

## Avaliação do efeito anti-inflamatório do antidepressivo fluvoxamina – Revisão sistemática

*Fluvoxamine's anti-inflammatory effect: a systematic review*

Ramalho A.<sup>1</sup>, Cruz A.<sup>1</sup>, Santos M.<sup>1,2</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

A fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina utilizado principalmente no tratamento da depressão e ansiedade. Evidências da literatura apontaram para que o tratamento com fluvoxamina em doentes infetados com SARS-CoV-2, melhore os sintomas da COVID-19. Assim, torna-se relevante explorar o mecanismo anti-inflamatório da fluvoxamina. O objetivo deste trabalho centrou-se em rever as evidências científicas de estudos *in vitro* e *in vivo*, centrados na compreensão do efeito anti-inflamatório da fluvoxamina. Este trabalho consistiu numa revisão sistemática conduzida na base de dados Pubmed, e incluiu estudos que avaliassem o efeito ou moléculas inflamatórias, e que abordassem a fluvoxamina. As evidências sugerem que a fluvoxamina reduz significativamente a produção das interleucinas IL-6, IL-1, NO, IFN- $\gamma$ , COX-2, TNF- $\alpha$  e o cortisol, e aumenta a produção de IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  e melatonina. Foi ainda verificado que fluvoxamina é um agonista do recetor sigma-1, através do qual controla a inflamação. Em conclusão, os dados sugerem que a fluvoxamina é dotada de propriedades anti-inflamatórias por múltiplos mecanismos de ação. Será importante realizar-se estudos adicionais que explorem a atividade anti-inflamatória da fluvoxamina, avaliando mediadores inflamatórios, designadamente, a COX-2, LOX e TNF- $\alpha$ .

**Palavras-chave:** fluvoxamina, anti-inflamatório, depressão, citocinas, recetor sigma-1.

### ABSTRACT

Fluvoxamine is a selective serotonin reuptake inhibitor used primarily in the treatment of depression and anxiety. Evidence from the literature suggests that treatment with fluvoxamine in patients infected with SARS-CoV-2, improves the symptoms of COVID-19. Thus, it becomes relevant to explore the anti-inflammatory mechanism of fluvoxamine. The aim of this work focused on reviewing the scientific evidence from *in vitro* and *in vivo* studies focused on understanding the anti-inflammatory effect of fluvoxamine. This work consisted of a systematic review conducted in the Pubmed database, and included studies that evaluated the effect or inflammatory molecules, and that addressed fluvoxamine. The evidence suggests that fluvoxamine significantly reduces the production of the interleukins IL-6, IL-1, NO, IFN- $\gamma$ , COX-2, TNF- $\alpha$  and cortisol, and increases the production of IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  and melatonin. It was also found that fluvoxamine is an agonist of the sigma-1 receptor, through which it controls inflammation. In conclusion, the data suggest that fluvoxamine is endowed with anti-inflammatory properties through multiple mechanisms of action. It will be important to conduct further studies exploring the anti-inflammatory activity of fluvoxamine by evaluating inflammatory mediators, namely COX-2, LOX and TNF- $\alpha$ .

**Keywords:** fluvoxamine, anti-inflammatory, depression, cytokines, sigma-1 receptor.

<sup>1</sup> CISA | ESS, Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072, Porto, Portugal.

<sup>2</sup> CI-IPOP, Centro de Investigação do Instituto Português de Oncologia do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida 865, 4200-072, Porto, Portugal.

**Autor para correspondência:** Marlene Santos, mes@ess.ipp.pt. Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072, Porto, Portugal.

Submetido/Submitted: 01 agosto de 2022 | Aceite/Accepted: 12 setembro de 2022

## INTRODUÇÃO

Existem diferentes tipos de perturbações depressivas: a depressão major, que é manifestada por sintomas que interferem na capacidade de trabalhar, dormir, comer e de desfrutar de atividades e podem ocorrer uma, duas ou várias vezes na vida; a distímia, um tipo de depressão menos grave que não é incapacitante mas afeta o humor da pessoa; a perturbação bipolar ou maníaco-depressivo, onde as mudanças de humor são dramáticas e rápidas, e oscilam entre a depressão e a mania<sup>1</sup>.

A depressão ou perturbação depressiva major é uma doença psiquiátrica que pode manifestar-se através do humor depressivo e a anedonia. Para o diagnóstico da depressão major têm que estar presentes cinco ou mais sintomas dos seguintes: humor depressivo, anedonia ou (diminuição acentuada do interesse ou prazer em atividades do quotidiano), ganho ou perda ponderal (> 5%) ou diminuição ou aumento do apetite, insónia ou hipersónia, agitação ou atraso psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa, capacidade diminuída de pensar, concentrar-se ou indecisão, e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio. Estes sintomas devem estar presentes quase todos os dias, durante o mesmo período de 2 semanas, e um deles deve ser humor deprimido ou perda de interesse ou prazer<sup>2,3</sup>. Em 2008, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a depressão major como a terceira maior causa de morbilidade em todo o mundo e projetou que a doença ocuparia o primeiro lugar em 2030<sup>4</sup>. Esta doença apresenta uma prevalência de 16% ao longo da vida com uma relação feminino-mas-

culino de cerca de 5:25 e afeta mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>6</sup>, incluindo tanto adultos como crianças. É frequentemente acompanhada de outras doenças crónicas, nomeadamente cancro, doenças cardiovasculares, neurológicas e inflamatórias<sup>7</sup>.

### *Causas da depressão*

As causas da depressão ainda não são exatamente claras, no entanto acredita-se que há vários fatores que desempenham um papel, onde se incluem fatores genéticos e epigenéticos<sup>5</sup>. A epigenética refere-se a processos que afetam a expressão genética e a tradução, que não envolvem alterações na sequência de DNA, e incluem metilação de DNA (DNAm) e microRNAs (miRNAs), bem como modificações histonas<sup>8</sup>. Foi proposto que mecanismos epigenéticos poderiam mediar o aumento do risco de depressão após a exposição a eventos adversos da vida, e fornecer um quadro mecanicista, no qual fatores genéticos e ambientais podem ser integrados.

Para além disso, podem-se destacar os fatores ambientais, sociais, pessoais e biológicos que, por sua vez, incluem eventos como stress, traumas e dificuldades na infância. O stress pode ser negativo, como a perda de alguém próximo, perda de emprego ou divórcio, e pode ser positivo, como o planeamento de um casamento ou mudança de casa. Tanto o stress negativo como o stress positivo demonstraram ter a capacidade de estar na base do desenvolvimento de depressão<sup>1</sup>. As dificuldades mais comuns na infância incluem abuso sexual, emocional ou físico, educação disfuncional e separação ou morte dos pais. As crianças que vivenciaram algum

deste tipo de eventos demonstraram ter maior probabilidade em desenvolver depressão<sup>9</sup>. A poluição sonora e elétrica também poderão estar relacionadas com esta doença<sup>1</sup>.

#### *Teorias envolvidas no desenvolvimento de depressão*

A depressão geralmente tem sido explicada pela teoria monoaminérgica, tanto para a sua fisiopatologia como para a ação de alguns tratamentos farmacológicos, estando na base do mecanismo de ação dos diferentes agentes antidepressivos<sup>11</sup>. Esta teoria propõe que a depressão resulte de uma diminuição da disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, nomeadamente a serotonina, melatonina, noradrenalina (NA) e dopamina (DA). Tal proposição é baseada no mecanismo de ação dos antidepressivos, principalmente, pelo aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, seja pela inibição (seletiva ou não) das suas recaptações, seja pela inibição da enzima responsável pelas suas degradações (inibidores da monoaminoxidase)<sup>10</sup>. No entanto, vários estudos fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos têm sido desenvolvidos no sentido de compreender os mecanismos moleculares envolvidos na depressão<sup>12</sup>. Estudos realizados ao longo dos últimos 20 anos mostraram que o aumento da inflamação e hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) pode explicar a depressão grave<sup>13</sup>. Esta teoria mostrou ser influenciada pelo stress resultando na diminuição da taxa de proliferação de células progenitoras neurais, diminuição da sobrevivência de neuroblastos e de neurónios imaturos, e diminuição do crescimento e desenvolvi-

mento de novos neurónios<sup>14</sup> e, também, resultando na diminuição da função de recetores de glicocorticóides mediados pelo eixo HPA com conseqüente aumento na produção e secreção de hormona libertadora de corticotrofina em várias regiões cerebrais possivelmente envolvidas na etiologia da depressão<sup>15</sup>. Para além disso, é relatado que a alteração da via da quinurenina, favorecendo o seu componente excitotóxico e a desregulação do eixo HPA, apresenta o efeito comum de aumentar os níveis de glutamato extracelular e a neurotransmissão de glutamato, que podem influenciar a neurogênese hipocampal<sup>16</sup>. Outros estudos permitiram a formulação de mais teorias, onde se pode destacar a teoria neuroinflamatória e a neurogênese. A neuroinflamação corresponde à resposta imune inata do sistema nervoso a uma lesão, infeção ou doença neurodegenerativa caracterizada pela ativação de células gliais residentes, incluindo microglia e astrócitos, pela libertação de citocinas e quimiocinas e pela ativação e migração de leucócitos<sup>17</sup>.

Cada vez mais, há evidências que sugerem que as citocinas inflamatórias podem ser um fator central, podendo afetar múltiplas vias neuronais e com um efeito aditivo no desenvolvimento da depressão<sup>18</sup>. Desta forma, níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, como interleucina (IL)-6, IL-12, IL-18 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) foram encontrados em pacientes com perturbação depressiva major<sup>19</sup>. A IL-6 é uma citocina multifuncional produzida por macrófagos e monócitos, bem como por astrócitos, microglia e neurónios<sup>20</sup>. A IL-12 é produzida pela microglia em resposta a citocinas e LPS, sendo regu-

lador de respostas imunes<sup>21</sup>. A IL-18 é expressa no sistema nervoso central (SNC), onde regula a homeostase e o comportamento<sup>22</sup>. O TNF- $\alpha$  é o principal regulador do sistema imunológico, mediando a passagem de células imunológicas periféricas para o cérebro<sup>21</sup>. O tratamento com antidepressivos foi igualmente associado à inibição de citocinas pró-inflamatórias e à estimulação de citocinas anti-inflamatórias<sup>23</sup>.

#### *Tratamento da depressão*

Entre os tratamentos da depressão incluem-se os tratamentos farmacológicos, como os antidepressivos, entre os quais os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (ISRNSs) são os mais comumente usados, e tratamentos não farmacológicos, onde se destaca a terapia eletroconvulsiva, privação do sono, estimulação magnética transcraniana profunda e a fototerapia<sup>24</sup>. Além disso, são reconhecidas as propriedades positivas atribuídas à psicoterapia e terapia cognitiva comportamental. Evidências sugerem que a terapêutica combinada possa beneficiar os pacientes com depressão particularmente aquele com depressão severa, enquanto um paciente com depressão não severa pode beneficiar de abordagens não farmacológicas<sup>5</sup>.

Quando um paciente não responde ao antidepressivo de primeira escolha, existem três estratégias: aumentar a dose do antidepressivo, mudar para outro antidepressivo ou combinar vários medicamentos. O tratamento da doença depressiva não termina com o tratamento dos episódios agudos, devendo ser encarado como um tratamento contínuo<sup>5</sup>.

#### **Fluvoxamina**

Diversos estudos têm demonstrado o efeito anti-inflamatório de vários fármacos antidepressivos<sup>25</sup>. No entanto, os mecanismos envolvidos neste efeito ainda não foram totalmente elucidados, bem como a sua eventual relação com a depressão. Desta forma, parece ser relevante analisar o efeito anti-inflamatório da fluvoxamina, um fármaco antidepressivo do tipo ISRS que também é usado no tratamento de perturbações depressivas, ansiedade e vários tipos de dor crónica<sup>26</sup>. Estudos demonstraram que, quando comparada com outros antidepressivos, a fluvoxamina tem efeitos benéficos no sono em pacientes deprimidos, menor impacto no peso corporal, bom perfil de segurança em pacientes com doenças cardiovasculares e idosos, e perfil relativamente bom em termos de eventos adversos<sup>27</sup>.

Adicionalmente, um recente estudo indica que a fluvoxamina apresentou propriedades anti-inflamatórias mediadas através da sua interação com o recetor sigma-1 (S1R), agindo de forma protetora contra a resposta inflamatória mediada por citocinas (hipercitocinemia). O mesmo estudo também evidenciou que a fluvoxamina reduziu significativamente a produção de IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-12 e IL-8, induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em sangue humano<sup>28</sup>. Como este estudo, há outros que igualmente colocam a hipótese de que antidepressivos, como a fluvoxamina, poderão ter uma componente anti-inflamatória na sua ação. De facto, a depressão demonstrou, em diversos estudos, ser mediada por citocinas pró-inflamatórias, provocando o seu aumento, nomeadamente o TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1<sup>29</sup>. Por outro lado foi

ainda demonstrado um maior risco de desenvolvimento de depressão em indivíduos portadores de alelos de risco em polimorfismos genéticos de genes que codificam para moléculas pró-inflamatórias<sup>30</sup>.

No processo inflamatório, leucócitos, como os neutrófilos e macrófagos, migram para o local da inflamação e secretam vários mediadores pró-inflamatórios cruciais no desenvolvimento de inflamação aguda<sup>29</sup>. Alguns desses mediadores são o TNF- $\alpha$ , IL-6, ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS). A COX-2 que, por sua vez, é ativada pelo LPS, é responsável por elevar os níveis de prostaglandina E2 (PGE2) e o iNOS produz óxido nítrico (NO) que resulta em condições patofisiológicas<sup>31</sup>. Estudos comprovaram que os antidepressivos são capazes de diminuir a migração de leucócitos para o local de inflamação<sup>32</sup>. Para além disso, durante a depressão, os macrófagos são ativados e libertam as citocinas pró-inflamatórias que são responsáveis por ativar a COX e iNOS e aumentar o processo inflamatório<sup>33</sup>. Estudos relativamente à atividade anti-inflamatória dos ISRS, nomeadamente a fluvoxamina, são escassos<sup>31</sup>.

### **Relação entre fluvoxamina, depressão e Sars-CoV-2**

O recente surto do Coronavírus Sars-CoV-2 demonstrou ter um impacto muito significativo no desenvolvimento de perturbações mentais, entre os quais um aumento da depressão<sup>34</sup>. Por outro lado, num estudo realizado em ratinhos knockout para S1R, verificou-se que estes animais morreram por inflamação sistémica, enquanto nos animais trata-

dos com fluvoxamina, verificou-se uma proteção contra a deterioração e morte<sup>35</sup>. Além disso, outro estudo demonstrou que a diminuição dos níveis de S1R em células em cultura, reduziu as taxas de infeção por Sars-CoV-236. A fluvoxamina também bloqueia a ativação das plaquetas, componentes do sangue importantes para a coagulação. Esta atividade antiagregante plaquetária, juntamente com os dados anteriores, podem explicar o motivo pelo qual a fluvoxamina pode reprimir a atividade imunológica exacerbada e prevenir coágulos sanguíneos, sintomas comuns em doentes com Covid-19.

### **OBJETIVOS**

O principal objetivo deste trabalho consistiu em rever as evidências científicas relativas ao efeito anti-inflamatório do antidepressivo fluvoxamina.

No sentido de atingir este objetivo, dividiu-se o trabalho nos seguintes objetivos específicos:

- a) Identificar as moléculas inflamatórias que são alteradas pela fluvoxamina em culturas de células, modelos animais e ensaios clínicos;
- b) Verificar se a atividade da fluvoxamina é dependente de S1R.

### **MÉTODOS**

O presente estudo consistiu numa revisão sistemática de literatura de carácter descritivo e bibliográfico, recorrendo-se a métodos explícitos e reproduzíveis para pesquisar sistematicamente, avaliar criticamente e sintetizar um assunto específico<sup>37</sup>. Seguiram-se as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>38</sup>.

### Questão de investigação

Para responder à seguinte questão de investigação “Será que a fluvoxamina tem efeito anti-inflamatório”, identificaram-se as seguintes palavras-chave, através da metodologia PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Identificação das palavras-chave da pesquisa através do acrónimo PICO

Acrónimo	Palavra-chave
P (população)	Não aplicável
I (intervenção)	Fluvoxamina
C (comparador)	Não aplicável
O (outcome ou desfecho)	Anti-inflamatório

### Crítérios de elegibilidade

Para a realização desta revisão, selecionaram-se estudos através de critérios de elegibilidade onde se incluem: artigos que recorrem à fluvoxamina e avaliaram efeito anti-inflamatório, incluindo estudos clínicos (aleatorizados, estudos de coorte prospetivos, estudos observacionais prospetivos, e estudos retrospectivos), estudos em animais, e em linhas celulares. Excluíram-se artigos de meta-análise e de revisão como critérios de exclusão (Tabela 2).

Tabela 2. Critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos

Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
Artigos que recorrem à fluvoxamina	Artigos de meta-análise
Artigos que avaliam efeito anti-inflamatório	Artigos de revisão
Estudos em animais, humanos e linhas celulares	

### Fontes de informação e estratégia de pesquisa

A pesquisa para a revisão de literatura realizou-se através do motor Pubmed®, utilizando a seguinte equação de pesquisa: (“fluvoxamin”[All Fields] OR “fluvoxamine”[MeSH Terms] OR “fluvoxamine”[All Fields] OR (“fluvoxamine”[MeSH Terms] OR “fluvoxamine”[All Fields] AND “maleate”[All Fields]) OR “fluvoxamine maleate”[All Fields])) AND (((“inflammatories”[All Fields] OR “inflammatory”[All Fields]) AND (“response”[All Fields] OR “responses”[All Fields] OR “responsive”[All Fields] OR “responsiveness”[All Fields] OR “responsiveness”[All Fields] OR “responsives”[All Fields] OR “responsivities”[All Fields] OR “responsivity”[All Fields])) OR (“inflammatories”[All Fields] OR “inflammatory”[All Fields]) OR (“inflammation”[MeSH Terms] OR “inflammation”[All Fields] OR “inflammations”[All Fields] OR “inflammation s”[All Fields]) OR (“anti inflammatory agents”[Pharmacological Action] OR “anti inflammatory agents”[MeSH Terms] OR (“anti inflammatory”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti inflammatory agents”[All Fields] OR (“anti”[All Fields] AND “inflammatory”[All Fields]) OR “anti inflammatory”[All Fields]) OR (“cytokin”[All Fields] OR “cytokine s”[All Fields] OR “cytokines”[MeSH Terms] OR “cytokines”[All Fields] OR “cytokine”[All Fields] OR “cytokinic”[All Fields] OR “cytokins”[All Fields]) OR (“immunity”[MeSH Terms] OR “immunity”[All Fields] OR (“immune”[All Fields] AND “response”[All Fields]) OR “immune response”[All Fields]) OR (“interleukine”[All Fields] OR “interleukines”[All Fields] OR “interleukins”[MeSH Terms] OR “interleukins”[All Fields] OR “interleukin”[All Fields]) OR (“interleukine”[All Fields] OR “interleukines”[All Fields] OR “interleukins”[MeSH Terms] OR “interleukins”[All Fields] OR “interleukin”[All Fields]) OR (“IL”[All Fields] OR (“sigma 1 receptor”[Supplementary Concept] OR “sigma 1 receptor”[All Fields] OR “sigma 1 receptor”[All Fields]))).

Não houve restrições para o modelo de avaliação e para o ano de publicação. No entanto, houve restrição relativa língua de redação dos artigos, e apenas estudos escritos em inglês ou em português

foram incluídos. A pesquisa foi atualizada até 26 de junho de 2022. Dois investigadores examinaram independentemente os estudos e os dados extraídos.

#### Processo de recolha de dados

Um autor (AL) avaliou todos os estudos identificados pela base de dados através do título e resumo com potencialidade de inclusão. Posteriormente, numa segunda fase, o texto completo dos estudos pré-selecionados da primeira fase foi analisado por dois autores (AL e MS) de modo independente, procurando a elegibilidade de inclusão na revisão sistemática. As não concordâncias foram resolvidas por um terceiro autor (AC). Após a seleção dos estudos, procedeu-se à extração dos dados dos mesmos. Para cada um dos estudos a incluir nesta revisão, extraíram-se as seguintes informações: primeiro autor, ano do artigo, tipo de estudo e modelo utilizado, tamanho da amostra, fármaco usado e respetiva dose, a duração da intervenção, a condição clínica, moléculas inflamatórias avaliadas, os resultados e outras observações.

## RESULTADOS

### Seleção dos estudos

Como suporte ao processo de seleção dos estudos, recorreu-se ao diagrama de fluxo PRISMA. Foram identificados 247 registos, dos quais 50 registos foram excluídos por serem artigos de revisão e/ou meta-análise, 45 registos foram ex-

cluídos por não estudarem a fluvoxamina e 121 registos foram excluídos por não avaliarem o efeito anti-inflamatório. Desta forma, 31 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na presente revisão. Os detalhes do processo de seleção estão ilustrados na Figura 1.

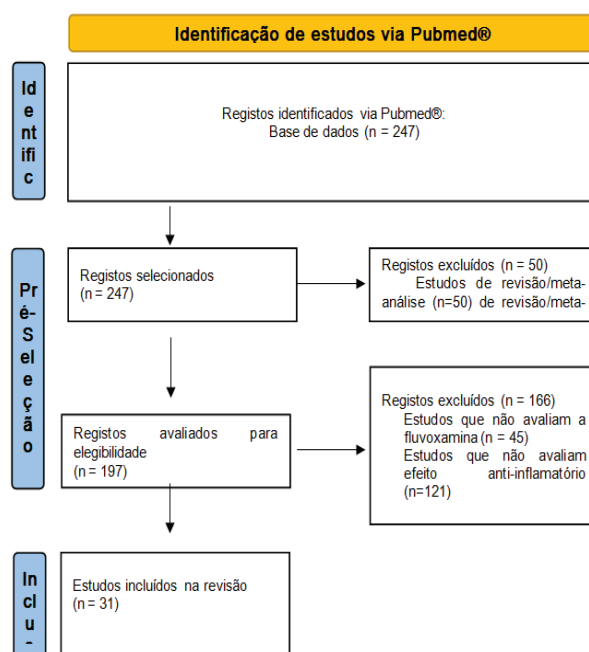


Figura 1. Processo de pesquisa, seleção e inclusão dos estudos, através do diagrama de fluxo PRISMA.

### Principais características dos estudos incluídos

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas nas Tabelas 3-5. Dos 31 estudos selecionados, 12 estudos foram realizados em humanos, 9 estudos foram realizados em animais e 10 estudos foram realizados em linhas celulares.

Tabela 3. Principais características dos estudos incluídos realizados em humanos

Referência	Tipo de estudo/Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco/Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[39]	Ensaio clínico/humanos	30	Fluvoxamina/variável	8 semanas	Depressão	IL-6	Foi observada uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos de IL-6 e o HAMD17 em pacientes tratados com fluvoxamina	O efeito da fluvoxamina na IL-6 está parcialmente associado à sua eficácia clínica para depressão
[40]	Ensaio clínico/humanos	43	Sertralina/ 50–100 mg Citalopram/ 20–40 mg Fluoxetina/ 20–40 mg Fluvoxamina/ 100–200 mg Paroxetina/ 20 mg	6 semanas	Depressão	TNF- $\alpha$	O tratamento com antidepressivos foi acompanhado por diminuições significativas dos níveis de TNF- $\alpha$	Verificou-se ainda uma redução dos níveis de PCR e da contagem de leucócitos
[41]	Ensaio clínico/humanos	16	Fluvoxamina/150 mg	3 semanas	Depressão	Níveis de melatonina	A administração de fluvoxamina levou a um aumento significativo do nível plasmático de melatonina	Após as 3 semanas de tratamento, a estimulação da melatonina foi atenuada pela fluvoxamina.
[42]	Ensaio clínico/humanos	81	Impramina/ 100 mg e, após 1 semana, 150 mg Fluvoxamina/ 200 mg e, após 2 semanas, 250 mg	6 semanas	Depressão	Níveis de cortisol	Indivíduos deprimidos apresentaram um aumento na atividade central da serotonina e, conseqüente, aumento da atividade pituitária-adrenal.	



Tabela 3. Principais características dos estudos incluídos realizados em humanos (cont.)

Referência	Tipo de estudo/Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[43]	Ensaio clínico/humanos	38	Amitriptilina/150 mg Fluvoxamina/200 mg	42 dias	Depressão	Níveis séricos de cortisol, corticotrofina	Os resultados não demonstraram qualquer efeito da terapia antidepressiva na anormalidade do ritmo circadiano do cortisol.	
[44]	Ensaio clínico/humanos	60	Fluvoxamina/150 mg Ritanserina/20 mg	8 semanas	Síndrome do pânico	Concentração plasmática de $\beta$ -endorfina; Níveis de cortisol e melatonina	Após o tratamento com fluvoxamina, a concentração plasmática de melatonina aumentou significativamente.	O tratamento com fluvoxamina resultou numa redução no número de ataques de pânico.
[45]	Ensaio clínico/humanos	16	Fluvoxamina/50 mg e foi aumentando até 300 mg	8 semanas	Síndrome do pânico	Níveis de 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG) e cortisol	Níveis de MHPG e cortisol semelhantes nos doentes tratados com placebo e fluvoxamina antes e depois do tratamento.	Os pacientes tratados com fluvoxamina sofreram uma redução significativa na ansiedade.
[46]	Ensaio clínico/humanos	6	Fluvoxamina/150 mg	2 dias	Depressão	Níveis de melatonina	O declínio da secreção de melatonina é retardado após a administração de uma dose única de fluvoxamina.	Propriedades desconhecidas da fluvoxamina que afetam os mecanismos noradrenérgicos estão envolvidas no aumento da melatonina.

Tabela 3. Principais características dos estudos incluídos realizados em humanos (cont.)

Referência	Tipo de estudo/Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[47]	Ensaio clínico/humanos	24	Fluvoxamina/150-200 mg	8 semanas	Depressão	Atividade NK, Atividade MAO	A atividade NK pode ser regulada através da atividade do sistema serotoninérgico do SNC.	79% dos pacientes apresentaram melhora clínica significativa na terceira semana de tratamento.
[48]	Ensaio clínico/humanos	23	Clozapina Fluvoxamina/variável	6 semanas	n.d	TNF- $\alpha$ , sTNFR-p55, sTNFR-p75; sIL-2r	A coadministração de fluvoxamina atenuou e retardou o aumento induzido pela clozapina nos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ ;	
[49]	Ensaio clínico/Humanos (mulheres)	30	Fluvoxamina/150 mg	12 semanas	Transtorno de personalidade <i>borderline</i> (TPB)	Níveis de cortisol e de hormona adrenocorticotrófica (ACTH)	O tratamento com fluvoxamina foi associado a uma redução significativa e robusta de ACTH e do cortisol.	O tratamento com fluvoxamina reduz a hiperresponsividade do eixo HPA.
[50]	Estudo de caso/humanos	1	Fluvoxamina/75 mg	n.d	Insónia primária crónica	Níveis de melatonina e cortisol	O tratamento com fluvoxamina provocou um aumento das concentrações de melatonina.	O enorme aumento das concentrações de melatonina após a aplicação da fluvoxamina pode ser entendido como uma interação que envolve o sistema citocromo P450.

## Ensaio em animais

Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais

Referência	Tipo de estudo/Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco/Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[35]	Ensaio em animais/Ratinho adulto C57BL/6J	Variável (10 a 13)	Fluvoxamina/20 mg/kg	1 dia	Septicemia	TNF- $\alpha$ , IL-6, S1R	Níveis de TNF- $\alpha$ e IL-6 estiveram aumentados em ratinhos S1R knockout com LPS, quando comparados com o controle.	Ação anti-inflamatória da fluvoxamina depende de S1R. Fluvoxamina pode-se ligar a S1R e atuar como agonista. A fluvoxamina diminuiu a produção de citocinas inflamatórias.
[51]	Ensaio em animais/Ratos macho Wistar-Harlan	72	Fluvoxamina/1 mg/kg BD1063/0.1 mg/kg	3 dias	Doença inflamatória intestinal	Glutathiona (GSH), 3-nitrotirosina (3-NT), peroxirredoxina 1 (PRDX1), PRDX2, PRDX4, PRDX6, S1R	A fluvoxamina aumentou significativamente os níveis de GSH e PRDX1 e causou uma redução significativa nos níveis 3-NT, cujos efeitos foram abolidos pela coadministração com BD1063 (antagonista de S1R).	A ativação de S1R na colite induzida por TNBS através da fluvoxamina pode ser uma estratégia terapêutica promissora, e o seu efeito protetor parece envolver o sistema da via antioxidante.
[52]	Ensaio em animais/Ratos macho Wistar-Harlan	109	Fluvoxamina/variável BD1063/variável	3 dias	Doença inflamatória intestinal	IL-6, ubiquitina C-terminal hidrolase ligase-1 (UCHL-1), óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), iNOS, S1R	A fluvoxamina aumentou a expressão de UCHL-1 e dos níveis de eNOS, e diminuiu os níveis de IL-6 e iNOS.	Evidência do potencial anti-inflamatório da fluvoxamina e S1R na colite experimental; Abordagem promissora para o desenvolvimento de novas opções de tratamento direcionadas a S1R contra a doença inflamatória intestinal.

Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais (cont.)

Referência	Tipo de estudo/ Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[53]	Ensaio em animais/ Ratos fêmea Wistar com 6 semanas e com peso entre 150–200 g	70	Fluvoxamina/0.5 e 1.0 mg/kg); NE-100/ 1.0 mg/kg	4 semanas	Lesão vascular induzida por hipertrofia	eNOS, p-Akt, S1R	O tratamento com fluvoxamina restaurou significativamente a sobrecarga de pressão induzida por fosforilação Akt e estimulou a expressão da proteína eNOS, bem como a fosforilação eNOS mediada por Akt.	O efeito vasculoprotetor da fluvoxamina foi anulado pela coadministração de um antagonista de S1R.
[54]	Ensaio em animais / Ratos macho Sprague-Dawley (SD)	40	Fluvoxamina/25 mg/kg	n.d	Depressão e Doença de Parkinson (DP)	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ e IL-10	Os níveis de mRNA de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ foram regulados negativamente enquanto os níveis de IL-10 e TGF- $\beta$ foram regulados positivamente em ratos tratados com fluvoxamina.	O tratamento precoce com fluvoxamina pode atenuar a inflamação em neurónios estriatais lesados, favorecendo a expressão de citocinas anti-inflamatórias e diminuindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias no cérebro.

Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais (cont.)

Referência	Tipo de estudo/Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco/Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[55]	Ensaio em animais / Ratos adultos Lewis	21	Fluvoxamina/50 mg/kg	17 dias	Esclerose múltipla	IL-4, interferon gama (IFN- $\gamma$ )	Ratos com encefalomielite autoimune experimental (EAE) tratados com fluvoxamina mostraram uma diminuição nos níveis séricos de IFN- $\gamma$ e um aumento de IL-4, citocinas pró e anti-inflamatórias, respectivamente, em comparação com ratos EAE não tratados.	Além da sua atividade antidepressiva, a fluvoxamina estimula a proliferação e diferenciação de células estaminais neurais particularmente em relação aos oligodendrócitos, produtores de mielina do SNC.
[56]	Ensaio em animais/ Ratinhos ddY machos de cinco semanas de idade	168	Fluvoxamina (30 mg/kg), Paroxetina (10 mg/kg), BD1047 (3 mg/kg) (+)-SKF-10,047 (5 mg/kg)	1 semana	Neurotransmissão dopaminérgica pré-frontal	Níveis de DA, serotonina, NA, S1R	Os aumentos induzidos pela fluvoxamina nos níveis extracelulares de DA, mas não de serotonina e NA, foram significativamente maiores em ratinhos castrados do que em ratinhos sham, e este efeito foi bloqueado por BD1047.	A fluvoxamina aumenta a neurotransmissão dopaminérgica pré-frontal através da inibição da recaptação de serotonina e ativação de S1R sob condições de deficiência de esteróides neuroativos circulantes.
[57]	Estudo comparativo/ Ratos Wistar machos	18	Fluvoxamina/1.25, 2.5, 5, e 10 mg/kg Reserpina/6 mg/kg Dexametasona/1 mg/kg	5 dias	Colite induzida por ácido acético	Mieloperoxidase	O tratamento com fluvoxamina atenuou a gravidade da colite induzida por ácido acético.	

Tabela 4. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais (cont.)

Referência	Tipo de estudo/ Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[58]	Ensaio em animais / Ratinhos machos adultos C57BL/6	6 em cada grupo experimental (n.d)	Fluvoxamina/10 nM	n.d	Depressão	Glutamato; Cálcio (Ca <sup>2+</sup> )	A fluvoxamina aumentou a libertação de glutamato no grupo de ratinhos com depressão, mas não teve efeito sobre a libertação de glutamato no grupo controlo.	A fluvoxamina pode ter um efeito seletivo e um mecanismo diferente com base na condição do animal.

### Ensaio em linhas celulares

Tabela 5. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais

Referência	Tipo de estudo/ Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[29]	Ensaio em linhas celulares/ Células monocíticas humanas (U937)	n.d	Fluvoxamina/10 <sup>-8</sup> M até 10 <sup>-6</sup> M	n.d	Depressão	Proteína COX-2	A expressão de COX-2 diminuiu significativamente pela fluvoxamina em macrófagos U937.	O efeito anti-inflamatório da fluvoxamina parece ser mediado pela regulação negativa de genes inflamatórios.
[59]	Ensaio randomizado controlado/ Células endoteliais aórticas humanas	155	Citalopram, Fluvoxamina, Fluoxetina/ 10 <sup>-7</sup> M até 10 <sup>-4</sup> M Setralina/ 50 mg	3 meses	Depressão	TNF- $\alpha$ , VCAM-1, ICAM-1	Os ISRSs diminuíram a expressão endotelial induzida por TNF- $\alpha$ de VCAM-1 em 10 <sup>-7</sup> M até 10 <sup>-4</sup> M. A expressão de ICAM-1 foi diminuída na presença de fluvoxamina	Todos os ISRSs inibiram a adesão estimulada por TNF- $\alpha$ a células U937.

Tabela 5. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais (cont.)

Referência	Tipo de estudo/Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[60]	Estudo comparativo/células PC12 (feocromocitoma de rato)	n.d	Fluvoxamina/ 0.01–10 $\mu\text{M}$ Dexametasona/1 $\mu\text{M}$	1 dia	Fator de crescimento do nervo (FCN)	p-Akt, S1R	A fluvoxamina melhorou a diminuição do nível de p-Akt induzido por FCN causado por dexametasona. Os efeitos da fluvoxamina na melhoria da inibição do crescimento de neuritos induzida por FCN por dexametasona podem ser atribuíveis à fosforilação de Akt e de S1R.	A concentração de fluvoxamina melhorou de forma dependente a inibição do crescimento de neuritos induzida por FCN por dexametasona.
[61]	Estudo comparativo/células PC12	n.d	Fluvoxamina/100–300 $\mu\text{M}$ Sertralina/ 10–300 $\mu\text{M}$ Paroxetina/ 30–500 $\mu\text{M}$	1 dia	FCN	S1R	O efeito intensificador da fluvoxamina no FCN foi bloqueado pelo antagonista de S1R, NE-100.	O crescimento de neuritos induzido pelo FCN foi aumentado pela fluvoxamina e inibido pela sertralina. Nenhum dos fármacos alterou o crescimento de neuritos na ausência de FCN.
[62]	Estudo comparativo/células PC12	n.d	Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Fluoxetina, Citalopram, Escitalopram, Duloxetina, Venlafaxina, Milnaciprano, Mirtazapina/ 1.0 e 10 $\mu\text{M}$	5 dias	FCN	S1R	A ativação da chaperona de S1R pode estar envolvida na ação de alguns ISRSs, como fluvoxamina, fluoxetina e escitalopram.	

Tabela 5. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais (cont.)

Referência	Tipo de estudo/ Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[63]	Estudo comparativo/ células de fibroblastos de camundongo (L929)	n.d	PB212, PB190, Fluvoxamina/1, 3, 10 e 30 $\mu\text{M}$	5 dias	Depressão	CAT	PB190 e PB212 (agonista e antagonista de potencial receptor, respectivamente) como fluvoxamina, diminuíram a atividade de CAT induzida por corticosterona de uma maneira dependente da concentração.	
[31]	Ensaio em linhas celulares/ Modelo <i>in vitro</i> de células endoteliais humanas estimuladas por LPS e macrófagos U937	30	Fluvoxamina/ $10^{-8}$ M até $10^{-6}$ M	n.d	n.d	VCAM <sub>1</sub> , ICAM <sub>1</sub> , COX <sub>2</sub> , e iNOS	A expressão de ICAM <sub>1</sub> , VCAM <sub>1</sub> , COX <sub>2</sub> e iNOS foi significativamente diminuída pela fluvoxamina em células endoteliais, macrófagos e em edema de pata induzido por carragenina de rato.	O efeito anti-inflamatório da fluvoxamina parece ser mediado pela regulação negativa de genes inflamatórios.
[30]	Estudo compatativo/ Linhas celulares de BV-2 microgliais murinas imortalizadas	n.d	Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, Venlafaxina, Norepinefrina, Serotonina, Propranolol/0.1, 1, 10 e 100 $\mu\text{M}$ SQ-22536 ou Rp-cAMPs/ (0.01, 0.1 e 1 $\mu\text{M}$ )	n.d	Depressão	TNF- $\alpha$ , NO	Os ISRSs inibiram potentemente a produção microglial de TNF- $\alpha$ e NO.	A sinalização do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) está envolvida na regulação da resposta anti-inflamatória. A eficácia terapêutica dos antidepressivos pode-se dever às suas propriedades anti-inflamatórias.



Tabela 5. Principais características dos estudos incluídos realizados em animais (cont.)

Referência	Tipo de estudo/ Modelo	Tamanho da amostra	Fármaco /Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Moléculas inflamatórias avaliadas	Resultados	Outras observações
[64]	Ensaio em linhas celulares/ Linha celular microglial murina, 6-3	variável	Imipramina, Fluvoxamina Reboxetina/10, 50 e 100 $\mu$ M	n.d	Depressão	IL-6; NO, IFN- $\gamma$	O pré-tratamento com fluvoxamina inibiu significativamente a produção de IL-6 e NO de maneira dose-dependente.	Os antidepressivos têm efeitos inibitórios na microglia ativada por IFN- $\gamma$ e esses efeitos são, pelo menos parcialmente, mediados pela via da proteína quinase A (PKA) dependente de cAMP.
[65]	Ensaio em linhas celulares/ Astrócitos primários	n.d	Paroxetina, Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Fluvoxamina/variável (0-160 $\mu$ M)	n.d	Inflamação astrocítica primária	IL-1 $\beta$ , IL-6, iNOS, NO	Todos os ISRSs mostraram uma citotoxicidade visível dentro do alcance das doses aplicadas e um efeito paradoxal nas respostas inflamatórias astrocíticas, tal como manifestada pela promoção de iNOS e/ou NO e da inibição de IL-6 e/ou IL-1 $\beta$ .	Os antidepressivos possuem citotoxicidade diferencial aos astrócitos e funcionam de forma diferente, também paradoxalmente para os ISRSs, à inflamação astrocítica.

### Moléculas inflamatórias avaliadas

As moléculas mais avaliadas nos estudos incluídos foram IL-6, TNF- $\alpha$ , S1R, níveis de melatonina e cortisol. Outras moléculas mencionadas, mas que não tiveram destaque incluíram a IL-1, IL-10, TGF- $\beta$ , IL-4, IFN- $\gamma$ , NO e COX-2.

### IL-6

Apenas num ensaio clínico em humanos ficou demonstrado que há uma associação entre o tratamento com fluvoxamina, os níveis de IL-6

e a melhoria clínica dos sintomas depressivos<sup>39</sup>. Já em ensaios em animais, a IL-6 teve uma expressão elevada na ausência do S1R, cuja fluvoxamina parece ter uma ação agonista<sup>35</sup>. Em outros dois estudos em animais, a presença da fluvoxamina diminuiu os níveis de IL-6<sup>52-54</sup>. Em ensaios em linhas celulares, os dois estudos que avaliaram a IL-6, relataram a inibição da produção desta molécula como resultado do pré-tratamento com fluvoxamina e de maneira dependente da dose<sup>64-65</sup>.

### **TNF- $\alpha$**

Através de um ensaio clínico com 26 pacientes com depressão, estes apresentaram, inicialmente, elevados níveis de TNF- $\alpha$ , quando comparado com indivíduos saudáveis sem diagnóstico de qualquer distúrbio psiquiátrico (grupo controlo). No entanto, após 6 semanas de tratamento com antidepressivos, nomeadamente a fluvoxamina, a quantidade de TNF- $\alpha$  diminuiu significativamente, tendo igualado os níveis do grupo controlo<sup>40</sup>.

No estudo de Hinze-Selch et al. (2000)<sup>48</sup>, a fluvoxamina foi co-administrada com clozapina a 11 indivíduos, durante um período de 6 semanas, e foi administrada apenas clozapina a 12 indivíduos (grupo controlo). Apesar dos níveis de TNF- $\alpha$  terem aumentado durante este tratamento, estes níveis foram muito mais elevados na monoterapia com clozapina do que na co-administração com fluvoxamina. Desta forma, a fluvoxamina atenuou e retardou o aumento induzido pela clozapina nos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ .

Em relação aos ensaios em animais, ambos os estudos incluídos<sup>35,54</sup>, a presença da fluvoxamina diminuiu os níveis de TNF- $\alpha$ .

Nos estudos com ensaios em linhas celulares, todos os ISRSs, onde se inclui a fluvoxamina, diminuíram a expressão endotelial de TNF- $\alpha$ , inibindo também a adesão a células U937 estimulada pelo TNF- $\alpha$ <sup>59</sup> e a sua produção microglial foi também inibida pela fluvoxamina<sup>30</sup>.

### **S1R**

O efeito da fluvoxamina na S1R teve maior destaque em ensaios em animais. De acordo com os estudos incluídos, este

receptor está associado à diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ <sup>35</sup>, tendo até um efeito protetor na doença inflamatória intestinal<sup>51,52</sup> e outras lesões<sup>53</sup>. Em condições de deficiência de esteróides neuroativos circulantes, a ativação de S1R e a presença da fluvoxamina resultaram num aumento da neurotransmissão dopaminérgica pré-frontal<sup>56</sup>.

Nos ensaios em linhas celulares, há três estudos que avaliam o S1R<sup>60-62</sup>. Nestes estudos, a fluvoxamina mostrou ser um agonista do S1R, potencializando o crescimento de neuritos.

### **Outras moléculas avaliadas**

Tanto a IL-1, IL-4, IL-10 como o TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , NO e COX-2 foram moléculas inflamatórias avaliadas pelos diferentes estudos incluídos.

De uma forma geral, podem-se destacar que os níveis de mRNA de IL-1 foram regulados negativamente e os níveis de mRNA de IL-10 e TGF- $\beta$  foram regulados positivamente em ratos tratados com fluvoxamina<sup>54</sup>. Por outro lado, registou-se um aumento da produção da citocina anti-inflamatória IL-4 e diminuição dos níveis séricos da citocina pró-inflamatória IFN- $\gamma$  em ratos tratados com fluvoxamina<sup>55</sup>. Adicionalmente ficou demonstrado que antidepressivos, como a fluvoxamina, têm um efeito inibitório sob a ação de IFN- $\gamma$ .

Dois estudos relataram também a inibição da produção de NO após tratamento com fluvoxamina<sup>30,64</sup>, embora se tenha observado um efeito paradoxal num outro estudo<sup>65</sup>. No caso da expressão da proteína COX-2, os níveis desta foram diminuídos após a administração da fluvoxamina<sup>29</sup>.

### Níveis de melatonina e cortisol

Os níveis de melatonina e cortisol foram os mais avaliados nos ensaios em humanos, podendo-se destacar 8 estudos de 12 totais. O que variou entre eles foi maioritariamente a condição clínica: 4 estudos de depressão, 2 estudos de síndrome do pânico, 1 estudo de transtorno de personalidade borderline e 1 estudo de insónia primária crónica.

Os efeitos da melatonina foram mais notórios, tendo-se verificado o seu aumento após a administração da fluvoxamina<sup>41,44,46,50</sup>.

No caso do cortisol, não houve diferenças significativas nos seus valores entre o pré- e o pós-tratamento com a fluvoxamina<sup>43,45</sup> à exceção do estudo de Rinne et al. onde o tratamento com fluvoxamina resultou numa redução significativa dos níveis de cortisol<sup>49</sup>. Um estudo demonstrou que pacientes deprimidos apresentam elevada atividade dos eixo hipófise-pituitária-adrenal e, consequentemente, níveis de cortisol elevados<sup>42</sup>.

### DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática examinou o impacto do tratamento com fluvoxamina, um fármaco ISRS, na regulação de moléculas envolvidas na resposta inflamatória. Evidências recentes apontaram para que os antidepressivos, especialmente a fluvoxamina, poderiam reduzir o risco de agravamento clínico e hospitalização de doentes com Covid-19, e postulou-se que esta redução do risco estaria associada a uma potencial modulação da resposta inflamatória<sup>66,67</sup>. Esta revisão sistemática constatou que a fluvoxamina é responsável pela regulação de moléculas inflamatórias, com especial destaque para a IL-6 e o TNF- $\alpha$ ,

e que a sua atividade anti-inflamatória é dependente do S1R.

### Moléculas inflamatórias que são alteradas pela fluvoxamina em culturas de células, modelos animais e ensaios clínicos

Os resultados da presente revisão fornecem evidências suficientes que suportam que a fluvoxamina, além do seu efeito antidepressivo e ansiolítico, é dotada de efeitos anti-inflamatórios e está envolvida na regulação de diferentes moléculas inflamatórias. Tal como foi proposto inicialmente, observou-se que o efeito da fluvoxamina na eficácia clínica para a depressão está associado a moléculas inflamatórias onde se destaca a IL-6 e o TNF- $\alpha$ , provocando a sua diminuição de produção. De uma forma geral, o tratamento com fluvoxamina parece atenuar a inflamação, favorecendo a expressão de citocinas anti-inflamatórias e diminuindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias. Na regulação desta resposta anti-inflamatória está envolvida a sinalização de cAMP, através da PKA<sup>64</sup>.

Numerosos estudos sugeriram que os antidepressivos poderiam diminuir as concentrações de IL-6, IL-10, e TNF- $\alpha$ 25. Além disso, a modulação da via do S1R *Inositol-Requiring Enzyme 1  $\alpha$*  (IRE1 $\alpha$ ) por antidepressivos e especificamente fluvoxamina, foram associados a uma diminuição de diferentes componentes da resposta inflamatória<sup>35</sup>. Outros mecanismos de ação poderão estar envolvidos. Os ISRSs, como a fluoxetina, poderiam diminuir os níveis de mRNA de protease-1 nos mastócitos (MCs), e assim reduzir as tempestades de citocinas nos doentes com Covid-19.

Por outro lado, e atendendo a outras

moléculas inflamatórias verificou-se que a fluvoxamina exibe propriedades sobre citocinas IL-1, IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , e IFN- $\gamma$ . Tendo em conta que IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$  são as principais citocinas anti-inflamatórias e que os níveis de mRNA de IL-10 e TGF- $\beta$  foram regulados positivamente em ratos tratados com fluvoxamina<sup>54</sup>, pode-se postular que a fluvoxamina reduz a inflamação, por promover a ação destas citocinas.

Adicionalmente, a IL-1 e o IFN- $\gamma$  são algumas das citocinas pro-inflamatórias; assim, e como os níveis de mRNA da IL-1 foram regulados negativamente e, por outro lado, registou-se uma diminuição dos níveis séricos da citocina pró-inflamatória IFN- $\gamma$  em ratos tratados com fluvoxamina<sup>55</sup>, conclui-se que a fluvoxamina exibe propriedades anti-inflamatórias por promover uma redução destas citocinas.

Além das citocinas, outras moléculas envolvidas na cascata da inflamação foram reportadas como sendo influenciadas pela ação da fluvoxamina, entre estas incluem-se a inibição da produção de NO após tratamento com fluvoxamina<sup>30,64</sup>, embora se tenha observado um efeito paradoxal num outro estudo<sup>65</sup>; e no caso da COX-2, os níveis desta molécula foram diminuídos após a administração da fluvoxamina<sup>29</sup>.

Para além disso, foi observado que a fluvoxamina estimula a oligodendrogénase e atenua a neuroinflamação, num modelo animal de esclerose múltipla. O mecanismo subjacente a esta função pode ser atribuído, em parte, à ativação dos astrócitos devido à diminuição dos níveis de IFN- $\gamma$ , provocada pela presença da fluvoxamina<sup>55</sup>.

Como foi proposto inicialmente, acre-

dita-se que o aumento da inflamação e hiperatividade do eixo HPA pode explicar a depressão grave. Segundo os resultados obtidos, há evidências que sustentam esta hipótese uma vez que a presença da fluvoxamina foi associada a uma redução significativa e robusta de ACTH.

#### *Relação da fluvoxamina com o S1R*

A fluvoxamina apresentou propriedades anti-inflamatórias mediadas através da sua interação com o S1R, atuando como agonista deste recetor. O S1R é uma proteína transmembranar localizada no retículo endoplasmático (RE), que regula a função do recetor de inositol-3-fosfato (IP3), estabilizando a sinalização do Ca<sup>2+</sup> entre o RE e as mitocôndrias<sup>68</sup>. Alterações na homeostase do Ca<sup>2+</sup> do RE levam à quebra das conexões sinápticas nos neurónios. Assim, o S1R é um potencial alvo terapêutico para o tratamento de doenças neuropatológicas. Adicionalmente, ficou evidente o potencial anti-inflamatório da fluvoxamina e de S1R<sup>51,52</sup>, já que na presença de um antagonista de S1R como BD10<sup>47</sup>, BD10<sup>63</sup> e NE-100, o efeito protetor da fluvoxamina foi anulado<sup>51,56,61</sup>. S1R contribuiu para a contenção da resposta inflamatória, através da diminuição da produção de citocinas inflamatórias nomeadamente a IL-6 e TNF- $\alpha$ , em ratos adultos com septicemia<sup>35</sup>. De uma forma geral, o S1R tem um papel neuromodulatório no sistema neurotransmissor, incluindo os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos e glutamatérgicos.

Foi sugerido que mais de 50% dos pacientes que recuperaram de Sars-CoV-2 experimentaram sintomas a longo prazo, tais como dor de cabeça, fadiga, an-

siedade e depressão em 6 meses. Tal como foi proposto inicialmente, acredita-se que a fluvoxamina possa ter efeitos benéficos na redução destes sintomas através da sua atividade antiplaquetária e, adicionalmente, por evidências da sua relação com SIR<sup>69</sup>.

#### *Relação da fluvoxamina com os níveis de melatonina*

A teoria monoaminérgica prevê que a base fisiopatológica subjacente da depressão seja causada por uma diminuição nos níveis de aminas biogénicas<sup>70</sup>. Entre estas inclui-se a melatonina. Através dos resultados obtidos nesta revisão foi possível sustentar esta teoria. Nos estudos onde se avaliaram os níveis de melatonina, recorreu-se maioritariamente a uma dose de 150 mg de fluvoxamina, no entanto uma dose de 75 mg foi suficiente para provocar o aumento da melatonina. Para atenuar a depressão, os ISRSs bloqueiam o transporte de serotonina, resultando num aumento dos níveis extracelulares de serotonina. Desta forma, acredita-se que a fluvoxamina aumenta a neurotransmissão dopaminérgica pré-frontal tendo como base a inibição da recaptação de serotonina e a ativação de SIR<sup>56</sup>. Adicionalmente, a síntese de melatonina está em parte sob controlo serotoninérgico<sup>44</sup> e noradrenérgico<sup>46</sup>.

#### *Pontos fortes e limitações*

Um dos pontos fortes desta revisão foi a grande quantidade e utilidade da informação fornecida. A relevância do tema e a abrangência dos tipos de estudos incluídos possibilitaram uma comparação dos desenvolvimentos neste campo através de outros estudos e uma

compreensão das tendências atuais. As limitações desta revisão consistiram no âmbito restrito da estratégia de pesquisa (apenas uma base de dados) e na ausência da avaliação metodológica da qualidade de todos os estudos, motivada pela natureza abrangente, mas heterogénea dos estudos incluídos (ensaios clínicos, estudos em animais e cultura de células). Outra limitação, derivada do grande número dos estudos incluídos e, conseqüentemente, na significativa heterogeneidade dos estudos, que não permitiram a quantificação dos efeitos sob a forma de uma meta-análise. Uma outra limitação consistiu na variação da dose de fluvoxamina utilizada, quer nos ensaios clínicos, como nos ensaios em linhas celulares e animais, que não permitiu com exatidão concluir sobre a melhor dose a utilizar para prevenir os efeitos inflamatórios.

#### **Sugestão de estudos futuros**

Estudos bioquímicos e farmacológicos que explorem a atividade anti-inflamatória da fluvoxamina ao nível dos principais mediadores inflamatórios são ainda escassos.

São necessários mais estudos de elevada qualidade, com amostras de maiores dimensões e períodos de acompanhamento mais longos, para fornecer provas definitivas da eficácia e segurança dos antidepressivos para o tratamento da Covid-19. De fato, há já quatro estudos clínicos randomizados incompletos (NCT04668950, NCT04718480, NCT04510194 e NCT04885530) atualmente em curso, para poderem esclarecer o impacto da utilização da fluvoxamina em doentes com Covid-19<sup>71</sup>.

É igualmente importante que os estu-

dos meçam a eficácia da fluvoxamina como fármaco anti-inflamatório num sentido longitudinal, que avaliem quais as moléculas que são alteradas, qual a melhor dose a utilizar, e que avaliem os possíveis efeitos adversos desta intervenção.

## CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão apontam para que a fluvoxamina seja dotada de propriedades anti-inflamatórias por múltiplos mecanismos de ação. A partir de Abril de 2021, a fluvoxamina foi mencionada nas diretrizes de tratamento do *National Institutes of Health* (NIH) para a Covid-19, embora ainda não tenha sido feita nenhuma recomendação a favor ou contra a utilização, devido à insuficiência de provas disponíveis. Com base na atual revisão, a fluvoxamina é vista como um medicamento altamente promissor para a Covid-19 e outras doenças com uma componente inflamatória, mas são necessários mais estudos para elucidar o seu mecanismo de ação e possíveis efeitos deletérios.

Ainda assim, foi possível concluir, através desta revisão, o efeito da presença da fluvoxamina nas diferentes moléculas inflamatórias (Figura 2).

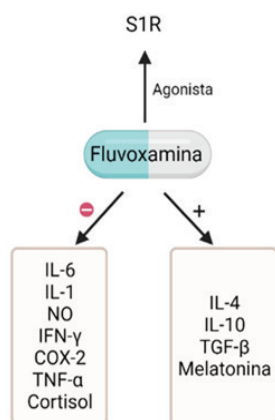


Figura 2. Efeito da fluvoxamina nas diferentes moléculas inflamatórias.

No lado esquerdo da Figura 2, encontram-se as moléculas que são reguladas negativamente, ou seja, a sua produção é diminuída pela fluvoxamina, sendo estas a IL-6, IL-1, NO, IFN- $\gamma$ , COX-2, TNF- $\alpha$  e o cortisol. No lado direito desta figura destacam-se as moléculas reguladas positivamente, ou seja, a sua produção é estimulada pela fluvoxamina, sendo estas a IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  e melatonina. É de destacar também o seu agonista, S1R, cujo potencial como alvo terapêutico ficou evidente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Iyer, K.K., Zaved, Depression – A Review. *Research Journal of Recent Sciences*, 2012. 1: p. 79-87.
- DSM-5 - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais. 2014: American Psychiatric Association.
- Health, T.N.I.o.M. Depression. 2018 02/2018 [cited 2021; Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>].
- OMS, W.H.O. Depression. 2008 30/01/2020 02/06/2021]; Available from: : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- Duval, F., B.D. Lebowitz, and J.P. Macher, Treatments in depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 2006. 8(2): p. 191-206.
- Uchida S, Y.H., Seki T, Watanabe Y., Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018. 72(4): p. 212-227.
- Gold, S.M., et al., Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. 6(1): p. 69.
- Penner-Goeke S, B.E., Epigenetics and depression. *Dialogues Clin Neuro-*

sci, 2019. 21(4): p. 397-405.

9. Maughan, B., Collishaw, S., & Stringaris, A, Depression in childhood and adolescence. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2013. (1): p. 35-40.

10. Massart, R., R. Mongeau, and L. Lanfumey, Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012. 367(1601): p. 2485-94.

11. Nishida, A., et al., Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders. *Int Immunopharmacol*, 2002. 2(12): p. 1619-26.

12. Filatova, E.V., M.I. Shadrina, and P.A. Slominsky, Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, 2021. 10(6).

13. Bernaras, E., J. Jaureguizar, and M. Garaigordobil, Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments. *Frontiers in Psychology*, 2019. 10(543).

14. Hanson, N.D., M.J. Owens, and C.B. Nemeroff, Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology*, 2011. 36(13): p. 2589-602.

15. Vilela, L.H.M. and M.F. Juruena, Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2014. 63(3): p. 232-241.

16. Troubat, R., et al., Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*, 2021. 53(1): p. 151-171.

17. Campos, A.C.P., et al., Neuroinflam-

mation, Pain and Depression: An Overview of the Main Findings. *Frontiers in Psychology*, 2020. 11(1825).

18. Kopschina Feltes, P., et al., Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*, 2017. 31(9): p. 1149-1165.

19. Osimo, E.F., et al., Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*, 2020. 87: p. 901-909.

20. Moini-Zanjani, T., et al., Minocycline Effects on IL-6 Concentration in Macrophage and Microglial Cells in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Iran Biomed J*, 2016. 20(5): p. 273-9.

21. Sochocka, M., B.S. Diniz, and J. Leszek, Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? *Mol Neurobiol*, 2017. 54(10): p. 8071-8089.

22. Alboni, S., et al., Interleukin 18 in the CNS. *J Neuroinflammation*, 2010. 7: p. 9.

23. Schmidt, F.M., K.C. Kirkby, and N. Lichtblau, Inflammation and Immune Regulation as Potential Drug Targets in Antidepressant Treatment. *Curr Neuropharmacol*, 2016. 14(7): p. 674-87.

24. Baghai, T.C., H.J. Möller, and R. Rupprecht, Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression. *Curr Pharm Des*, 2006. 12(4): p. 503-15.

25. Kohler, O., et al., Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*, 2016. 14(7): p. 732-42.

26. Palmer, K.J. and P. Benfield, Fluvo-

- xamine. *CNS Drugs*, 1994. 1(1): p. 57-87.
27. Westenberg, H.G. and C. Sandner, Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*, 2006. 60(4): p. 482-91.
28. Marčec, R. and R. Likić, Could fluvoxamine keep COVID-19 patients out of hospitals and intensive care units? *Croatian Medical Journal*, 2021. 62(1): p. 95-100.
29. Naji Esfahani, H., L. Rafiee, and S. Haghjooy Javanmard, Evaluation of the Effect of Antidepressant Drug, Fluvoxamine, on Cyclooxygenase-2 Protein Expression in Lipopolysaccharide-stimulated Macrophages. *Adv Biomed Res*, 2019. 8: p. 5.
30. Tynan, R.J., et al., A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav Immun*, 2012. 26(3): p. 469-79.
31. Rafiee, L., V. Hajhashemi, and S.H. Javanmard, Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*, 2016. 19(9): p. 977-984.
32. Sadeghi, H., et al., Further studies on anti-inflammatory activity of maprotiline in carrageenan-induced paw edema in rat. *Int Immunopharmacol*, 2013. 15(3): p. 505-10.
33. Leonard, B.E., The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001. 25(4): p. 767-80.
34. Jansen van Vuren, E., et al., The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother*, 2021. 135: p. 111200.
35. 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*, 2019. 11(478).
36. Gordon, D.E., et al., Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science*, 2020. 370(6521).
37. Gopalakrishnan, S. and P. Ganeshkumar, Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare. *J Family Med Prim Care*, 2013. 2(1): p. 9-14.
38. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. & The PRISMA Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLOS Medicine*, 2009. 6(7): p. 1-6.
39. Yoshimura, R., et al., Influence of fluvoxamine on plasma interleukin-6 or clinical improvement in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017. 13: p. 437-441.
40. Tuglu, C., et al., Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003. 170(4): p. 429-33.
41. L. Demisch, H.G., K. Demisch, Fluvoxamine-Melatonin-Stimulation-Test (FMST) In Patients with Depressive Disorders. *Pharmacopsychiatry*, 1988. 21(6): p. 420-421.
42. Walter Armin Brown, M.D., Mihaly Arato, M.D., Ph.D., and Ram Shrivastava, M.D., Pituitary-adrenocortical hyperfunction and intolerance to flu-



voxamine, a selective serotonin uptake inhibitor. *American Journal of Psychiatry*, 1986. 143(1): p. 88-90.

43. Rota, E., et al., Neuroendocrine (HPA axis) and clinical correlates during fluvoxamine and amitriptyline treatment. *Psychiatry Res*, 2005. 133(2-3): p. 281-4.

44. Den Boer, J.A., & Westenberg, H. G., Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo

controlled study with fluvoxamine and ritanserin *Psychopharmacology*, 1990. 102(1): p. 85-94.

45. Andrew W. Goddard, S.W.W., Diane E. Sholomskas, and D.S.C. Wayne K. Goodman, and George R. Heninger, Effects of the serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on yohimbine-induced anxiety in panic disorder. *Psychiatry Research*, 1993. 48(2): p. 119-133.

46. Demisch, K., Demisch, L., Bochnik, H. J., Nickelsen, T., Althoff, P. H., Schöffling, K., & Rieth, R., Melatonin and cortisol increase after fluvoxamine. *British journal of clinical pharmacology*, 1986. 22(5): p. 620-622.

47. Kook, A.I., Mizruchin, A., Odnopozov, N., Gershon, H., & Segev, Y. , Depression and Immunity: The Biochemical Interrelationship between the Central Nervous System and the Immune System. *Biological Psychiatry*, 1995. 37(11): p. 817-819.

48. Hinze-Selch, D., Deuschle, M., Weber, B., Heuser, I., & Pollmächer, T., Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight. *Psychopharmacology*, 2000. 149(2): p. 163-169.

49. Rinne, T., et al., Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse. *Neuropsychopharmacology*, 2003. 28(1):p. 126-32.

50. Grözinger M, H.S., Wang X, Röschke J, Hiemke C, Rose D., Fluvoxamine Strongly Inhibits Melatonin Metabolism in a Patient With Low-Amplitude Melatonin Profile. *Arch Gen Psychiatry*, 2000. 57(8): p. 812-813.

51. Almasi, N., et al., Sigma-1 Receptor Engages an Anti-Inflammatory and Antioxidant Feedback Loop Mediated by Peroxiredoxin in Experimental Colitis. *Antioxidants (Basel)*, 2020. 9(11).

52. Almasi, N., et al., Lessons on the Sigma-1 Receptor in TNBS-Induced Rat Colitis: Modulation of the UCHL-1, IL-6 Pathway. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(11).

53. Bhuiyan, M.S., H. Tagashira, and K. Fukunaga, Sigma-1 receptor stimulation with fluvoxamine activates Akt-eNOS signaling in the thoracic aorta of ovariectomized rats with abdominal aortic banding. *Eur J Pharmacol*, 2011. 650(2-3): p. 621-8.

54. Dalle, E., W.M. Daniels, and M.V. Mabandla, Fluvoxamine maleate normalizes striatal neuronal inflammatory cytokine activity in a Parkinsonian rat model associated with depression. *Behav Brain Res*, 2017. 316: p. 189-196.

55. Ghareghani, M., et al., Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 4923.

56. Ago, Y., et al., Fluvoxamine enhances prefrontal dopaminergic neurotransmission in adrenalectomized/castrated

mice via both 5-HT reuptake inhibition and sigma(1) receptor activation. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011. 217(3): p. 377-86.

57. Minaiyan, M., et al., Evaluation of anti-colitic effect of fluvoxamine against acetic acid-induced colitis in normal and reserpinized depressed rats. *Eur J Pharmacol*, 2015. 746: p. 293-300.

58. Fu, Y., et al., Fluvoxamine increased glutamate release by activating both 5-HT(3) and sigma-1 receptors in pre-limbic cortex of chronic restraint stress C57BL/6 mice. *Biochim Biophys Acta*, 2012. 1823(4): p. 826-37.

59. Lekakis, J., et al., Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int J Cardiol*, 2010. 139(2): p. 150-8.

60. Matsushima, Y., et al., Effects of fluvoxamine on nerve growth factor-induced neurite outgrowth inhibition by dexamethasone in PC12 cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019. 83(4): p. 659-665.

61. Matsushima, Y., et al., Sertraline inhibits nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via a mechanism involving the sigma-1 receptor. *Eur J Pharmacol*, 2019. 853: p. 129-135.

62. Ishima, T., Y. Fujita, and K. Hashimoto, Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol*, 2014. 727: p. 167-73.

63. Skuza, G., et al., Effects of PB190 and PB212, new  $\sigma$  receptor ligands, on

glucocorticoid receptor-mediated gene transcription in LMCAT cells. *Pharmacological Reports*, 2011. 63(6): p. 1564-1568.

64. Hashioka, S., et al., Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol*, 2007. 206(1): p. 33-42.

65. He, J.H., et al., Differential and paradoxical roles of new-generation antidepressants in primary astrocytic inflammation. *J Neuroinflammation*, 2021. 18(1): p. 47.

66. Lenze, E.J., et al., Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020. 324(22): p. 2292-2300.

67. Cummings, M.J., et al., Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, 2020. 395(10239): p. 1763-1770.

68. Bolshakova, A.V., et al., Sigma-1 receptor as a potential pharmacological target for the treatment of neuropathology. *St. Petersburg Polytechnical University Journal: Physics and Mathematics*, 2016. 2(1): p. 31-40.

69. Khani, E. and T. Entezari-Maleki, Fluvoxamine and long COVID-19; a new role for sigma-1 receptor (S1R) agonists. *Mol Psychiatry*, 2022.

70. Delgado, P.L., Depression: the case for a monoamine deficiency. *The Journal of clinical psychiatry*, 2000. 61(6): p. 7-11.

71. Facente, S.N., et al., Fluvoxamine for the Early Treatment of SARS-CoV-2 Infection: A Review of Current Evidence. *Drugs*, 2021. 81(18): p. 2081-2089.