uso de antidepressivos pode ser vantajoso para o tratamento da COVID-19 e decidimos fazer essa pesquisa em que testaremos a hipótese de que adição de antidepressivos para o tratamento da COVID-19 pode ser benéfica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar os estudos que testaram antidepressivos em pacientes com COVID-19.

### **2.2 Objetivos específicos**

2.2.1 Identificar os antidepressivos testados em pacientes com COVID-19.

2.2.2 Relacionar os antidepressivos usados com o desfecho observado nos pacientes com COVID-19.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Tipo de estudo

Os objetivos deste trabalho serão alcançados através da realização de uma revisão sistemática. A revisão sistemática reúne informações advindas de estudos primários, organiza e avalia criticamente as informações obtidas pelos estudos através de uma pergunta factível, a partir de um tema interessante e relevante (BETTANY-SALTIKOV, 2010). Esta revisão tem como intuito a compilação, organização, síntese e o compartilhamento de conhecimentos referentes aos estudos clínicos para tratamento da COVID-19 pela terapia antidepressiva.

#### 3.2 Definição da questão norteadora

Para a elaboração da pergunta em foco, foi utilizado o acrônimo PICOT, sendo “P” população, “I” intervenção, “C” comparador, “O” (de outcome) referente ao desfecho esperado e “T” de tipo de estudo (METHLEY et al., 2014).

**Quadro 1** - Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOT.

P	População	Pacientes diagnosticados com COVID-19
I	Intervenção	Antidepressivos
C	Comparador	Não tratar com antidepressivos
O	Desfecho	Score clínico, aumento de chance de sobrevivida
T	Tipo de estudo	Estudo experimental em humanos

Fonte: O autor, 2022.

#### 3.3 Protocolo

Esta revisão sistemática foi guiada seguindo as etapas dispostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) (MOHER et al, 2009). A metodologia PRISMA, consiste em uma lista de 27 itens em formato de checklist e um fluxograma, com o objetivo de ajudar os autores e melhorar a qualidade da sistematização da

revisão. Essa ferramenta tem como foco principal os estudos clínicos randomizados, porém também é muito utilizada em outros tipos de estudos (MOHER et al, 2009).

### **3.4 Critérios de elegibilidade**

Nesta revisão, foram incluídos estudos em humanos que abordam a temática: redirecionamento de antidepressivos para tratamento de pacientes com COVID-19.

1 - Foram pesquisados trabalhos em todos os idiomas e sem restrição do ano de publicação.

2 - Esta revisão considerou estudos realizados em humanos.

3 - Foram considerados nesta revisão, os estudos que utilizaram qualquer tipo de antidepressivo para o tratamento de pacientes com COVID-19.

4 - A seleção dos trabalhos obedeceu aos seguintes critérios:

- o Critérios de exclusão 1: trabalhos encontrados em duplicatas.
- o Critérios de exclusão 2: revisões narrativas e revisões sistemáticas.
- o Critérios de exclusão 3: livros.
- o Critérios de exclusão 4: estudos experimentais (estudos in vitro e/ou in vivo com uso de animais).

Após a aplicação dos critérios de exclusão foi efetuada a leitura dos títulos e resumos dos artigos restantes. Desses, foram incluídos os artigos relacionados ao redirecionamento de antidepressivos para tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19. Dos artigos incluídos, foi realizada a leitura completa e exclusão dos trabalhos que não se enquadraram nos critérios citados no tópico anterior, e consecutivamente a compilação dos dados encontrados com subsequente discussão deles.

### **3.5 Pesquisa em base de dados**

#### ***3.5.1 Base de dados***

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: SCOPUS, *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Cochrane Library.

#### ***3.5.2 Estratégia de Busca***

O protocolo de busca é uma sintaxe que envolve dois, três ou os 4 elementos fundamentais da questão norteadora, conforme o acrônimo PICOT (HIGGINS et al., 2021). A busca foi realizada utilizando descritores que filtrassem o maior número de estudos que

abordassem a pergunta norteadora. Nas diferentes bases de dados, foram identificados descritores para cada plataforma, chamados de *Medical Subject Headings* ou termos MeSH. As palavras chaves foram identificadas previamente, em artigos conhecidos, que abordavam o tema de interesse do estudo (Tabela 01, 02 e 03).

A estratégia de busca nas bases de dados foi semelhante, exceto por diferenças nos filtros de busca. Para realizar a busca com uma melhor confiabilidade nos resultados, utilizamos o artigo de Lenze e colaboradores (LENZE et al., 2020a) como sentinela. Quando nosso artigo alvo não apareceu nas pesquisas, os termos foram modificados, o que ocorreu nas bases de dados PubMed e Cochrane, que precisamos retirar o termo “Redirecionamento” da busca. A busca foi realizada no mês de novembro de 2021 em todas as bases de dados incluídas utilizando a seguinte combinação de termos: #1 AND #2 AND #3 ou #1 AND #2, para bases de dados em que não houve um terceiro termo (#3).

**Tabela 1** - Método de Busca no Scopus, 2021.

Grupos	Palavras-chave	Termos Mesh
1	<b>COVID-19</b>	(COVID) OR (COVID19) OR (SARS-CoV-2) OR “SARS-CoV2” OR “SARSCoV2” OR “SARSCoV-2” OR “SARS coronavirus 2” OR “2019 nCoV” OR “2019nCoV” OR “2019-novel CoV” OR “nCov 2019” OR “nCov 19” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR “novel coronavirus disease” OR “novel corona virus disease” OR “corona virus disease 2019” OR “coronavirus disease 2019” OR “novel coronavirus pneumonia” OR “novel corona virus pneumonia” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”
2	<b>Antidepressivos</b>	(SSRI) OR (SSRIs) OR “selective serotonin reuptake inhibitor” OR “selective serotonin reuptake inhibitors” OR “selective serotonin reuptake inhibitor” OR (fluoxetine) OR (citalopram) OR (Escitalopram) OR (fluvoxamine) OR (paroxetine) OR (sertraline) OR (dapoxetine) OR (SNRI) OR (SNRIs) OR “serotonin noradrenaline reuptake inhibitors” OR “serotonin noradrenaline reuptake inhibitor” OR “serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors” OR “serotonin norepinephrine reuptake inhibitors” OR “serotonin norepinephrine reuptake inhibitor” OR “serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors” OR (Duloxetine) OR (Levomilnacipran) OR (Sibutramine) OR (Bicifadine) OR (Venlafaxine) OR (Desvenlafaxine) OR (Milnacipran) OR (Tramadol) OR (TCA) OR (TCAs) OR “tricyclic antidepressant” OR “tricyclic antidepressants” OR

		<p>“tricyclic anti-depressant” OR (Amitriptyline) OR (Butriptyline) OR (Clomipramine) OR (Desipramine) OR (Dosulepin) OR (Doxepin) OR (Imipramine) OR (Iprindole) OR (Lofepramine) OR (Melitracen) OR (Nortriptyline) OR (Opipramol) OR (Protriptyline) OR (Trimipramine) OR (SARI) OR (SARIs) OR “serotonin antagonist reuptake inhibitor” OR “serotonin antagonist reuptake inhibitors” OR (Etoiperidone) OR (Loripirazole) OR (Mepiprazole) OR (Lubazodone) OR (Nefazodone) OR (Trazodone) OR (NRI) OR (NRIs) OR “noradrenaline reuptake inhibitor” OR “noradrenaline reuptake inhibitors” OR “norepinephrine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine reuptake inhibitors” OR (Atomoxetine) OR (Reboxetine) OR (Viloxazine) OR (NDRI) OR (NDRIs) OR “norepinephrine dopamine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine dopamine reuptake inhibitors” OR “norepinephrinedopamine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors” OR “noradrenaline dopamine reuptake inhibitor” OR “noradrenaline dopamine reuptake inhibitors” OR “noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor” OR “noradrenaline-dopamine reuptake inhibitors” OR (Bupropion) OR (Dexmethylphenidate) OR (Methylphenidate) OR (NDRA) OR (NDRAs) OR “norepinephrine dopamine releasing agente” OR “norepinephrine dopamine releasing agents” OR “norepinephrinedopamine releasing agent” OR “norepinephrine-dopamine releasing agents” OR “norepinephrine dopamine releasing agent” OR “noradrenaline dopamine releasing agents” OR “noradrenaline-dopamine releasing agent” OR “noradrenaline-dopamine releasing agents” OR “noradrenaline dopamine releasing agent” OR (Amphetamine) OR (Dextroamphetamine) OR (Dextromethamphetamine) OR (Lisdexamfetamine) OR (TeCA) OR (TeCAs) OR “tetracyclic antidepressant” OR “tetracyclic antidepressants” OR “tetracyclic anti-depressants” OR (Amoxapine) OR (Maprotiline) OR (Mianserin) OR (Mirtazapine) OR (MAOI) OR (MAOIs) OR “monoamine oxidase inhibitor” OR “monoamine oxidase inhibitors” OR (Isocarboxazid) OR (Moclobemide) OR (Phenelzine) OR (Pirlindole) OR (Selegiline) OR (Tranlycypromine) OR (antidepressant) OR (antidepressant) OR (antidepressants)</p>
3	<b>Redireccionamento</b>	(repositioning) OR (repurposing) OR (redirecting) OR (reprofiling)

<b>4</b>	1-2-3
----------	-------

Fonte: Descritores para antidepressivos retirados de BOLZAN, 2020.

Descritores para COVID-19 baseado nos Mesh Terms disponibilizados pela Cochrane Library, 2021.

**Tabela 02** - Método de busca PubMed, 2021.

Grupos	Palavras-chave	Termos Mesh
<b>1</b>	<b>COVID-19</b>	(COVID) OR (COVID19) OR (SARS-CoV-2) OR “SARS-CoV2” OR “SARSCoV2” OR “SARSCoV-2” OR “SARS coronavirus 2” OR “2019 nCoV” OR “2019nCoV” OR “2019-novel CoV” OR “nCov 2019” OR “nCov 19” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR “novel coronavirus disease” OR “novel corona virus disease” OR “corona virus disease 2019” OR “coronavirus disease 2019” OR “novel coronavirus pneumonia” OR “novel corona virus pneumonia” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”
<b>2</b>	<b>Antidepressivos</b>	(SSRI) OR (SSRIs) OR “selective serotonin reuptake inhibitor” OR “selective serotonin reuptake inhibitors” OR “selective serotonin reuptake inhibitor” OR (fluoxetine) OR (citalopram) OR (Escitalopram) OR (fluvoxamine) OR (paroxetine) OR (sertraline) OR (dapoxetine) OR (SNRI) OR (SNRIs) OR “serotonin noradrenaline reuptake inhibitors” OR “serotonin noradrenaline reuptake inhibitor” OR “serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors” OR “serotonin norepinephrine reuptake inhibitors” OR “serotonin norepinephrine reuptake inhibitor” OR “serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors” OR (Duloxetine) OR (Levomilnacipran) OR (Sibutramine) OR (Bicifadine) OR (Venlafaxine) OR (Desvenlafaxine) OR (Milnacipran) OR (Tramadol) OR (TCA) OR (TCAs) OR “tricyclic antidepressant” OR “tricyclic antidepressants” OR “tricyclic anti-depressant” OR (Amitriptyline) OR (Butriptyline) OR (Clomipramine) OR (Desipramine) OR (Doxepin) OR (Doxepin) OR (Imipramine) OR (Iprindole) OR (Lofepamine) OR (Melitracen) OR (Nortriptyline) OR (Opipramol) OR (Protriptyline) OR (Trimipramine) OR (SARI) OR (SARIs) OR “serotonin antagonist reuptake inhibitor” OR “serotonin antagonist reuptake inhibitors” OR (Etoperidone) OR (Loripirazole) OR (Mepirazole) OR (Lubazodone) OR (Nefazodone) OR (Trazodone) OR (NRI) OR (NRIs) OR “noradrenaline reuptake inhibitor” OR “noradrenaline reuptake inhibitors” OR “norepinephrine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine reuptake inhibitors” OR (Atomoxetine) OR (Reboxetine) OR (Viloxazine) OR (NDRI) OR (NDRIs) OR “norepinephrine dopamine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine dopamine reuptake inhibitors” OR “norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors” OR “noradrenaline dopamine reuptake inhibitor” OR “noradrenaline dopamine reuptake inhibitors” OR “noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor” OR “noradrenaline-dopamine reuptake inhibitors” OR (Bupropion) OR (Dexmethylphenidate) OR (Methylphenidate) OR (NDRA) OR (NDRAs) OR “norepinephrine dopamine releasing agente” OR “norepinephrine dopamine releasing agents” OR

	<p>“norepinephrinedopamine releasing agent” OR “norepinephrine-dopamine releasing agents” OR “norepinephrine dopamine releasing agent” OR “noradrenaline dopamine releasing agents” OR “noradrenaline-dopamine releasing agent” OR “noradrenaline-dopamine releasing agents” OR “noradrenaline dopamine releasing agent” OR (Amphetamine) OR (Dextroamphetamine) OR (Dextromethamphetamine) OR (Lisdexamfetamine) OR (TeCA) OR (TeCAs) OR “tetracyclic antidepressant” OR “tetracyclic antidepressants” OR “tetracyclic anti-depressants” OR (Amoxapine) OR (Maprotiline) OR (Mianserin) OR (Mirtazapine) OR (MAOI) OR (MAOIs) OR “monoamine oxidase inhibitor” OR “monoamine oxidase inhibitors” OR (Isocarboxazid) OR (Moclobemide) OR (Phenelzine) OR (Pirlindole) OR (Selegiline) OR (Tranlylcypromine) OR (antidepressant) OR (antidepressant) OR (antidepressants)</p>
<b>3</b>	1-2

Fonte: Descritores para antidepressivos retirados de BOLZAN, 2020.

Descritores para COVID-19 baseado nos Mesh Terms disponibilizados pela Cochrane Library, 2021.

**Tabela 3** - Método de Busca na Cochrane Library, 2021.

<b>Grupos</b>	<b>Palavras-chave</b>	<b>Termos Mesh</b>
<b>1</b>	<b>COVID-19</b>	(COVID) OR (COVID19) OR (SARS-CoV-2) OR “SARS-CoV2” OR “SARSCoV2” OR “SARSCoV-2” OR “SARS coronavirus 2” OR “2019 nCoV” OR “2019nCoV” OR “2019-novel CoV” OR “nCov 2019” OR “nCov 19” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR “novel coronavirus disease” OR “novel corona virus disease” OR “corona virus disease 2019” OR “coronavirus disease 2019” OR “novel coronavirus pneumonia” OR “novel corona virus pneumonia” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”
<b>2</b>	<b>Antidepressivos</b>	(SSRI) OR (SSRIs) OR “selective serotonin reuptake inhibitor” OR “selective serotonin reuptake inhibitors” OR “selective serotonin reuptake inhibitor” OR (fluoxetine) OR (citalopram) OR (Escitalopram) OR (fluvoxamine) OR (paroxetine) OR (sertraline) OR (dapoxetine) OR (SNRI) OR (SNRIs) OR “serotonin noradrenaline reuptake inhibitors” OR “serotonin noradrenaline reuptake inhibitor” OR “serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors” OR “serotonin norepinephrine reuptake inhibitors” OR “serotonin norepinephrine reuptake inhibitor” OR “serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors” OR (Duloxetine) OR (Levomilnacipran) OR (Sibutramine) OR (Bicifadine) OR (Venlafaxine) OR (Desvenlafaxine) OR (Milnacipran) OR (Tramadol) OR (TCA) OR (TCAs) OR “tricyclic antidepressant” OR “tricyclic antidepressants” OR “tricyclic anti-depressant” OR (Amitriptyline) OR (Butriptyline) OR (Clomipramine) OR (Desipramine) OR (Dosulepin) OR (Doxepin) OR (Imipramine) OR (Iprindole) OR (Lofepramine) OR (Melitracen) OR (Nortriptyline) OR (Opipramol) OR (Protriptyline) OR (Trimipramine) OR (SARI) OR (SARIs) OR “serotonin antagonist reuptake inhibitor” OR “serotonin antagonist reuptake inhibitors” OR (Etoperidone) OR (Loripirazole) OR

3	(Mepiprazole) OR (Lubazodone) OR (Nefazodone) OR (Trazodone) OR (NRI) OR (NRIs) OR “noradrenaline reuptake inhibitor” OR “noradrenaline reuptake inhibitors” OR “norepinephrine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine reuptake inhibitors” OR (Atomoxetine) OR (Reboxetine) OR (Viloxazine) OR (NDRI) OR (NDRIs) OR “norepinephrine dopamine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine dopamine reuptake inhibitors” OR “norepinephrinedopamine reuptake inhibitor” OR “norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors” OR “noradrenaline dopamine reuptake inhibitor” OR “noradrenaline dopamine reuptake inhibitors” OR “noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor” OR “noradrenaline-dopamine reuptake inhibitors” OR (Bupropion) OR (Dexmethylphenidate) OR (Methylphenidate) OR (NDRA) OR (NDRAs) OR “norepinephrine dopamine releasing agente” OR “norepinephrine dopamine releasing agents” OR “norepinephrinedopamine releasing agent” OR “norepinephrine-dopamine releasing agents” OR “norepinephrine dopamine releasing agent” OR “noradrenaline dopamine releasing agents” OR “noradrenaline-dopamine releasing agent” OR “noradrenaline-dopamine releasing agents” OR “noradrenaline dopamine releasing agent” OR (Amphetamine) OR (Dextroamphetamine) OR (Dextromethamphetamine) OR (Lisdexamfetamine) OR (TeCA) OR (TeCAs) OR “tetracyclic antidepressant” OR “tetracyclic antidepressants” OR “tetracyclic anti-depressants” OR (Amoxapine) OR (Maprotiline) OR (Mianserin) OR (Mirtazapine) OR (MAOI) OR (MAOIs) OR “monoamine oxidase inhibitor” OR “monoamine oxidase inhibitors” OR (Isocarboxazid) OR (Moclobemide) OR (Phenelzine) OR (Pirlindole) OR (Selegiline) OR (Tranlylcypromine) OR (antidepressant) OR (antidepressant) OR (antidepressants)
	1-2

Fonte: Descritores para antidepressivos retirados de BOLZAN, 2020.

Descritores para COVID-19 baseado nos Mesh Terms disponibilizados pela Cochrane Library, 2021.

### 3.6 Seleção dos estudos

Os resultados obtidos a partir das buscas, nas diferentes bases de dados, foram inseridos no Mendeley, software disponibilizado gratuitamente utilizado para gerenciar referências, e disponibilizados para dois revisores (D.M.L.F. e A.E.L.), a fim de permitir a análise dos títulos e resumos de forma independente. Nesta etapa, todos os artigos que se caracterizavam como revisões da literatura e em duplicata foram excluídos. Após esta exclusão, foram realizadas as análises propriamente ditas (título e resumo), artigos que não correspondiam aos critérios de inclusão foram excluídos pelos analistas. Alguns títulos e resumos fornecem informações parciais, insuficientes para aplicar critérios de inclusão e/ou exclusão, portanto, uma análise dos artigos na íntegra foi realizada para a seleção final. (D.M.L.F. e A.E.L.).

### 3.7 Coleta de dados

A extração de dados dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por dois examinadores, sendo que as seguintes informações foram evidenciadas: autores, ano e local de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, tipo de antidepressivo, posologia, ponto inicial e ponto final do estudo, instrumento de diagnóstico, reações adversas, tempo de tratamento e os dados sobre o perfil da população estudada (sexo, idade).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Seleção dos estudos

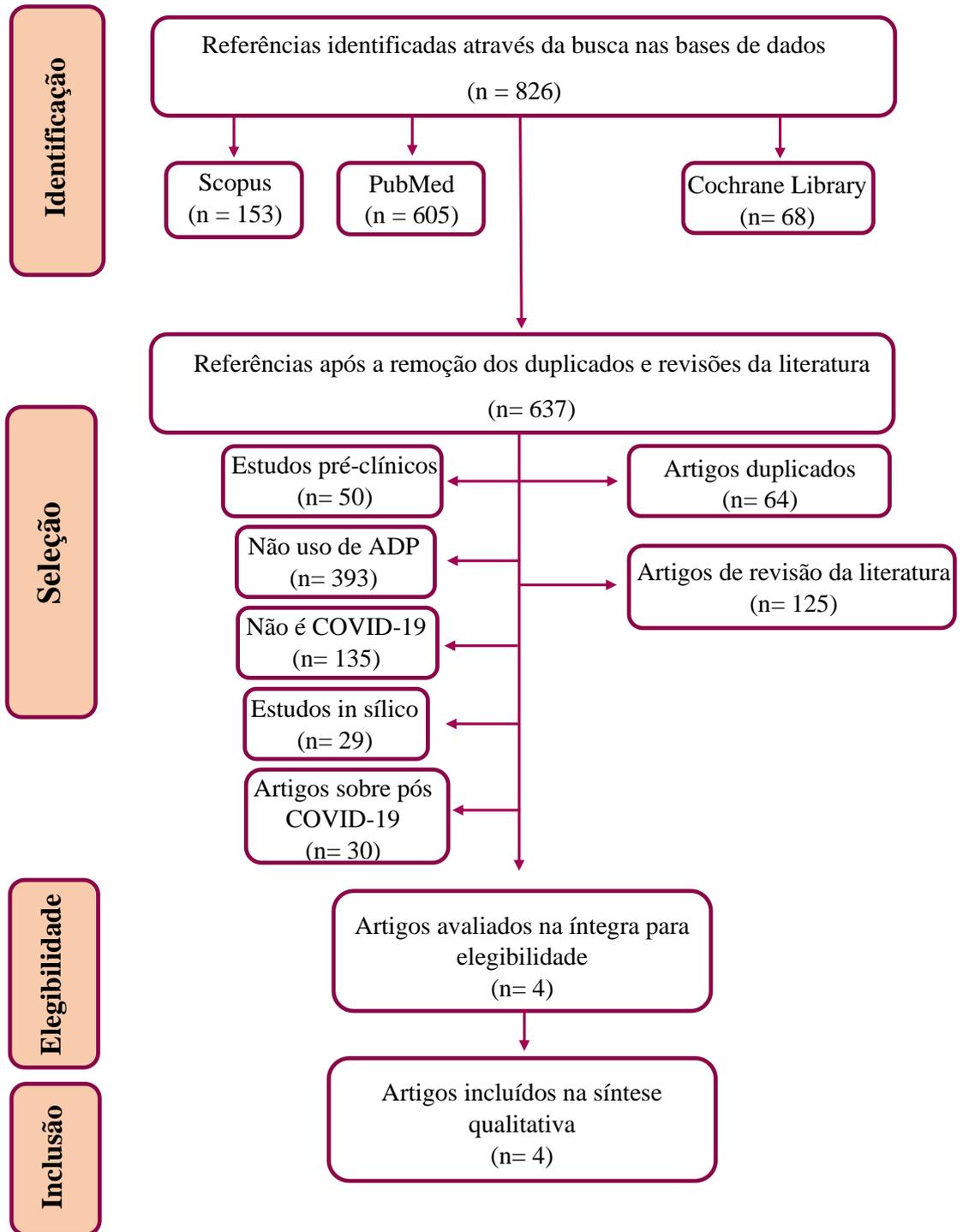
A seleção dos artigos foi dividida em duas etapas. Na primeira etapa, as referências obtidas das bases de dados, assim como o seu resumo, foram separadas em pastas por base de dados. Os resumos dos artigos foram lidos, e paralelamente, foram criadas outras 2 (duas) pastas onde os artigos foram salvos conforme os dados disponíveis no seu resumo: artigos incluídos, artigos excluídos. Também foi criada uma terceira pasta para os artigos que, mesmo após a leitura do resumo, deixaram em dúvida se estavam incluídos ou não no estudo. Em conjunto, foi criado um arquivo Excel que subdividia os artigos por motivo da exclusão: duplicata, revisão, ensaio *in vivo*, *in vitro*, não aborda o tema de COVID-19, não utiliza antidepressivos como tratamento da COVID-19. A seleção foi iniciada pela base de dados Scopus e subsequentemente, pelas bases PubMed e Cochrane.

Após a compilação de todos os trabalhos encontrados nas bases de dados, 826 referências foram encontradas. Após a exclusão das duplicatas e estudos referentes a revisões da literatura, 637 estudos foram avaliados utilizando como base seus títulos e resumos. Após a análise, 4 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e seleção final dos estudos que farão parte do compilado de evidências. O fluxograma do processo de seleção inclusão e exclusão dos estudos é explicitado na Figura 2. Os artigos considerados indeterminados para serem incluídos ou excluídos apenas com os dados disponíveis no título e resumo, foram lidos na íntegra para avaliação.

Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra e selecionados aqueles dentro dos critérios de elegibilidade, e concomitantemente, foi feita a extração dos dados. A organização de dados foi construída em tabelas para extração dos seguintes dados: autores, ano e local de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, tipo de antidepressivo,

posologia, tempo de tratamento, ponto inicial e ponto final do estudo, instrumento de diagnóstico, reações adversas e os dados sobre o perfil da população estudada (sexo, idade).

Figura 1: Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática.



Fonte: A autora, 2022.

## 4.2 Característica dos estudos

Os quatro estudos selecionados foram incluídos na síntese qualitativa porque preenchem os critérios de elegibilidade e ((FEI et al., 2021; HOERTEL et al., 2021; LENZE et al., 2020; SEFTEL; BOULWARE, 2021).

O Quadro 2 demonstra os artigos incluídos na revisão.

Quadro 2 - Artigos incluídos na revisão. Características segundo autor/ano, título, periódicos de publicação e país.

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>País</b>
(FEI et al., 2021)	Can SSRI/SNRI antidepressants decrease the "cytokine storm" in the course of COVID-19 pneumonia?	Panminerva Medica	Itália
(HOERTEL et al., 2021)	Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study	Molecular Psychiatry	França
(LENZE et al., 2020)	Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Journal of the American Medical Association (JAMA)	Estados Unidos da América
(SEFTEL; BOULWARE, 2021)	Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19	Open Forum Infectious Diseases	Estados Unidos da América

Fonte: A autora, 2022.

## 4.3 Tipo de estudo

Para amostra de pacientes com COVID-19 do trabalho de Fei e Colaboradores (2021), foram selecionados pacientes ambulatoriais que apresentavam quadro de pneumonia e diagnóstico prévio de transtorno depressivo. Esses pacientes eram tratados com um inibidor seletivo da recaptação da serotonina ou antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) em dosagem terapêutica, e seguiram com o tratamento até o momento da alta hospitalar. Hoertel e colaboradores (2021) apresentaram em comum pacientes ambulatoriais, porém foram incluídos somente aqueles que receberam algum antidepressivo nas

primeiras 48 horas da admissão hospitalar ou 48 horas antes do ponto final do estudo (intubação ou morte).

Entre os artigos incluídos neste trabalho, 2 deles foram feitos de modo remoto, ou seja, sem contato com o paciente, como demonstrado no Quadro 2. Seftel e Boulware (2021) obtiveram sua amostra após um surto de COVID-19 em uma pista de corrida de cavalos na Califórnia, que resultou em 3 rodadas sucessivas de testagens. Aqueles que tiveram resultado positivo foram obrigados a se isolar devido a normas sanitárias locais e no mesmo dia receberam fluvoxamina como terapia opcional feita a domicílio. O acompanhamento ocorreu pessoalmente em 7 e 14 dias. Já o trabalho feito por Lenze e colaboradores (2020) foi totalmente remoto, sendo que os pacientes foram recrutados por meio de registros eletrônicos de saúde, anúncios e sites. Todo o cadastro e triagem foram feitos por email e telefone, enquanto os suprimentos do estudo foram entregues aos pacientes dentro de um pacote deixado em sua porta, que incluía: a medicação, monitor de saturação de oxigênio, monitor automático de pressão arterial e um termômetro.

Entre os artigos selecionados, há diferença entre os tipos de estudo. O artigo de Lenze et al. (2020) é um artigo experimental do tipo duplo cego randomizado. A randomização tende a balancear fatores estimados entre os grupos de estudo, sendo que as doses podem ser pré-determinadas pelo investigador, permite a coleta de informações detalhadas, além do cegamento dos participantes e investigador para reduzir a distorção na análise de resultados (PORTA; MIQUEL, 2014).

O trabalho feito por Seftel e Boulware (2021) é do tipo coorte prospectiva, também chamado somente de coorte, em que o investigador se limita a observar os participantes por um período de tempo preestabelecido, cuja duração depende da enfermidade de interesse, para que sejam analisadas mudanças na frequência da ocorrência da enfermidade (PORTA; MIQUEL, 2014).

Os trabalhos de Seftel e Boulware (2021), Fei et al., 2021 e Hoertel et al., 2021 são estudos observacionais, porém, o estudo de Seftel e Boulware (2021) é um estudo observacional prospectivo e os outros dois trabalhos são retrospectivos. O estudo observacional retrospectivo analisa no presente as observações que foram coletadas no passado, portanto com os dados coletados (efeito) é feita uma investigação para chegar à causa. Por outro lado, o estudo prospectivo analisa no presente dados que ainda serão coletados, pois o estudo em questão possui uma duração preestabelecida, o que permite analisar causa e efeito, por exemplo a causa

é a infecção por COVID-19 tratada com antidepressivos e o efeito é a cura ou não (PORTA; MIQUEL, 2014).

Quadro 03 – Características segundo tipo de estudo, tipo de tratamento e ensaio remoto.

<b>Estudos</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ensaio remoto</b>
(FEI et al., 2021)	Estudo observacional retrospectivo	Não – Pacientes ambulatoriais
(HOERTEL et al., 2021)	Coorte retrospectivo multicêntrico observacional	Não – Pacientes ambulatoriais
(LENZE et al., 2020)	Duplo cego, randomizado	Sim – Pacientes em tratamento domiciliar
(SEFTEL; BOULWARE, 2021)	Coorte Prospectiva	Sim – Pacientes em tratamento domiciliar

Fonte: A autora, 2022.

#### **4.4 Tamanho da amostra**

Os estudos apresentaram grande variação de tamanho de amostra analisada, como demonstrado no Quadro 4. Entre os motivos para essa diferença no número de participantes, está o tipo de estudo. Hoertel et al., 2021 fizeram um estudo multicêntrico e utilizaram dados de 39 hospitais da AP-HP Greater Paris University, o que favoreceu o fato de terem um tamanho de amostra tão expressivo. Fei et al., 2021 utilizaram dados da Enfermaria de Medicina Interna e de Doenças Infecciosas e Tropicais da Azienda Ospedaliero da Universitaria Careggi de Florença, Itália. Esses dois estudos apresentaram maior tamanho de amostra em relação aos outros dois artigos incluídos e foram estudos observacionais retrospectivos.

Os trabalhos de Seftel e Boulware (2021) assim como Lenze e colaboradores, tiveram recrutamento de participantes atípico. Seftel e Boulware (2021) recrutaram os participantes após um surto em massa de COVID-19 em uma pista de cavalos na Califórnia, que resultou em

testagens sucessivas e que partir do resultado positivo, foi oferecido aos pacientes a participação no estudo. Uma vez que Lenze et al. (2020) fez todo o recrutamento de participantes por divulgação eletrônica e secretarias de saúde. Esses modos de recrutamento por si só levam a menor número de participantes no estudo, além do próprio contexto pandêmico, que pode provocar receio de participar de ensaios clínicos.

#### **4.5 Método de Diagnóstico**

Perante as possibilidades de diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, o padrão ouro é RT-PCR (reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase) baseado na pesquisa do material genético do vírus (RNA) em amostras coletadas por swab da nasofaringe (CORMAN et al., 2020). Desse modo, o teste RT-PCR identifica o vírus no período em que está ativo no organismo. RT-PCR foi utilizado de duas maneiras distintas nos artigos incluídos, como diagnóstico central e também como método confirmatório do teste de antígeno.

O teste de antígeno utilizado por Seftel e Boulware (2021) é um teste imunológico baseado no reconhecimento do antígeno da proteína do nucleocapsídeo SARS-CoV-2 em amostras coletadas por swab de nasofaringe (ABBOTT, 2020). Em relação ao RT-PCR, suas principais vantagens são apresentar resultados mais rapidamente e por um custo mais baixo, porém com a desvantagem de que sua sensibilidade é inferior. Porém, todos os resultados positivos encontrados no estudo através do teste de antígeno foram confirmados por RT-PCR.

O artigo de Fei e colaboradores (2021) possui em sua amostra pacientes com pneumonia causada por SARS-CoV-2, portanto utiliza diagnóstico de imagem para comprovar o dano pulmonar. A radiografia de tórax e tomografia computadorizada permitem detectar as lesões pulmonares e diferenciação de infecções mistas, por isso é uma ferramenta importante no diagnóstico de COVID-19 mais severa (YANG et al., 2020).

Quadro 4 - Características dos estudos incluídos: estudos/ano, tamanho da amostra, tipo de antidepressivo (ADP), sexo, idade média, método diagnóstico.

Estudos	Amostra total	Sexo	Não expostos	Tratados com ADP	Idade (média)	Método de diagnóstico
(FEI et al., 2021)	402 pacientes	162 (40,3%) ♀ 240 (59,7%) ♂	368 (91,6%)	34 (8,5%) 19 (55,9%) ♀ 15 (44,1%) ♂	70 anos	Radiografia de tórax e tomografia computadorizada
(HOERTEL et al., 2021)	7230 pacientes	3713 (49%) ♀ 3862 (51%) ♂	6885	345*	Expostos 73,7 anos; não expostos 56,8 anos	RT-PCR
(LENZE et al., 2020)	152 pacientes	109 (72%) ♀ 43 (28%) ♂	72	80 56 (70%) ♀ 24 (30%) ♂	46 anos	RT-PCR
(SEFTEL; BOULWARE, 2021)	113 pacientes	28 (25%) ♀ 85 (75%) ♂	48	65 10 (41%) ♀ 50 (59%) ♂	42 anos	Cartão de antígeno BinaxNOW COVID-19 simultâneo (Abbott), confirmados por RT- PCR

\*Estudo não identificou a porcentagem (%) de pacientes tratados por gênero.

Fonte: A autora, 2022

#### 4.6 Intervenção e comparadores

O trabalho de Fei e colaboradores (2021) buscou avaliar o papel dos antidepressivos na síndrome de liberação de citocinas, também chamada de tempestade de citocinas, que ocorre em algumas doenças infecciosas, como a COVID-19. Em especial, buscaram verificar

diferenças entre os níveis sanguíneos de interleucina-6 (IL-6) de pacientes hospitalizados devido à infecção por SARS-CoV-2 tratados com ISRS e/ou IRSN antes e durante a internação e de pacientes não tratados com esses medicamentos. Os pacientes selecionados para o estudo faziam terapia antidepressiva antes da admissão ao hospital e continuaram até a alta. Os autores comentam que houve uma redução quase significativa nos níveis sanguíneos de IL-6 em pacientes tratados com Sertralina em comparação com pacientes tratados com outros antidepressivos, como por exemplo venlafaxina e escitalopram. de baixa afinidade (todos os outros).

O trabalho de Hoertel et al. (2021) descreve o uso de diversas classes de antidepressivos (ISRS e não ISRS) e também a associação de antidepressivos, como demonstrado no Quadro 4. Nesse estudo, os autores observaram a associação entre o uso de antidepressivos para COVID-19 e o risco reduzido de intubação ou morte. Análises exploratórias sugeriram que os antidepressivos ISRS e não ISRS, especificamente os ISRSs escitalopram, fluoxetina e paroxetina, além de IRSN venlafaxina, estavam associados com risco reduzido de intubação ou morte.

Lenze et al. (2020) recorreram ao antidepressivo fluvoxamina, enquanto o grupo controle recebeu placebo em ensaio clínico duplo cego randomizado. Os autores testaram a hipótese de que a fluvoxamina como tratamento precoce em indivíduos com COVID-19 leve pode prevenir a deterioração clínica (ponto final descrito no Quadro 4). Os pacientes foram randomizados 1:1 para cada grupo e foram gerados esquemas de randomização estratificados por idade e sexo para melhor alocação nos grupos. Neste ensaio clínico, a fluvoxamina foi associada a uma redução na deterioração clínica, de modo que nenhum paciente do grupo fluvoxamina atendeu aos critérios de deterioração clínica, enquanto 8,3% dos pacientes do grupo placebo alcançaram o *end point*.

Seftel e Boulware (2021) também utilizaram a fluvoxamina como intervenção nesse estudo, porém não utilizaram grupo placebo. Aqueles que não receberam fluvoxamina como tratamento, optaram por ficar em observação (grupo controle). Os autores citam que dentre o grupo de pacientes que optaram pela fluvoxamina havia mais sintomáticos (62%) no momento do diagnóstico inicial do que no grupo controle. Os autores observaram que a incidência de hospitalização para grupo que recebeu fluvoxamina foi de 0% (0 de 65) enquanto foi de 12,5% (6 de 48) para o grupo controle. Dentre as 6 pessoas do grupo controle que foram hospitalizadas, duas pessoas necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) com ventilação mecânica, sendo que uma delas foi a óbito. No grupo fluvoxamina, foi

observado que as taxas respiratórias foram ligeiramente elevadas no diagnóstico e melhoraram mais rapidamente no dia 7 de tratamento.

Quadro 5 – Características dos estudos incluídos: tipo de antidepressivo, posologia, ponto inicial, ponto final e tempo de tratamento.

Estudos	ISRS	Outros ADP	Posologia	Ponto inicial	Ponto final	Tempo de tratamento
(FEI et al., 2021)	<b>ISRS</b> (n=27): Sertralina (n=9), Escitalopram (n=8), Citalopram (n=5), Paroxetina (n=5)	<b>IRSN</b> (n=6): Venlafaxina (n=3), Duloxetina (n=3). <b>ISRS+IRSN</b> (n=1): Escitalopram + Venlafaxina (n=1).	As dosagens dos antidepressivos foram menores do que as respectivas equivalentes de fluoxetina*	Diagnóstico positivo para COVID-19	Alta hospitalar	Acompanhamento de 30 dias
(HOERTEL et al., 2021)	<b>ISRS</b> (n=202): Citalopram (n=21), Escitalopram (n=63), Fluoxetina (n=30), Fluvoxamina (n=1), Paroxetina (n=63), Sertralina (n=22),	<b>IRSN</b> (N=60): Duloxetina (n=21), Venlafaxina (n=39). <b>Tricíclicos</b> (n=49): Amitriptilina (n=39), Clomipramina (n=9), Dosulepina (n=1). <b>Tetracíclicos</b> (n=62):	21,6 mg equivalentes a fluoxetina	48 horas após a admissão ou 48h antes do <i>end point</i>	Intubação ou morte. Se faleceu pós intubação, o <i>end point</i> foi a intubação	Acompanhamento de 18,4 dias

	Vortioxetina (n=2)	Mianserina (n=62). <b>Alfa 2- antagonista</b> (n=25): Mirtazapina (n=25).				
(LENZE et al., 2020)	Fluvoxamina N=80	-	Início: 50 mg de fluvoxamina a noite. Após 2 dias 100 mg duas vezes ao dia e então 100 mg de três vezes ao dia até dia 15.	Diagnóstico positivo para COVID-19	(1) Dispnéia ou hospitalização por falta de ar. (2) diminuição da saturação de O <sub>2</sub> (< 92%)	15 dias
(SEFTEL; BOULWARE, 2021)	Fluvoxamina (n=65)	-	50 a 100 mg como dose de ataque e depois 50 mg duas vezes ao dia por 14 dias.	Diagnóstico positivo para COVID-19	Não mencionado	14 dias

\*Autores apenas mencionaram a dose em relação ao equivalente de Fluoxetina.

Fonte: A autora, 2022.

#### 4.7 Reação adversa

Os antidepressivos, de modo geral, são uma classe de medicamentos que possuem uma gama de reações adversas listadas, o que é uma das preocupações na utilização de um antidepressivo para o tratamento da COVID-19. Seftel e Boulware (2021) citaram que não houve reação adversa no grupo tratado com Fluvoxamina, enquanto Lenze et al. (2020) observaram 12 reações adversas no grupo Fluvoxamina, sendo 1 reação adversa séria e outras

11 mais comuns. Por outro lado, no grupo que recebeu placebo, ocorreram 18 reações adversas, sendo 6 do tipo grave e 12 comuns.

## 5 DISCUSSÃO

Nosso trabalho objetivou compilar estudos que avaliassem o uso de antidepressivos em desfechos da COVID-19. Quatro estudos em humanos que observaram a relação do emprego de antidepressivos tendo como desfecho a melhora no score clínico no tratamento da COVID-19 preencheram os critérios de inclusão para esta revisão (FEI et al., 2021; HOERTEL et al., 2021; LENZE et al., 2020; SEFTEL; BOULWARE, 2021).

Os antidepressivos, em sua maioria, têm como alvo farmacológico a neurotransmissão monoaminérgica e, por isso fornecem subsídio à teoria monoaminérgica que hipotetiza que transtornos do humor estão acompanhados por uma diminuição central das monoaminas (BYMASTER; MCNAMARA; TRAN, 2003) . No entanto, a hipótese da depleção monoaminérgica não explica totalmente a patogênese da depressão e abre portas para a especulação de novos alvos farmacológicos para os antidepressivos, principalmente quando o redirecionamento de fármacos parece uma alternativa para o tratamento de outras patologias que não aquelas para as quais foram inicialmente desenvolvidos (BAÚ-CARNEIRO et al., 2022; BERGERON; DEBONNEL; DE MONTIGNY, 1993; JAROŃCZYK; WALORY, 2022; KOWALSKA et al., 2021).

Sabendo dos efeitos da serotonina no sistema cardiovascular (DIAZ et al., 2008b; LINDER et al., 2010) alguns antidepressivos vastamente usados para tratar transtornos do humor são da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina. Dados preliminares de nosso laboratório mostram que a administração de serotonina em ratos submetidos ao tratamento com lipopolissacáride (LPS) apresentam uma queda mais robusta na pressão arterial (CARIOLETTI, 2015; METZKER, 2015) e que o tratamento de ratos com antidepressivos prolonga o tempo de hipotensão induzida por LPS (MOREIRA, 2019).

Ratos submetidos ao LPS desenvolvem sintomas cardiovasculares como os da sepse: hipotensão, diminuição da reatividade vascular, aumento de citocinas (PARRILLO, 1993). A sepse é uma infecção generalizada que pode ser acompanhada por uma tempestade de citocinas, assim como a COVID (LI et al., 2020). Existem relatos na literatura que mostram que a serotonina e que os antidepressivos podem amenizar os sintomas da sepse e de processos

infeciosos devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, inclusive no sistema cardiovascular (DIMOULA et al., 2021; LIU et al., 2011).

Portanto, parece pertinente colocar dos antidepressivos na lista de possibilidades para redirecionamento de fármacos anti-Covid devido aos seus efeitos anti-inflamatórios que, teoricamente, afetam o vírus SARS-CoV-2 ou sua replicação. Quando o vírus entra na célula hospedeira, seu antígeno é apresentado por células apresentadoras de antígeno (APCs), como macrófagos e isto leva à ativação das células de defesa, como linfócitos B e T. Uma vez que os linfócitos T CD4 + são ativados, ocorre a liberação de citocinas e quimiocinas. No caso de uma inflamação exacerbada, ocorre o que chamamos de tempestade de citocinas (TISONCIK et al., 2012) .

Existem evidências na literatura que mostram que alguns representantes dos ISRS, como a fluvoxamina e a sertralina, têm afinidade para o receptor sigma-1 (S1R). O S1R é uma proteína residente no retículo endoplasmático (RE) que participa da regulação da produção de citocinas, através de sua interação com o sensor de estresse do RE que requer inositol (IRE1; do inglês Inositol-requiring enzyme 1). O estresse do RE ocorre devido a estados fisiopatológicos que criam um desequilíbrio na capacidade do RE em promover o dobramento de proteínas, uma de suas funções. Desse modo, ocorre o acúmulo de proteínas desdobradas ou mal dobradas no lúmen do RE, ocasionando o estresse de RE. IRE1 é um dos principais sensores de estresse do RE e, quando ativada, regula a produção de citocinas inflamatórias (QIU et al., 2013; ROSEN et al., 2019a). A ativação de S1R por fluvoxamina é um dos mecanismos de ação proposto nos trabalhos de Lenze e colaboradores (2020) e Seftel e Boulware, (2021) para justificar sua eficácia no tratamento de pacientes com COVID.

Estudos em animais demonstraram que a ativação seletiva do S1R resultou em imunossupressão (CARAYON et al., 1995) e *in vivo* levou à diminuição da proliferação de linfócitos (ZHU et al., 2003). Com base nessas informações, parece razoável que um potente agonista do S1R como a fluvoxamina torne-se alvo para pesquisas que pretendam barrar quadros de inflamação exacerbada, como da COVID-19, em que propriedades imunorreguladoras podem ser benéficas.

Entre os antidepressivos utilizados no estudo de Fei e colaboradores, a sertralina foi a única que apresentou afinidade moderada para S1R. Esses autores observaram que o tratamento com a sertralina, mas não com outros antidepressivos como o escitalopram foi eficaz em reduzir os níveis sanguíneos de IL-6. Desse modo, foi sugerido pelos autores que a interação com S1R é o motivo da diferença entre os antidepressivos utilizados e o resultado encontrado. Baseando-

nos em todas essas informações, a associação de S1R com IRE1 durante o estresse de RE parece ser benéfica na redução da tempestade de citocinas que ocorre na COVID-19.

Além disso, há estudos que demonstram atividade antiviral dos ISRS como a fluoxetina (BAUER et al., 2019; MEDIGESHI et al., 2016) e, por isso, o efeito deste fármaco sobre o vírus SARS-CoV-2 foi investigado.

ZIMNIAK et al. (2020) observaram através de imunofluorescência a atuação da fluoxetina em células infectadas por SARS-CoV-2 e verificou que o tratamento resultou na diminuição da expressão da proteína viral. DECHAUMES et al. (2021) também buscaram verificar a atividade antiviral da fluoxetina *in vitro* e observaram que o efeito citopático produzido pelo SARS-CoV-2 na célula hospedeira não ocorreu nas células tratadas com fluoxetina. Apesar de não identificarem o mecanismo de ação pelo qual a fluoxetina leva à inibição *in vitro* do SARS-CoV-2, trabalhos como esses de pesquisa básica podem direcionar futuros estudos promissores.

Diversos trabalhos demonstraram o modo que a proteína spike medeia a entrada viral nas células alvo e como se acopla a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) do hospedeiro (LAN et al., 2020). Porém, o papel dos lipídeos de membrana para a entrada viral permaneceu em dúvida. Os esfingolipídeos são componentes estruturais das membranas celulares, além disso participam da transdução da sinalização celular, apoptose e tráfego de membrana (KOLESNICK; GOÑI; ALONSO, 2000). Fluvoxamina, fluoxetina, escitalopram, paroxetina e amitriptilina são antidepressivos pertencentes ao grupo de inibidores funcionais da esfingomielinase ácida (ASM), denominado FIASMA (GULBINS et al., 2013). ASM é uma enzima que catalisa a hidrólise da esfingomielina em ceramida e fosforilcolina (JIN et al., 2008).

Evidências demonstraram que a inibição farmacológica com o uso de amitriptilina ou genética da esfingomielinase ácida preveniu a infecção de células epiteliais com SARS-CoV-2. *In vitro*, a infecção das células por SARS-CoV-2 levou ao aumento da expressão de ACE2 e diante do tratamento com amitriptilina ocorreu uma prevenção deste evento dependente da dose nas células infectadas (CARPINTEIRO et al., 2020). Um estudo observacional multicêntrico avaliou o uso de medicação FIASMA em comparação com medicação não FIASMA, e o uso de medicação FIASMA foi significativamente associado à redução de intubação e morte de pacientes com COVID-19 (HOERTEL et al., 2021b). Estudos clínicos duplo cego randomizados precisam ser feitos para que a eficácia dos medicamentos FIASMA sejam melhor

avaliadas, porém de todo modo esses resultados mostram o potencial de participação do sistema ASM/ceramida na COVID-19.

A continuidade de estudos sobre fármacos já utilizados na clínica permite descobertas como essas, de outros mecanismos de ação diferentes dos já comprovados e que podem ser testados para outras patologias e, quem sabe, redirecionados a elas (ASHBURN; THOR, 2004). Devido à urgência de um tratamento anti-Covid, houve a busca por alvos farmacológicos que pudessem neutralizar ou não permitir a entrada do vírus na célula do hospedeiro (SINGH et al., 2020b). Esses estudos de pesquisa básica podem parecer muito distantes da clínica, porém são eles que abrem os caminhos para as descobertas.

O papel do farmacêutico está na busca pelo conhecimento científico de acordo com princípios éticos para melhorar a saúde pública. Durante a pandemia, o profissional farmacêutico deve orientar a população sobre prevenção e sintomas, além de poder usar do seu conhecimento científico no combate às notícias falsas e desinformação. Desse modo, o farmacêutico pode minimizar os danos da pandemia por se tornar uma ponte entre a população e o conhecimento científico.

## **6 CONCLUSÃO**

O redirecionamento de fármacos garante a rapidez, segurança e menor custo para o tratamento de doenças emergentes como a COVID. Nesse momento, o redirecionamento de medicamentos com base em drogas já existentes surge como uma estratégia em potencial para combater o vírus em menor tempo (ASHBURN; THOR, 2004). Os quatro trabalhos elencados nesse estudo testaram o uso de antidepressivos em pacientes com COVID-19 avaliando alguns desfechos da doença. Os autores desses trabalhos observaram melhora no escore clínico, menor risco de intubação e de morte de pacientes com COVID-19 tratados com antidepressivos. Porém, a grande variabilidade nas metodologias e protocolos experimentais utilizados nesses 4 estudos não nos permite concluir que há eficácia dos antidepressivos como adjuvante no tratamento da COVID-19. No entanto, nosso estudo demonstrou que a investigação sobre o uso de antidepressivos para o tratamento da COVID-19 está apenas no início e reforça a necessidade de que mais estudos sejam realizados para testar essa hipótese.

## **PERSPECTIVAS**

Os resultados observados no presente trabalho apontam para a necessidade de explorar os possíveis mecanismos de ação dos antidepressivos para que possam ser testados e direcionados para o tratamento de doenças que acometem diferentes sistemas, como o sistema cardiovascular, que é o sistema de interesse do nosso grupo de pesquisa.

## REFERÊNCIAS

ABBOTT. **Healthcare Provider Instructions for Use For Use Under an Emergency Use Authorization (EUA) Only For use with nasal swab specimens For in vitro Diagnostic Use Only For Prescription Home Use Abbott BinaxNOW COVID-19 Ag Card Home Test Instruction Manual Manuals+-User Manuals Simplified.** [s.l: s.n.].

ASHBURN, T. T.; THOR, K. B. **Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs***Nature Reviews Drug Discovery*Nature Publishing Group, , 2004.

BAÚ-CARNEIRO, J. L. et al. Sertraline repositioning: an overview of its potential use as a chemotherapeutic agent after four decades of tumor reversal studies. **Translational Oncology**, v. 16, p. 101303, fev. 2022.

BAUER, L. et al. Fluoxetine Inhibits Enterovirus Replication by Targeting the Viral 2C Protein in a Stereospecific Manner. **ACS Infectious Diseases**, v. 5, n. 9, p. 1609–1623, 13 set. 2019.

BERGERON, R.; DEBONNEL, G.; DE MONTIGNY, C. **Modification of the N-methyl-D-aspartate response by antidepressant o-receptor ligands***European Journal of Pharmacology*. [s.l: s.n.].

BRYANT, A. et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. **American Journal of Therapeutics**, v. 28, p. 434–460, 2021.

BYMASTER, F. P.; MCNAMARA, R. K.; TRAN, P. V. **New approaches to developing antidepressants by enhancing monoaminergic neurotransmission 532.** [s.l: s.n.].

CALY, L. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, 1 jun. 2020.

CARAYON, P. et al. The sigma ligand SR 31747 prevents the development of acute graft-versus-host disease in mice by blocking IFN-gamma and GM-CSF mRNA expression. **International journal of immunopharmacology**, v. 17, n. 9, p. 753–761, 1995.

CARPINTEIRO, A. et al. Pharmacological Inhibition of Acid Sphingomyelinase Prevents Uptake of SARS-CoV-2 by Epithelial Cells. **Cell Reports Medicine**, v. 1, n. 8, 17 nov. 2020.

CDC. **Implementation of Mitigation Strategies for Communities with Local COVID-19 Transmission**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/community-mitigation.html>>.

CORMAN, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, 23 jan. 2020.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses** *Nature Reviews Microbiology* Nature Publishing Group, , 1 mar. 2019.

DECHAUMES, A. et al. Fluoxetine can inhibit SARS-CoV-2 in vitro. **Microorganisms**, v. 9, n. 2, p. 1–10, 1 fev. 2021a.

DECHAUMES, A. et al. Fluoxetine can inhibit SARS-CoV-2 in vitro. **Microorganisms**, v. 9, n. 2, p. 1–10, 1 fev. 2021b.

DIAZ, J. et al. 5-Hydroxytryptamine lowers blood pressure in normotensive and hypertensive rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 325, n. 3, p. 1031–1038, jun. 2008a.

DIAZ, J. et al. 5-Hydroxytryptamine lowers blood pressure in normotensive and hypertensive rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 325, n. 3, p. 1031–1038, jun. 2008b.

DIMOULA, A. et al. Off-Target Effects of Antidepressants on Vascular Function and Structure. **Biomedicine**, v. 10, n. 1, p. 56, 28 dez. 2021.

DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. **An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time** *The Lancet Infectious Diseases* Lancet Publishing Group, , 1 maio 2020.

FDA. **Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine | FDA**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>>. Acesso em: 5 jan. 2022.

FEI, L. et al. Can SSRI/SNRI antidepressants decrease the “cytokine storm” in the course of COVID-19 pneumonia? **Panminerva medica**, jul. 2021.

GULBINS, E. et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. **Nature Medicine**, v. 19, n. 7, p. 934–938, jul. 2013.

HASHIMOTO, K. **Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor** *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 mar. 2021.

HOERTEL, N. et al. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 9, p. 5199–5212, 1 set. 2021a.

HOERTEL, N. et al. Association Between FIAsMAs and Reduced Risk of Intubation or Death in Individuals Hospitalized for Severe COVID-19: An Observational Multicenter Study. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 110, n. 6, p. 1498–1511, 1 dez. 2021b.

JARONCZYK, M.; WALORY, J. Novel Molecular Targets of Antidepressants. **Molecules**, v. 27, n. 2, p. 533, 14 jan. 2022.

JIN, S. et al. Lysosomal targeting and trafficking of acid sphingomyelinase to lipid raft platforms in coronary endothelial cells. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 28, n. 11, p. 2056–2062, nov. 2008.

KNOLL, M. D.; WONODI, C. **Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy** **The Lancet** Lancet Publishing Group, , 9 jan. 2021.

KOLESNICK, R. N.; GOÑI, F. M.; ALONSO, A. Compartmentalization of Ceramide Signaling: Physical Foundations and Biological Effects. **Journal of Cellular Physiology**, v. 184, n. 3, p. 285–300, 2000.

KOWALSKA, M. et al. **Paroxetine—overview of the molecular mechanisms of action** **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 2 fev. 2021.

LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 215–220, 14 maio 2020.

LENZE, E. J. et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients with Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 22, p. 2292–2300, 8 dez. 2020a.

LENZE, E. J. et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients with Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 22, p. 2292–2300, 8 dez. 2020b.

LI, X. et al. **Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19** **Journal of Pharmaceutical Analysis** Xi'an Jiaotong University, , 1 abr. 2020.

LINDER, A. E. et al. Serotonin receptors in rat jugular vein: Presence and involvement in the contraction. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 334, n. 1, p. 116–123, jul. 2010.

LIU, D. et al. Anti-inflammatory effects of fluoxetine in lipopolysaccharide(LPS)-stimulated microglial cells. **Neuropharmacology**, v. 61, n. 4, p. 592–599, set. 2011.

MARIO, L. et al. Hypothesis of COVID-19 therapy with sildenafil. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 11, n. 1, 1 jan. 2020.

MEDIGESHI, G. R. et al. N-Desmethylozapine, Fluoxetine, and Salmeterol Inhibit Postentry Stages of the Dengue Virus Life Cycle. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 11, p. 6709–6718, 1 nov. 2016.

PARRILLO, J. E. Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock. 1993.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 31 dez. 2020.

PORTA; MIQUEL. **A Dictionary of Epidemiology**. [s.l: s.n.].

QIU, Q. et al. Toll-like receptor-mediated IRE1 $\alpha$  activation as a therapeutic target for inflammatory arthritis. **The EMBO Journal**, v. 32, n. 18, p. 2477, 11 set. 2013.

REIS, G. et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. **The Lancet Global Health**, v. 10, n. 1, p. e42–e51, jan. 2022.

RENAUD, R. C.; XUEREB, H. **Erectile-dysfunction therapies. Market indicators** **Nature Reviews Drug Discovery**, 2002.

ROGERS, J. P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 611–627, 1 jul. 2020.

ROSEN, D. A. et al. Modulation of the Sigma-1 Receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. **Sci Transl Med**, v. 11, n. 478, 2019a.

ROSEN, D. A. et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. **Science Translational Medicine**, v. 11, n. 478, 6 fev. 2019b.

ROSENBERG, E. S. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. **JAMA**, v. 323, n. 24, p. 2493–2502, 23 jun. 2020.

SEFTEL, D.; BOULWARE, D. R. **Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19** **Open Forum Infectious Diseases** Oxford University Press, , 1 fev. 2021.

SINGH, T. U. et al. **Drug repurposing approach to fight COVID-19** **Pharmacological Reports** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2020a.

SINGH, T. U. et al. **Drug repurposing approach to fight COVID-19***Pharmacological Reports*Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2020b.

TISONCIK, J. R. et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 76, n. 1, p. 16–32, mar. 2012.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. **The COVID-19 epidemic***Tropical Medicine and International Health*Blackwell Publishing Ltd, , 1 mar. 2020.

WONG, D. T. et al. **A SELECTIVE INHIBITOR OF SEROTONIN UPTAKE : LILLY 110140, 3-(p-TRIFLUOROMETHYLPHENOXY)-N-METHYL-3-PHENYLPROPYLAMINE***Lifs Sci~acas*. [s.l: s.n.].

YANG, Q. et al. **Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement***European Journal of Radiology*Elsevier Ireland Ltd, , 1 jun. 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020a.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020b.

ZHU, L. X. et al. IL-10 mediates sigma 1 receptor-dependent suppression of antitumor immunity. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 170, n. 7, p. 3585–3591, 1 abr. 2003.

ZIMNIAK, M. et al. The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2. 2020.

ZU, Z. Y. et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China***Radiology*Radiological Society of North America Inc., , 1 ago. 2020.