

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RODRIGO CRUVINEL FIGUEIREDO

**EFEITOS DA FLUOXETINA E DA PAROXETINA NA FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES SÉPTICOS: UM ESTUDO PILOTO**

CRICIÚMA 2024

RODRIGO CRUVINEL FIGUEIREDO

**EFEITOS DA FLUOXETINA E DA PAROXETINA NA FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES SÉPTICOS: UM ESTUDO PILOTO**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde para obtenção do —
título de doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal-Pizzol

CRICIÚMA 2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

F475e Figueiredo, Rodrigo Cruvinel.
Efeitos da fluoxetina e da paroxetina na
função cardiovascular em pacientes sépticos :
um estudo piloto / Rodrigo Cruvinel Figueiredo.
- 2024.
63 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo
Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Criciúma, 2024.
Orientação: Felipe Dal-Pizzol.

1. Fluoxetina - Efeito fisiológico. 2.
Paroxetina - Efeito fisiológico. 3. Choque
séptico. 4. Sepsis - Tratamento. I. Título.

CDD 23. ed. 615.1

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

PARECER

No dia 20 (vinte) do mês de setembro de 2024, às 8 (oito) horas e 30 (trinta) minutos, na Sala 105/Bloco R1, após o cumprimento legal de conclusão das disciplinas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado), realizaram-se a apresentação e a consequente defesa da tese intitulada: **“EFEITOS DA FLUOXETINA E DA PAROXETINA NA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES SÉPTICOS: UM ESTUDO PILOTO”**, do candidato **Rodrigo Cruvinel Figueiredo**. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dra. Fabricia Petronilho** (Membro Relator – UNESC), **Dr. Paulo Cesar Lock Silveira** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Michelle Lima Garcez** (Membro Externo – UFSC) e **Dr. Flavio Freitas** (Membro Externo – UNIFESP). Após a apresentação, o candidato foi arguido pela Banca Examinadora, que assim expressou o resultado final da tese:

Trabalho aprovado

Trabalho não aprovado

Observações:

Criciúma, SC, 20 de setembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
gov.br FABRICIA CARDOSO PETRONILHO
Data: 01/10/2024 11:12:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. FABRICIA PETRONILHO
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente
gov.br PAULO CESAR LOCK SILVEIRA
Data: 01/10/2024 11:21:23-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. PAULO CESAR LOCK SILVEIRA
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente
gov.br MICHELLE LIMA GARCEZ
Data: 01/10/2024 11:44:23-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. MICHELLE LIMA GARCEZ
Membro Externo – UFSC

Documento assinado digitalmente
gov.br FLAVIO GERALDO REZENDE DE FREITAS
Data: 02/10/2024 06:58:20-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. FLAVIO FREITAS
Membro Externo – UNIFESP

FOLHA INFORMATIV

Prof. Dr. FELIPE DAL PIZZOL
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
gov.br EMILIO LUIZ STRECK
Data: 03/10/2024 16:34:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. EMILIO LUIZ STRECK
Coordenador do PPGCS

A tese foi elaborada seguindo o estilo ABNT e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiopatologia Experimental do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

RESUMO

Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são amplamente utilizados no tratamento de transtornos como depressão e ansiedade. Além de sua ação central em aumentar os níveis de serotonina no cérebro, estudos recentes sugerem que os ISRS, como fluoxetina e paroxetina, possuem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, especialmente relevantes em condições como sepse e choque séptico. A fluoxetina, por exemplo, mostrou capacidade de reduzir citocinas pró-inflamatórias e proteger contra danos oxidativos. A paroxetina, por outro lado, tem sido destacada por sua ação na inibição da GRK2, uma quinase envolvida na disfunção cardíaca e vascular observada na sepse. Essa inibição pode melhorar parâmetros hemodinâmicos, sugerindo um potencial benefício clínico da paroxetina em pacientes com choque séptico, através da regulação de GRK2 e proteção endotelial. O objetivo do estudo foi avaliar e comparar o efeito da fluoxetina e da paroxetina na redução do uso de vasopressores e na função cardiovascular em pacientes com diagnóstico de choque séptico internados em unidade de terapia intensiva. Este estudo clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego, foi conduzido em UTIs de dois hospitais com pacientes em choque séptico. O estudo incluiu 78 pacientes. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com choque séptico recente, excluindo gestantes e aqueles com condições que pudessem interferir no tratamento com ISRS. Os pacientes foram randomizados em três grupos (placebo, paroxetina, fluoxetina). Os desfechos avaliados foram o tempo para descontinuação do vasopressor, a dose cumulativa de vasopressor nas primeiras 48 horas, a variação na pontuação de avaliação de falência orgânica sequencial cardiovascular (escore SOFA), o tempo de uso de vasopressores e a mortalidade hospitalar. Os resultados indicam que não houve diferença na mediana de vasopressores totais entre os grupos, no entanto, houve redução significativa na pontuação do escore SOFA em 96 horas no grupo que recebeu paroxetina. Com base nos resultados deste estudo, é plausível mencionar que a administração de paroxetina em pacientes criticamente doentes mostrou benefícios potenciais em comparação com fluoxetina e placebo, particularmente em termos de recuperação cardiovascular e estabilidade clínica.

Palavras-chave: choque séptico, fluoxetina, paroxetina, ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are widely used in the treatment of disorders such as depression and anxiety. In addition to their central action in increasing serotonin levels in the brain, recent studies suggest that SSRIs, such as fluoxetine and paroxetine, have anti-inflammatory and immunomodulatory effects, especially relevant in conditions such as sepsis and septic shock. Fluoxetine, for example, has shown the ability to reduce pro-inflammatory cytokines and protect against oxidative damage. Paroxetine, on the other hand, has been highlighted for its action in inhibiting GRK2, a kinase involved in cardiac and vascular dysfunction observed in sepsis. This inhibition can improve hemodynamic parameters, suggesting a potential clinical benefit of paroxetine in patients with septic shock, through the regulation of GRK2 and endothelial protection. The aim of this study was to evaluate and compare the effects of fluoxetine and paroxetine on reducing vasopressor use and cardiovascular function in patients diagnosed with septic shock admitted to the intensive care unit. This multicenter, randomized, double-blind clinical trial was conducted in the ICUs of two hospitals with patients in septic shock. The sample size calculation included 78 patients, ensuring a statistical power of 95% and a significance level of 0.05%. Patients over 18 years of age with recent septic shock were included, excluding pregnant women and those with conditions that could interfere with SSRI treatment. Patients were randomized into three groups (placebo, paroxetine, fluoxetine). The outcomes evaluated were time to vasopressor discontinuation, cumulative vasopressor dose in the first 48 hours, change in the sequential cardiovascular organ failure (SOFA score) assessment score from 24 to 96 hours after randomization, and mortality. The results indicate that there was no difference in the total sum of vasopressors between the groups; however, there was a significant reduction in the SOFA score at 96 hours in the group receiving paroxetine. It is plausible to mention that the administration of paroxetine in critically ill patients showed potential benefits compared with fluoxetine and placebo, particularly in terms of cardiovascular recovery and clinical stability.

Key-Words: septic shock, fluoxetine, paroxetine, randomized clinical trial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ativação do sistema imune inato	14
Figura 2: Ativação do sistema complemento e coagulação na sepse.....	15
Figura 3: Subtipos de receptores adrenérgicos e suas vias de proteína G.....	19
Figura 4: Resposta fisiológica ao agonismo e antagonismo do receptor β em doenças críticas.....	21
Figura 5: Dose total de noradrenalina.....	39
Figura 6: Horas com e sem uso de drogas vasoativas	40
Figura 7: Escore SOFA obtido em cada tempo	41
Figura 8: Níveis de PCR	41
Figura 9: Curva de sobrevida	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sistema de pontuação para obter o escore SOFA.....	34
Tabela 2: Dados descritivos dos pacientes incluídos no estudo	38

LISTA DE ABREVIATURAS

α 2AAR	do inglês <i>α2A adrenergic receptor</i>
β -AR	do inglês <i>β-Adrenergic receptors</i>
β B	β -bloqueadores
ANOVA	Análise de Variância
ATP	adenosina trifosfato
Bpm	batimentos por minuto
cAMP	AMP cíclico
CCBs	do inglês <i>Calcium Channel Blockers</i>
CCR2	do inglês <i>C-C chemokine receptor type 2</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CD14	cluster differentiation 14
CLP	do inglês <i>cecal ligation and puncture</i>
CO	do inglês <i>cardiac output</i>
CONSORT	do inglês <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID	do inglês <i>coronavirus disease</i>
CVP	pressão venosa central
CXCR1	Receptores Quimiotáticos de Neutrófilos 1
CXCR2	Receptores Quimiotáticos de Neutrófilos 2
	ácido desoxirribonucleico
DP	desvio padrão
DVA	drogas vasoativas
ECR	ensaio clínico randomizado
ERO	espécies reativas de oxigênio
FC	frequência cardíaca
GPCRs	Receptores Acoplados a Proteína G
GRKs	Quinases do Receptor Acoplado à Proteína G
H	horas
H ₂ O ₂	peróxido de hidrogênio
HC-DVA	horas com drogas vasoativas
DVA	horas sem drogas vasoativas
	intervalo de confiança
IC	índice cardíaco
IKB α /NFKb	do inglês <i>nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha</i>
IL 1 β	Interleucina 1 beta
IL 10	Interleucina 10
IQR	intervalo interquartil
ISRS	inibidores seletivos da recaptação de serotonina
Kg	kilogramas
LPS	lipopolissacarídeos
MAPK	do inglês <i>mitogen-activated protein kinase</i>
Mcg	microgramas
MDSCs	do inglês <i>Myeloid-derived suppressor cells</i>
Mg	miligramas
NO	óxido nítrico
NOs	óxido nítrico sintase
PAM	pressão arterial média
PAMPs	Padrões Moleculares Associadas a Patógenos

PaO ₂ /FiO ₂	relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e o oxigênio inspirado fracionado
PCR	proteína C reativa
PVC	pressão venosa central
ROS	do inglês <i>reactive oxygen species</i>
RVS	resistência vascular reduzida
SAPS III	do inglês <i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
ScVO ₂	saturação venosa central de oxigênio
SNP	sistema nervoso periférico
SOD	superóxido dismutase
SOFA	do inglês <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPSS	do inglês <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SVI	saturação venosa de oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLR	Receptores Toll Like
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TOC	transtorno obsessivo compulsivo
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva
VE	ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 DEFINIÇÃO DE SEPSE E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	12
1.2 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE	13
1.3 DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR NA SEPSE	16
1.4 SEPSE E RECEPTORES ADRENÉRGICOS	18
1.5 FLUOXETINA	26
1.6 PAROXETINA	27
2. OBJETIVOS	30
2.1 OBJETIVO GERAL	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
3. MATERIAS E MÉTODOS.....	31
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	31
3.2 DESENHO DO ESTUDO	31
3.3 LOCAL DO ESTUDO	32
3.4 POPULAÇÃO E CÁLCULO AMOSTRAL	32
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	32
3.5.1. Critérios de Inclusão	32
3.5.2. Critérios de Exclusão.....	32
3.6 RANDOMIZAÇÃO	33
3.7 VARIÁVEIS	33
3.7.1 Escore SOFA	34
3.7.2 SAPS III.....	34
3.7.3. Escore Charlson.....	34
3.7.4. Parâmetros laboratoriais	35
3.8 DESFECHOS	35
4. RESULTADOS	37
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXO I - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	64

1. INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DE SEPSE E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Sepse é elencada como um dos motivos mais comuns de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) e está relacionada ao aumento de risco de mortalidade do indivíduo (Evans et al., 2021; Dal-Pizzol et al, 2014; Loftus et al, 2016). É considerada uma doença crítica (Salomão et. al, 2019) e é definida como uma síndrome de disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do organismo a uma infecção, que leva à liberação excessiva de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea. Conforme descrito por Singer et al. (2016), a sepse é resultante de uma interação complexa entre o microorganismo infectante e a resposta imunológica, pró-inflamatória e pró-coagulante do hospedeiro envolvendo vários mecanismos fisiopatológicos. Atualmente, o diagnóstico de sepse é definido através da identificação ou suspeita de um foco de infecção associado a disfunção orgânica, caracterizada de forma objetiva por uma variação maior ou igual a 2 pontos no escore SOFA. Enquanto que o choque séptico, apresentação mais grave da sepse, é definido por uma infecção gerando disfunção cardiovascular e anormalidade no metabolismo celular representada por alteração dos níveis de lactato (Singer et al., 2016; Esposito et. al., 2017; Font et al., 2020; Evans et al., 2021).

Estima-se que a sepse esteja presente em pelo menos 52% das internações em UTI (Rhee et. al., 2019). Um estudo transversal conduzido por Xie e colaboradores (2020) avaliou a presença de sepse em pacientes de UTI. Os pesquisadores avaliaram 2.322 pacientes sépticos, destacando como foco infeccioso mais comum o sistema respiratório (68,2% dos casos), seguido de foco abdominal (26,6% dos casos). O estudo ainda destacou que a frequência de sepse na UTI foi de 20,6 casos por 100 admissões na UTI (IC 95%, 15,8-25,4) com mortalidade em 90 dias de 35,5%. A proporção de infecção, sepse e choque séptico foi de 3,10%, 43,6% e 53,3%, com mortalidade em 90 dias de 2,78%, 17,69% e 51,94%, respectivamente.

Um estudo conduzido por Vucelic e colaboradores (2020) avaliou 116 pacientes sépticos, com idade média de 73,5 anos. A análise destacou como focos principais o trato genito-urinário (56,9%), seguido do trato respiratório (22,4%). Um total de 35,3% dos pacientes apresentaram choque séptico. A

mortalidade total na UTI por sepse foi de 37,9%, sendo que 63,4% dos pacientes apresentaram choque séptico e 24,0% dos pacientes não apresentaram episódio de choque.

No Brasil um estudo transversal conduzido por Machado e colaboradores (2018) incluiu 2.632 pacientes, dos quais 794 tiveram sepse. Os pesquisadores destacaram que a incidência de sepse na UTI foi de 36,3 por 1000 pacientes-dia (Intervalo de Confiança IC 95% 29,8-44,0) e mortalidade foi observada em 439 (55,7%) de 788 pacientes (IC 95% 52,2-59). O estudo associou os fatores de baixa disponibilidade de recursos e adequação ao tratamento com a mortalidade (Machado et al, 2018). Os fatores de risco elencados na literatura para a sepse destacam gênero masculino, idade superior a 30 anos e comorbidades (Tillmann & Wunsch, 2018).

Uma revisão sistemática com meta-análise realizada por Markwart e colaboradores (2020) incluiu 51 estudos e investigou os aspectos epidemiológicos da sepse. Os pesquisadores destacaram que a proporção de sepse adquirida em ambiente hospitalar entre todos os casos de sepse tratados em hospital foi de 23,6% (IC 95%: 17%-31,8%). Na UTI, 24,4% (IC 95%: 16,7-34,2%) dos casos de sepse foram adquiridos durante a internação na UTI e 48,7% (IC 95%: 38,3%-59,3%) apresentou origem hospitalar, portanto, a sepse representa relevância clínica e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil, refletindo um problema de saúde pública significativo, representando um grande desafio nas UTIs.

1.2 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A fisiopatologia da sepse envolve uma complexa interação entre patógenos, o sistema imunológico e as respostas inflamatórias do hospedeiro. Em relação as infecções mais comumente causadoras de sepse, pode-se citar as pneumonias, infecções abdominais, urinárias, de pele e sanguíneas. Ainda, são frequentes infecções relacionadas a cateteres, abscessos de partes moles, meningites, endocardites, entre outros (Angus; Van der Poll, 2013). Os agentes etiológicos mais frequentes são as bactérias, seguidas dos fungos. De acordo com o registro internacional de sepse, entre os 12.881 casos registrados, as infecções por bactérias gram-negativas são as mais comuns (41,4%), seguidas das gram-positivas (32,4%), das infecções fúngicas (8,7%) e virais (1,3%) (Beale

et al., 2009)

A sepse decorre de uma interação entre o micro-organismo e os mecanismos de defesa do hospedeiro (Delinger, 2015). A resposta imune inata é a responsável pelo processo inflamatório inicial da sepse e é mediada por receptores de reconhecimento (Figura 1), como os receptores Toll-like (TLR) e o CD14 (do inglês *cluster of differentiation 14*), que reconhecem os patógenos ou seus produtos, os quais são coletivamente chamados de PAMPs (do inglês, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) (Salvador et al., 2016). Uma vez que ocorra o reconhecimento de PAMPs, uma cascata de eventos intracelulares é desencadeada, promovendo a expressão gênica de moléculas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e citocinas anti-inflamatórias como interleucina-10 (IL-10). Ocorre aumento da expressão da enzima óxido nítrico sintase (NOS; do inglês *Nitric Oxide Synthase*), levando a geração de óxido nítrico (NO; do inglês, *Nitric Oxide*) e produção dos metabólitos do ácido araquidônico, como as prostaglandinas e os leucotrienos (O'Brien et al., 2007).

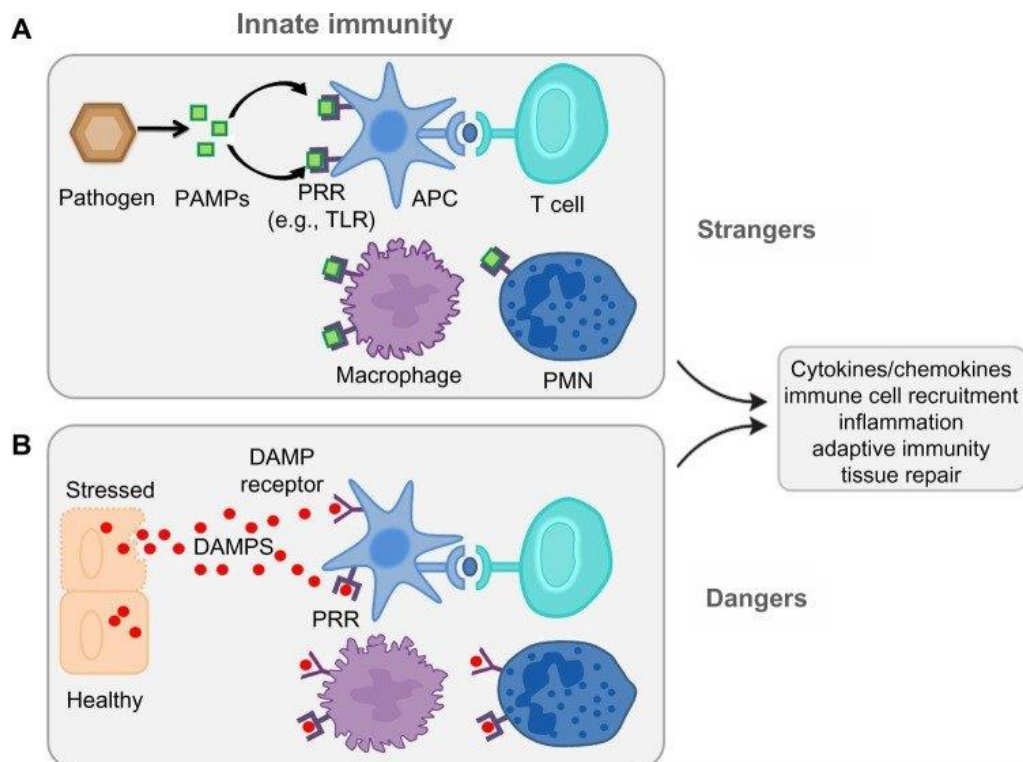


Figura 1: Ativação do sistema imune inato. Hotchkiss; Karl, 2003

As citocinas pró-inflamatórias são liberadas na circulação sanguínea levando a ativação de células, como neutrófilos, monócitos, macrófagos, plaquetas e células endoteliais. Vários outros sistemas compostos de proteínas plasmáticas, como complemento, coagulação e sistema fibrinolítico, também são ativados (Figura 2). Admite-se que a excessiva ativação do sistema complemento estimule a destruição tecidual na sepse e que a ativação do sistema de coagulação acarrete depósitos intravasculares de fibrina, trombose, coagulação intravascular disseminada e diminuição dos níveis de antitrombina e proteínas C e S (Arrieta; Rodriguez-Reyna; Sotelo, 2000; Dellinger et al., 2004).

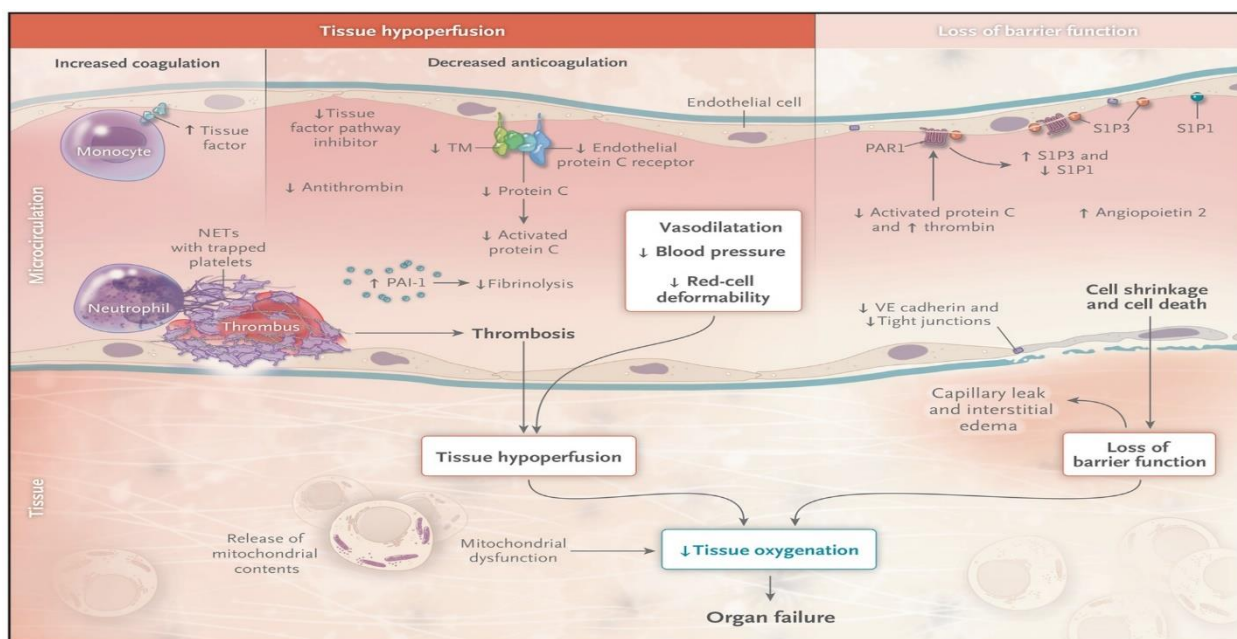


Figura 2: Ativação do sistema complemento e coagulação na sepse. Derek C Angus 2013

É bem descrito na literatura o papel das citocinas pró-inflamatórias na sepse e como elas podem estimular a apoptose em macrófagos e neutrófilos ativados, prolongando ou aumentando a resposta inflamatória e contribuindo para o desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos. A sepse também induz extensa apoptose de linfócitos e células dendríticas, o que altera a eficácia dos invasores (Coopersmith et al, 2002; Danielski et al, 2020).

A resposta inflamatória desregulada e a regulação positiva de catecolaminas afetam quase todos os sistemas orgânicos na sepse. Duas alterações específicas incluem comprometimento hemodinâmico e alterações metabólicas, que podem abrir um papel para bloqueadores beta (β B) (Suzuki et al., 2017; Furian et al., 2012). A regulação positiva de citocinas tem múltiplos efeitos deletérios, possivelmente mitigados por β B (Hsueh & Law, 2003). Além

disso, a sepse induz taquicardia, o que reduz o tempo de enchimento ventricular e aumenta o risco de arritmias. Essa condição pode exacerbar a já comprometida hemodinâmica decorrente da resistência vascular sistêmica reduzida (RVS) (Jacobi, 2002; Suzuki et al., 2017).

A redução da frequência cardíaca via bloqueio β_1 no cenário de pré-carga adequada pode diminuir o consumo de oxigênio do miocárdio, aumentar o tempo de enchimento diastólico e aumentar o tempo de perfusão coronária, todos potencialmente reduzindo o risco de isquemia miocárdica e melhorando na perfusão do órgão final. O bloqueio β_1 pode resultar em hipotensão hemodinamicamente significativa em pacientes sem pré-carga adequada e, portanto, deve ser usado com cautela ou evitado (Rhodes et al., 2017).

1.3 DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR NA SEPSE

A disfunção cardiovascular na sepse é caracterizada por uma série de alterações hemodinâmicas e funcionais que afetam o sistema vascular. Durante a sepse, a resposta inflamatória sistêmica desencadeia a liberação massiva de mediadores inflamatórios como citocinas, óxido nítrico e radicais livres, que têm efeitos diretos e indiretos sobre o miocárdio e os vasos sanguíneos (Annane et al., 2005; Singer et al., 2016; Beesley et al., 2018). Esses mediadores podem causar vasodilatação periférica e redução na resistência vascular sistêmica, levando a hipotensão e hipoperfusão tecidual. Além disso, a disfunção endotelial e a coagulação intravascular contribuem para a instabilidade hemodinâmica e o comprometimento da função cardíaca (Singer et al., 2016; Beesley et al., 2018)

A sepse pode induzir miopatia séptica, caracterizada por depressão da contratilidade miocárdica e disfunção ventricular (Hollenberg & Singer 2021). A disfunção miocárdica na sepse é mediada por uma combinação de fatores, incluindo hipóxia, estresse oxidativo, inflamação e alteração no metabolismo energético (Serafim et al., 2018). Estudos demonstram que a presença de disfunção ventricular em pacientes sépticos está associada a pior prognóstico e maior mortalidade (Vieillard-Baron et al., 2014; Flynn et al., 2010; Hollenberg & Singer 2021). Além disso, a sepse pode levar a arritmias cardíacas, como

taquicardia e fibrilação atrial, que complicam ainda mais o manejo clínico dos pacientes (Vieillard-Baron et al., 2014; Flynn et al., 2010).

Recentemente, Hollenberg e Singer (2021) publicaram uma revisão sobre os mecanismos subjacentes a cardiomiopatia induzida pela sepse. O artigo destaca a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e seu impacto no miocárdio, principalmente relacionado ao metabolismo energético. A produção excessiva de radicais livres e o estresse oxidativo são discutidos como fatores críticos que contribuem para a disfunção mitocondrial, resultando em diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP) e comprometimento da função celular. Além disso, os autores exploram como a disfunção endotelial e as alterações na microcirculação contribuem para a hipoperfusão tecidual e hipóxia, exacerbando a disfunção cardíaca. A vasodilatação sistêmica e a permeabilidade capilar aumentada são características que agravam a instabilidade hemodinâmica na sepse (Hernández et al., 2019).

Flynn et al., (2010), ressalta em seu estudo que, a resposta inflamatória sistêmica na sepse tem papel crucial na modulação da função cardíaca, resultando em depressão da contratilidade miocárdica. A inflamação também promove a apoptose das células miocárdicas e altera o metabolismo celular. A sepse causa disfunção endotelial, que resulta em vasodilatação sistêmica, aumento da permeabilidade capilar e redução na resistência vascular sistêmica. Esses fenômenos contribuem para a hipotensão e hipoperfusão tecidual, impactando negativamente a função cardíaca e a perfusão dos órgãos.

O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) durante a sepse leva ao estresse oxidativo, que danifica proteínas, lipídios e o ácido desoxirribonucleico (DNA). O estresse oxidativo também compromete a função mitocondrial, resultando em diminuição da produção de ATP e energia celular (Flynn et al., 2010). Esse comprometimento mitocondrial é um fator chave na disfunção miocárdica na sepse.

1.4 SEPSE E RECEPTORES ADRENÉRGICOS

É bem descrito na literatura que durante a sepse ocorre uma resposta inflamatória sistêmica desregulada e, receptores adrenérgicos, particularmente os tipos alfa (α) e beta (β), podem influenciar a intensidade e a duração dessa resposta inflamatória (Miller, Huang 2019). Os receptores adrenérgicos pertencem a família dos receptores acoplados a proteína G (GPCRs, do inglês, *G Protein Coupled Receptors*). Os GPCRs consistem em uma única cadeia polipeptídica de até 1100 resíduos, cuja estrutura compreende sete α -hélices transmembrana com um domínio N terminal extracelular de tamanho variável e um domínio C-terminal intracelular, sendo que a terceira alça citoplasmática longa corresponde a região da molécula que se acopla a proteína G (Kobilka, 2021; Rang et al., 2007). As proteínas G são formadas por três subunidades α , β e γ e sua função é reconhecer os GPCRs ativados e transmitir a mensagem para os sistemas efetores que geram as respostas celulares (Kobilka, 2021).

Os receptores adrenérgicos são, portanto, receptores transmembrana que se ligam a catecolaminas como a adrenalina e noradrenalina, importantes mediadores do sistema nervoso simpático. Eles são classificados em α e β , os quais possuem subtipos, α 1A, α 1B, α 1D, α 2A, α 2B, α 2C e β 1, β 2, β 3 (Figura 3), que mediam as ações centrais e periféricas das catecolaminas. Os receptores adrenérgicos se acoplam a diferentes proteínas G, com os tipos α 1, α 2 e β se acoplando principalmente as isoformas Gq, Gi e Gs, respectivamente. Excepcionalmente, o α 2AAR (do inglês *α 2A adrenergic receptor*) tem um efeito farmacológico duplo, pois se acopla simultaneamente a Gi e Gs para inibir ou estimular a atividade da adenilil ciclase, visto que a adenil ciclase é uma enzima crucial no sistema de sinalização celular, responsável por catalisar a conversão de ATP em AMP cíclico (cAMP) (Goehring & Kobilka 2023).

Em baixas concentrações de agonistas, o α 2AAR se acopla principalmente a Gi, enquanto em altas concentrações, o acoplamento de Gs domina. Agonistas parciais do α 2AAR, como clonidina e dexmedetomidina, tendem a ter mais benefícios terapêuticos do que agonistas completos. O mecanismo de ação desses agonistas parciais de α 2AAR ainda não está completamente esclarecido (Rang et al., 2007).

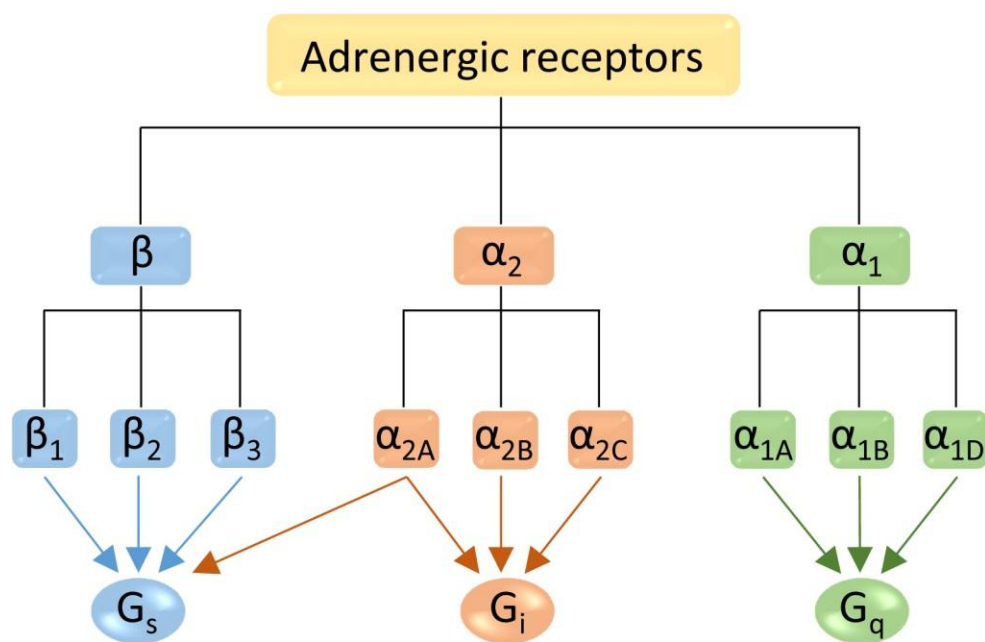


Figura 3: Subtipos de receptores adrenérgicos e suas vias de proteína G. Qu et al. 2019

Os receptores adrenérgicos desempenham um papel crucial na regulação das respostas fisiológicas ao estresse e são fundamentais para a função cardiovascular, o metabolismo e a resposta imune. As quinases do receptor acoplado à proteína G (GRKs) foram descobertas como serina/treonina quinases citosólicas associadas a membrana. Através da fosforilação de GPCRs, as GRKs permitem a ligação de arrestinas e induzem a dessensibilização, bem como a internalização do receptor (Lohse et al., 2013). O genoma humano codifica sete GRKs (GRK1-7) que são agrupados em três subfamílias: a subfamília GRK visual (GRK1 e 7), a subfamília GRK2 (GRK2 e 3) e a subfamília GRK4 (GRK4, 5 e 6). Quatro desses GRKs, ou seja, GRK2, 3, 5 e 6 são relatados como ubiquamente expressos (Komolov et al., 2017). Atualmente, as GRKs não são apenas conhecidas por fosforilar GPCRs, mas também demonstraram atuar em outros substratos, como receptores de tirosina quinases, quinases citoplasmáticas e proteínas nucleares (Gurevich et al., 2012; Penela et al., 2019).

Recentemente, foi demonstrado que a fosforilação de GRKs mediada pela via MAPK (do inglês *Mitogen-Activated Protein Kinase*) também resulta na degradação proteolítica (Zheng et al., 2023; Turner et al., 2024). Além disso, observou-se que a produção de EROs em modelos de inflamação resultou na degradação de GRKs. Linfócitos expostos ao estresse oxidativo também

apresentaram decréscimo nos níveis de GRK2 (Zheng et al., 2023). Outras evidências demonstram que a diminuição de GRK2 induzida por peróxido de hidrogênio (H₂O₂) foi prevenida pela inibição da atividade de calpaína, mas não do proteassoma, sugerindo que a calpaína desempenha um papel importante na degradação. Entretanto, as possíveis vias de degradação das GRKs ainda não estão bem elucidadas e demandam novas investigações (Rodriguez et al., 2023; Ahn et al., 2024).

O papel dos receptores alfa-adrenérgicos no choque séptico está relacionado a regulação hemodinâmica do paciente e é caracterizado por hipotensão refratária e hipoperfusão tecidual (Annane et al., 2005; Rudis et al., 2009). A estimulação dos receptores alfa-1, presentes nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos, promove vasoconstrição, que é fundamental para manter a pressão arterial em resposta à vasodilatação generalizada observada na sepse. Entretanto, no contexto do choque séptico, ocorre uma redução na sensibilidade dos receptores alfa-1 aos agonistas catecolaminérgicos, contribuindo para uma falha na vasoconstrição adequada e para a persistência da hipotensão. Adicionalmente, os receptores alfa-2, localizados tanto em terminações nervosas simpáticas quanto no sistema nervoso central, modulam a liberação de neurotransmissores e a resposta inflamatória. A disfunção desses receptores pode influenciar negativamente a resposta inflamatória sistêmica exacerbada na sepse, agravando o desequilíbrio hemodinâmico e a disfunção orgânica (Annane et al., 2005; Rudis et al., 2009).

Já foi demonstrado que os níveis circulantes de catecolaminas e a interação dos agonistas com receptores β adrenérgicos estão correlacionados com a expressão de GRK2 no coração, visto que a infusão de agonistas ou antagonistas β adrenérgicos leva ao aumento ou diminuição da quantidade de RNAm e proteínas de GRK2, respectivamente (Silva et al., 2023; Thompson et al., 2024). No entanto, existem outros mecanismos de regulação já estabelecidos como, por exemplo, o aumento da transcrição de GRK2 em células do músculo liso de aorta por agentes que promovem vasoconstrição e hipertrofia, tais como ésteres de forbol (Gurevich et al., 2012). A Figura 4 fornece uma representação visual da resposta fisiológica ao agonismo e antagonismo do receptor β ,

ênfatizando os efeitos negativos da estimulação do receptor β em doenças crônicas.

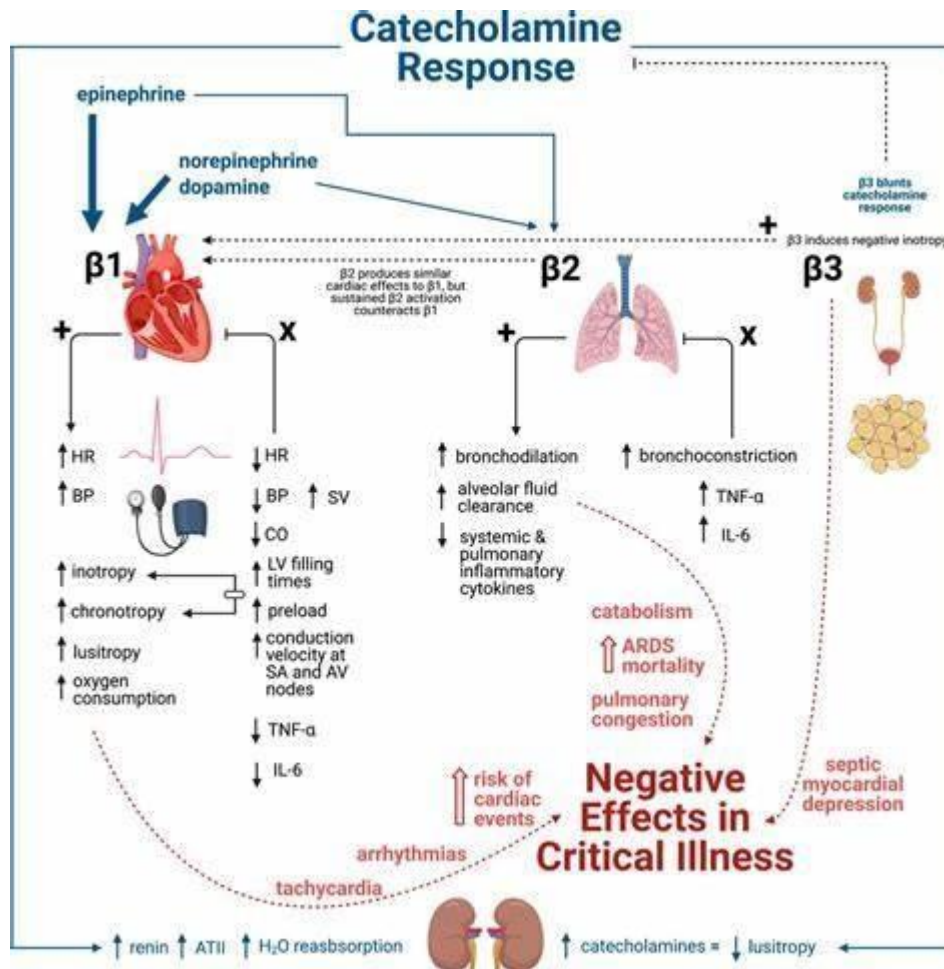


Figura 4: Resposta fisiológica ao agonismo e antagonismo do receptor β em doenças crônicas. A resposta da catecolamina caracterizada pela liberação de epinefrina, norepinefrina e dopamina resulta na estimulação de β_1 (principalmente) e β_2 (menor). Em contraste, o agonismo β_3 diminui a resposta da catecolamina. A resposta fisiológica ao agonismo β_1 , β_2 e β_3 culmina em vários efeitos negativos em doenças crônicas que podem, em última análise, levar a resultados clínicos negativos, incluindo aumento da mortalidade. Isso introduz a resposta fisiológica benéfica do antagonismo β_B como uma forma de mediar os efeitos prejudiciais do estado hiperadrenérgico proeminente em vários tipos de doenças crônicas. Fonte: Bruning R et al., 2021.

O estresse da doença crítica resulta em sinalização maciça no sistema nervoso periférico (SNP) (Dunser & Hasibeder, 2009). Um quadro de parada cardíaca e/ou choque séptico apresentam aumentos significativos na epinefrina circulante (até 300 vezes a linha de base) e norepinefrina (14 vezes a linha de base) (Martin et al., 2023; Johnson et al., 2024). Esses altos níveis de catecolaminas circulantes estão associados ao aumento da mortalidade e podem ser potencialmente usados como um fator adicional na previsão da mortalidade (Brierley & Carcillo 2018).

As vias β -adrenérgicas regulam extensivamente a função cardíaca e, especificamente, a hemodinâmica devido à extensa expressão cardíaca. Receptores β_1 compreendem 80% dos receptores β cardíacos e medeia inotropia, cronotropia, lusitropia e dromotropia. No entanto, em altas concentrações de catecolaminas, o efeito lusitrópico é superado pela taquicardia e aumento da contratilidade (Dunser & Hasibeder, 2009; Wachter & Gilbert, 2012). Receptores β_2 produzem efeitos cardíacos semelhantes aos β_1 (Bellettiet al., 2020), mas a ativação sustentada de β_2 leva a uma neutralização dos efeitos de β_1 (Lucia et al., 2018). Além disso, a resposta da epinefrina mediada pelo coração parece independente do β_2 funcional e é mediada principalmente pelo β_1 , que depende da ativação do β_1 (Taylor et al., 2023).

A análise dos parâmetros hemodinâmicos continuou em revisões retrospectivas de pacientes sépticos; no entanto, diferentemente de Berk et al., um estudo conduzido por Schmittinger et al. (2008) não encontrou nenhuma alteração no índice cardíaco (IC) após infusão de milrinona com metoprolol enteral iniciada após estabilização hemodinâmica. O controle da FC (65–95 bpm) foi alcançado em 39 de 40 pacientes, além de um aumento significativo no índice de volume sistólico (SVI) e a pressão venosa central (CVP) juntamente com dosagens de norepinefrina, vasopressina e milrinona diminuíram. Outros pequenos estudos retrospectivos de β_B na sepse não mostraram aumentos na mortalidade pelo uso agudo de β_B (Gutierrez et al., 2009).

Pequenos estudos observacionais prospectivos subsequentes continuaram a analisar parâmetros hemodinâmicos após β_B , especificamente esmolol, na sepse, um fármaco da classe dos beta-bloqueadores utilizado no tratamento de várias doenças do sistema cardiovascular, especialmente taquicardia supraventricular aguda e crise aguda hipertensiva. Alguns estudos demonstraram redução significativa do CO proporcional às reduções na FC (Gore e Wolfe, 2006), enquanto outros mostraram redução inalterada do CO (Morelli et al., 2016) ou insignificante do CO (Balik et al., 2012). Uma tendência mais consistente foi observada em relação ao SV com evidências de aumentos significativos (Du et al., 2016; Morelli et al., 2016) ou insignificantes documentados (Balik et al., 2012). Em uma análise de subgrupo, Du et al.

demonstraram que em pacientes com aumento do SV, a terapia com esmolol teve um risco menor de redução do CO (Du et al., 2016).

Similarmente a Schmittinger et al. (2008), Morelli et al. (2016) observaram redução nas necessidades de norepinefrina após esmolol, embora nem todos os estudos tenham observado uniformemente essa diferença (Balik et al., 2012). As medidas de perfusão tecidual, incluindo os níveis de lactato, foram conflitantes entre os estudos, com alguns mostrando reduções significativas no grupo esmolol (Du et al., 2016), enquanto outros tiveram reduções mais substanciais no grupo controle (Shang et al., 2016). Os estudos prospectivos não analisaram o risco ou a incidência de mortalidade associada a terapia com esmolol, mas Shang et al., (2016) concluíram uma duração significativamente menor da ventilação mecânica com esmolol em comparação ao controle ($p < 0,05$). Em relação ao momento do início do esmolol, esses estudos prospectivos foram relativamente consistentes ao tentar corrigir a pré-carga por meio da ressuscitação de fluidos antes da administração de uma dose de carga de esmolol. No entanto, o tempo, os limiares e os parâmetros para estabilização hemodinâmica variaram. Esses dados retrospectivos e prospectivos são coletivamente limitados por pequenos tamanhos de amostra e carecem de resultados clínicos relevantes, estabelecendo ímpeto para ensaios randomizados maiores.

O estudo de fase 2 de Morelli et al. (2013) sobre esmolol em pacientes com choque séptico que necessitavam de vasopressores em altas doses reavivou a discussão sobre β B na sepse. Esmolol atingiu a FC alvo (80–94 batimentos por minuto [bpm]) em todos os pacientes (-28 bpm; Intervalo interquartil [IQR = -37 a -21]) em comparação com o padrão de tratamento (-6 bpm; IC de 95% = -14 a 0) e resultou em uma redução média de 18 bpm ($p < 0,001$). O grupo esmolol exibiu melhorias no índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (VE) e diminuições na norepinefrina e nas necessidades de fluidos. Esmolol também melhorou o pH, o excesso de base e o lactato arterial. Vários outros ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliaram β B na sepse (Orbegozo Cortes et al., 2014; Yang et al., 2014; Wang et al., 2015; Xinqiang et al., 2015; Wang et al., 2017; Liu et al., 2019; Kakihana et al., 2020).

Cumulativamente, esses ensaios foram recentemente avaliados em revisões sistemáticas e meta-análises.

Chacko et al. (2015) avaliaram nove estudos em uma revisão sistemática e encontraram benefícios na maioria dos estudos com relação ao controle da frequência cardíaca, redução da mortalidade e parâmetros ácido-base, embora a força da evidência seja limitada devido à heterogeneidade e inclusão de apenas um RCT (Chacko & Gopal, 2015). Sanfilippo et al. (2015) foi a próxima revisão sistemática publicada que incluiu dois RCTs com a evidência adicional de Yang et al. (2014). Esta revisão sistemática afirmou ainda que o uso de β B em pacientes sépticos e com choque séptico conferiu redução da FC sem efeitos adversos significativos (Sanfilippo et al., 2015). As revisões sistemáticas anteriores incluem uma variedade de modelos de ensaios, mas uma meta-análise conduzida em 2018 avaliou o uso de esmolol em choque séptico e sepse de cinco ECRs (Liu et al., 2018).

Os três ensaios que relataram a taxa de sobrevivência mostraram que o uso de esmolol quando comparado ao controle foi associado a uma taxa de sobrevivência significativamente aumentada (RR = 2,06; IC de 95% = 1,52–2,79; $p = 0,006$). Com relação à hemodinâmica, o uso de esmolol não mostrou influência na pressão arterial sistêmica (PAM), pressão venosa central (PVC) ou saturação venosa central de oxigênio (ScVO₂), mas reduziu a FC e o biomarcador cardíaco troponina I. Em 2019, Lee et al. (2019) publicaram uma revisão sistemática de 14 estudos que incluíram cinco ECRs, embora apenas três desses ECRs fossem os mesmos incluídos na meta-análise de Liu et al. Seis dos estudos avaliaram o uso de β B e a mortalidade, que, apesar do possível viés de publicação, demonstraram uma razão de chances média de 0,4072 (IC 95% = 0,2602–0,6373) em favor do uso de β B.

Desde a publicação dessas revisões sistemáticas e meta-análises, houve um foco maior no tratamento de taquiarritmias na sepse. As evidências iniciais que deram suporte ao uso de β B em pacientes sépticos com fibrilação atrial resultaram de um estudo de coorte de propensão pareada de 2016. Esta análise concluiu que β B estava associado a menor mortalidade hospitalar quando comparado a bloqueadores dos canais de cálcio (CCBs), digoxina e amiodarona (Walkey et al., 2016).

Com relação ao controle da frequência, Bosch et al. descobriram que, em comparação com CCBs, amiodarona e digoxina, β B melhorou o controle da FC para <110 bpm em 1 hora para o tratamento de fibrilação atrial associada à sepse, embora esse efeito não tenha persistido para mostrar diferença significativa em 6 h (Bosch et al., 2020). Embora esses estudos incluíssem uma variedade de agentes β B, evidências mais recentes mudaram para focar exclusivamente no uso de β B de ação ultracurta, esmolol e landiolol. Kakihana et al. (Kakihana et al., 2020) analisaram a segurança e eficácia do landiolol em um RCT multicêntrico aberto no Japão que mostrou melhorias significativas no controle da FC e diminuição da incidência de novas arritmias. Este estudo focou especificamente em uma população de pacientes com $FC \geq 100$ bpm mantida por pelo menos 10 min sem alteração na dose de catecolamina e com diagnóstico de fibrilação atrial, flutter atrial ou taquicardia sinusal. O efeito adverso mais comum foi a hipotensão, que se resolveu rapidamente em todos os casos, dada a natureza de ação ultracurta do medicamento.

Hasegawa et al. realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de sete RCTs associados ao uso de esmolol e landiolol em pacientes com taquicardia persistente (definida como $FC > 95$ bpm) apesar da ressuscitação inicial. (Hasegawa et al., 2021). Seis dos RCTs incluídos relataram mortalidade em 28 dias. O uso de β B de ação ultracurta nesta população de pacientes de 572 pacientes foi associado a uma mortalidade significativamente menor em 28 dias (RR = 0,68; IC de 95% = 0,54–0,85; $p < 0,001$) com uma redução de risco absoluto de 18,2% conferindo um número necessário para tratar de 6 para prevenir a morte de um paciente.

O uso de betabloqueadores em pacientes sépticos continua controverso, especialmente com relação ao momento inicial. A taquicardia nos estágios iniciais da sepse é um importante mecanismo compensatório para garantir o débito cardíaco, o fornecimento de oxigênio e a perfusão (Marik & Flemmer 2016). O uso de betabloqueadores, especificamente com esmolol e landiolol, demonstrou reduzir a frequência cardíaca em pacientes sépticos sem efeitos deletérios na perfusão de órgãos-alvo e pode estar associado a melhores taxas de sobrevivência (Marik & Flemmer 2016).

Apesar de algumas variações de dosagem e tempo dentro dos RCTs que foram conduzidos, há um consenso geral de que o β B não deve ser iniciado até pelo menos 6 horas (h), e em alguns ensaios 24h, após a ressuscitação inicial com fluidos e uso de vasopressores (Santos & Lobo 2017; Zhao & Zhang 2019). Com isso em mente, a terapia com β B pode ser iniciada enquanto os pacientes ainda estão necessitando de vasopressores.

1.5 FLUOXETINA

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) são alguns dos medicamentos mais amplamente prescritos, com mais de 13% dos adultos usando esses medicamentos antidepressivos entre 2015 e 2018 (Brody & Gu, 2020). Os ISRS foram desenvolvidos originalmente na década de 1970 por sua capacidade de prevenir a recaptação de serotonina na fenda sináptica dos neurônios serotoninérgicos (Wong et al., 1974). Nos últimos anos, pesquisas tem reconhecido que os ISRS também têm uma ampla gama de efeitos periféricos, incluindo a regulação de processos imunológicos e metabólicos (Olguner Eker et al., 2017; Szałach et al., 2019). Além disso, os ISRS demonstraram efeitos benéficos e protetores em modelos animais de sepse (Rosen et al., 2019) e melhoria nos resultados de pacientes infectados com SARS-CoV-2 (Reis et al., 2022). Porém, os mecanismos subjacentes a esses efeitos protetores não são tão claros.

Foi relatado que os ISRSs têm efeitos anti-inflamatórios, o que sugere que eles podem proteger contra respostas inflamatórias graves e ao chamado *cytokine storm* (ou tempestade inflamatória) (Durairaj et al., 2015; Tynan et al., 2012). Também foi relatado que os ISRSs regulam aspectos do metabolismo sistêmico que estão desregulados durante a sepse e o choque séptico (Chiu et al., 2021; Pan et al., 2018; Rozenblit-Susan et al., 2016). Ainda não está claro se os efeitos anti-inflamatórios dos ISRSs estão de alguma forma relacionados ao efeito do medicamento no metabolismo lipídico ou se esses são efeitos independentes dos ISRSs que podem regular a sobrevivência do hospedeiro.

A fluoxetina é um ISRS, amplamente utilizado no tratamento da depressão maior, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), bulimia nervosa e

transtornos de ansiedade. Ela atua aumentando os níveis de serotonina no cérebro, o que contribui para a regulação do humor e alívio dos sintomas depressivos. Estudos demonstram que a fluoxetina tem um perfil de eficácia semelhante ao de outros ISRSs, porém com uma meia-vida mais longa, o que possibilita um regime de dosagem mais flexível para os pacientes (Wong et al., 2005). Recentemente, pesquisas sugerem que a fluoxetina pode ter efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, o que poderia contribuir para a mitigação da resposta inflamatória exacerbada observada no choque séptico (Gordon et al., 2016; de Mendonça et al., 2019).

Em modelos pré-clínicos, a fluoxetina demonstrou capacidade de modular a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e a IL-6, que são mediadores-chave na cascata inflamatória do choque séptico. Esses efeitos indicam que a fluoxetina pode ajudar a reduzir a inflamação sistêmica e, potencialmente, melhorar os resultados clínicos em pacientes com choque séptico. Além disso, a fluoxetina também mostrou propriedades antioxidantes que podem proteger contra o dano oxidativo induzido por um estado inflamatório severo, como o encontrado no choque séptico (de Mendonça et al., 2019).

1.6 PAROXETINA

Da mesma forma que a fluoxetina, a paroxetina é um ISRS utilizado no tratamento de depressão e transtornos de ansiedade. Estudos identificaram a paroxetina como um inibidor do GRK2 capaz de reverter a disfunção e remodelação cardíaca em modelos experimentais de infarto agudo do miocárdio (Lympelopoulos et al., 2007; Alonazi et al., 2023), demonstrando que a paroxetina atenua a remodelação cardíaca patológica ao inibir a via de sinalização GRK2-mediada por I κ B α /NF- κ B (do inglês *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) (Schumacher et al., 2015), diferente do mecanismo de ação da fluoxetina, que não tem ação na GRK2.

Dois relatos revelaram o papel da paroxetina como inibidor de GRK2 e a inibição da expressão de GRK2 resulta em melhora da contratilidade miocárdica em um modelo de insuficiência cardíaca após insuficiência aguda do miocárdio (Thal et al., 2012; Schumacher et al., 2015). Após infarto do miocárdio, a

expressão de GRK2 aumenta e a expressão ou atividade de GRK2 aparentemente aumentada desempenha um papel deletério na sinalização β -adrenérgica cardíaca, resultando em dessensibilização do receptor β -adrenérgico (β -AR) ou regulação negativa da expressão de β -AR (Seibold et al., 2000; Rengo et al., 2012). A inibição de GRK2 demonstrou melhorar efetivamente a função cardíaca em modelos animais de insuficiência cardíaca (Lymeropoulos et al., 2012; Cannavo et al., 2013; Salazar et al., 2013).

Sabe-se que o choque séptico é caracterizado por hipotensão arterial, diminuição da resistência vascular periférica e hiporreatividade a agentes vasoconstritores, sendo o óxido nítrico um importante mediador dessa disfunção orgânica (Serafim et al., 2018). Dados na literatura demonstraram que a hiporreatividade às catecolaminas está associada com uma diminuição na densidade de receptores α e β na aorta e no coração, respectivamente, bem como à um aumento nos níveis de GRK2 e que o óxido nítrico contribui para o aumento desta cinase na sepse (Zheng et al., 2023).

Evidências experimentais sugerem que a paroxetina também pode exercer efeitos benéficos através de suas propriedades anti-inflamatórias e moduladoras do sistema imunológico (Brueckmann et al., 2018; Haque, & Mohamradu 2019). Em modelos animais de sepse, a paroxetina demonstrou capacidade de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β , que desempenham papéis críticos na resposta inflamatória exacerbada que caracteriza o choque séptico, além de seu efeito na disfunção endotelial já citado anteriormente, melhorando a perfusão tecidual e a gravidade do choque (Wang et al., 2017; Brueckmann et al., 2018). Outro aspecto importante é a capacidade da paroxetina de atenuar o estresse oxidativo, que é um fator chave na progressão do choque séptico. Estudos indicam que a paroxetina pode inibir a formação de EROs e aumentar a expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) (Huang et al., 2020). Isso sugere que a paroxetina não apenas modula a resposta inflamatória, mas também protege contra danos oxidativos, contribuindo para a melhora do prognóstico em casos de sepse.

Uma vez que a disfunção endotelial é uma característica central do choque séptico, que contribui para a permeabilidade vascular aumentada, inflamação exacerbada e comprometimento da perfusão tecidual, a paroxetina

pode proteger o endotélio, reduzindo o estresse oxidativo e a inflamação endotelial, contribuindo na manutenção da integridade da barreira vascular (Brueckmann et al., 2018). Especificamente, a paroxetina parece atuar na preservação da função endotelial ao inibir a ativação de vias inflamatórias, como a via NF- κ B, que está fortemente envolvida na resposta inflamatória durante o choque séptico (Brueckmann et al., 2018; Huang et al., 2020). Além disso, a paroxetina pode aumentar a produção de NO endotelial, um importante vasodilatador e modulador da função vascular, contribuindo para a melhora da perfusão e redução da lesão orgânica associada ao choque séptico (Zhou et al., 2017).

Baseado nisso, existe a hipótese que a disfunção cardíaca e a diminuição da resistência vascular periférica observadas na sepse podem resultar de um aumento da atividade e/ou expressão de GRK2 total e fosforilado e sua inibição pode ser um alvo terapêutico relevante nos pacientes em choque séptico. Com base nessas linhas de literatura, postula-se um benefício clínico mensurável da paroxetina através da regulação da expressão de GRK2 em pacientes com choque séptico.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o efeito da fluoxetina e da paroxetina em relação ao placebo na redução do uso de vasopressores em pacientes com diagnóstico de choque séptico internados em unidade de terapia intensiva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a incidência de síndrome serotoninérgica em pacientes tratados com fluoxetina ou paroxetina no choque séptico, a fim de monitorar e garantir a segurança dos participantes de pesquisa;
- Comparar a variação do escore SOFA cardiovascular entre os pacientes randomizados para o grupo placebo, fluoxetina e paroxetina nas primeiras 96 horas após inclusão no estudo;
- Comparar dose cumulativa de vasopressores entre os pacientes randomizados para o grupo placebo, fluoxetina e paroxetina nas primeiras 96 horas após inclusão dos pacientes no estudo;
- Comparar dias livres de droga vasopressora durante a internação na UTI entre os pacientes randomizados para o grupo placebo, fluoxetina e paroxetina;
- Quantificar níveis de proteína C reativa entre os pacientes randomizados para o grupo placebo, fluoxetina e paroxetina;
- Acompanhar a curva de sobrevida entre os pacientes randomizados para o grupo placebo, fluoxetina e paroxetina por 28 dias após inclusão no estudo.

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado nos Comitês de ética e Pesquisa dos dois centros participantes: Hospital São José de Criciúma - Santa Catarina e Hospital São José de Colatina – Espírito Santo (ANEXO I).

Os prontuários dos pacientes foram verificados e os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa. Uma vez aceito, o paciente ou responsável legal foi convidado a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Neste termo consta a data e a assinatura do profissional que abordou e esclareceu o paciente e/ou familiares sobre a natureza do estudo. Terminado o processo de inclusão, TCLE preenchido com assinaturas e data, disponibilizou-se uma via ao participante ou responsável direto, e outra ficou em posse do pesquisador responsável. Foi garantido e orientado ao participante e/ou responsável o direito de recusar a participar do estudo, ou de retirar-se, a qualquer momento que considerar, por quaisquer razões.

O estudo foi conduzido de acordo com protocolo embasado na ética e nos princípios morais, com origem na Declaração de Helsinki, revisão 2000 e todos os regulamentos locais cabíveis. Dessa forma, foi realizado conforme as determinações estabelecidas nas orientações de boa prática clínica, profissional, ética e moral e com as leis e costumes locais prevalentes. O investigador ou seu representante fez explicação da natureza do estudo ao participante e/ou familiares ou responsável e respondeu a todas as dúvidas pertinentes a este estudo.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo caracteriza-se como um ensaio clínico multicêntrico. Randomizado, duplo cego, com *follow-up*, com placebo e comparador ativo, construído de acordo com o protocolo SPIRIT (do inglês Standart Protocol Items: Recommendations for interventional Trials) (David Moher, 2013).

3.3 LOCAL DO ESTUDO

Este estudo foi realizado em UTIs de duas unidades hospitalares. 1) Hospital São José de Criciúma - Santa Catarina e 2) Hospital São José de Colatina – Espírito Santo. O estudo foi registrado na base *Clinical Trials* sob o número NCT 04219735.

3.4 POPULAÇÃO E CÁLCULO AMOSTRAL

A população do estudo foi composta por pacientes que foram internados nas diferentes UTIs do Hospital São José de Criciúma - Santa Catarina e da UTI do Hospital São José de Colatina – Espírito Santo.

Por se tratar de um estudo piloto não foi realizado cálculo do tamanho amostral a priori. Foram incluídos pacientes a fim de garantir um número de ao menos 20 pacientes por grupo experimental, chegando a um n total de 78.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.5.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes de idade igual ou superior a dezoito (18) anos, com diagnóstico de choque séptico há menos de 48 horas e em uso de dose mínima de noradrenalina (0,01 mcg/kg/min [microgramas/kilo/minuto]), que aceitaram, (refere-se ao próprio paciente ou responsável legal) participar da pesquisa mediante assinatura do TCLE.

3.5.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos deste estudo gestantes; pacientes com incapacidade de uso do trato gastrointestinal; pacientes com intolerância conhecida a paroxetina e/ou fluoxetina; pacientes em uso prévio e concomitante de medicamentos que podem potencializar a ocorrência da síndrome serotoninérgica (tramadol, citalopram, escitalopram, sertralina, desvenlafaxina, venlafaxina, duloxetina, sibutramina, bupropiona, amitriptilina, nortriptilina, lítio) e

pacientes em cuidados de fim de vida ou com sobrevida esperada menor que 24h no momento da elegibilidade

3.6 RANDOMIZAÇÃO

Os pacientes incluídos foram randomizados de forma simples através de envelopes lacrados e alocados na proporção de 1:1:1 em três grupos: grupo placebo, grupo paroxetina (40 miligramas/dia [mg/dia]) ou grupo fluoxetina (40mg/dia). Em cada grupo foi administrada a respectiva medicação em dose única diária por 5 dias a partir da randomização ou até 24h após a resolução do choque. O início do tratamento aconteceu em no máximo 48 horas após a randomização. As medicações do estudo foram administradas via oral. Na impossibilidade de via oral, a administração por sonda nasogástrica ou nasoenteral foi realizada.

O grupo fluoxetina foi incluído no estudo pois, apesar de ser também uma droga inibidora da recaptção de serotonina como a paroxetina, não tem ação na GRK2, neste caso, serviu como um grupo ativo comparativo ao grupo paroxetina. A dose é composta por uma cápsula de paroxetina ou fluoxetina ou placebo (de igual forma, cheiro e cor). O mascaramento foi quadruplo: participante; provedor de cuidados; investigador e analista.

3.7 VARIÁVEIS

As variáveis coletadas foram: Idade, gênero, sítio da infecção, escore SOFA, escore Charlson, SAPS III (do inglês: *Simplified Acute Physiology Score III*), mortalidade, uso total de vasopressores (quantidade, tipo e tempo de uso), necessidade de ventilação mecânica, parâmetros bioquímicos, hematológicos, de coagulação, respiratórios e metabólicos necessários para o cálculo dos escores.

3.7.1 Escore SOFA

A tabela 1 apresenta os parâmetros coletados para se obter o escore SOFA. Através do escore SOFA é possível avaliar a gravidade de disfunções orgânicas de pacientes criticamente doentes através do comprometimento de seis sistemas do organismo: respiratório, cardiovascular, renal, hepático, coagulação e neurológico. Cada sistema é pontuado de 0 a 4, e a soma das pontuações resulta no escore total. Um aumento no escore SOFA ao longo do tempo está associado a um pior prognóstico e maior mortalidade (Serafim et al., 2018).

No presente estudo o escore SOFA cardiovascular foi obtido no momento da randomização (*baseline*) e nas horas subsequentes do estudo (24h, 48h, 72h e 96h) para pontuar o pior escore SOFA em cada tempo de cada grupo.

Tabela 1: Sistema de pontuação para se obter o escore SOFA

SCORE SOFA CARDIOVASCULAR
0-SEM HIPOTENSÃO
1-PAM<70MMHG
2-DOPAMINA <5 OU DOBUTAMINA (QUALQUER DOSE)
3-DOPAMINA>5 OU ADRENALINA <=0,1OU NORADRENALINA <=0,1
4-DOPAMINA >15, ADRENALINA>0,1 OU NORADRENALINA >0,1

3.7.2 SAPS III

SAPS III foi obtido logo após a randomização dos pacientes incluídos no estudo. O SAPS III é um sistema de pontuação utilizado em UTIs para avaliar a gravidade da doença e prever a mortalidade hospitalar. Considera diversas variáveis, como idade, presença de comorbidades, sinais vitais, e resultados laboratoriais (Vincent et al., 2022).

3.7.3. Escore Charlson

O escore de comorbidade de Charlson é uma ferramenta utilizada para prever o risco de morte a longo prazo com base na presença de comorbidades

em pacientes. Cada comorbidade é atribuída uma pontuação que reflete seu impacto na mortalidade, e a soma dessas pontuações gera o escore total de Charlson. Um escore mais alto indica maior risco de mortalidade (D'Hoore et al., 2023). O escore Charlson foi obtido logo após a randomização dos pacientes incluídos no estudo

3.7.4. Parâmetros laboratoriais

Para mensuração dos parâmetros laboratoriais (metabólicos, renais, de coagulação e hematológicos), a equipe de enfermagem dos respectivos hospitais coletou informações e/ou fluidos biológicos necessários de cada paciente e armazenou de forma adequada para cada técnica e em cada tempo conforme o delineamento do estudo. As análises foram conduzidas conforme metodologia de cada centro de análises clínicas.

3.8 DESFECHOS

O desfecho primário foi o tempo para descontinuação do vasopressor. Como desfechos secundários foram avaliadas a dose cumulativa de vasopressor nas primeiras 48 horas após a randomização, a variação na pontuação de avaliação de falência orgânica sequencial cardiovascular de 24h a 96h após a randomização, a mortalidade hospitalar e o tempo de uso de drogas vasoativas em até 96h.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram organizados em planilhas, para posterior análise, no software IBM *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 21.0. Foi realizada uma análise descritiva das variáveis estudadas, relatando a frequência e porcentagem das variáveis qualitativas e a média e o desvio padrão e mediana e amplitude interquartil quando não seguiu distribuição normal. Todos os resultados foram expressos por meio de tabelas e/ou gráficos.

As análises inferenciais foram realizadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$, portanto um intervalo de confiança de 95%. A investigação da distribuição das variáveis quantitativas quanto à normalidade foi realizada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk.

A comparação da média das variáveis quantitativas entre as categorias das variáveis qualitativas politômicas, nos casos em que a variável quantitativa não apresentou distribuição Normal, foi empregado o teste H de Kruskal-Wallis. Nos casos em que foi observada distribuição Normal, foi realizada por meio da aplicação da análise de variância de uma via (ANOVA), seguida do *post hoc* teste de Tukey quando observada significância estatística.

A investigação da existência de associação entre as variáveis qualitativas foi realizada por meio da aplicação dos testes Qui-quadrado de Pearson. A comparação das medianas e médias dos grupos placebo, fluoxetina e paroxetina com as variáveis quantitativas pareadas foram realizadas por meio da aplicação do teste de Friedmann, quando observada distribuição não Normal, seguido do *post hoc* teste de Wilcoxon quando observada significância estatística.

A comparação das frequências dos grupos placebo, fluoxetina e paroxetina com as variáveis quantitativas pareadas foram realizadas por meio da aplicação do Q de Cochran, quando observada distribuição não Normal, seguido da análise de resíduo quando observada significância estatística.

4. RESULTADOS

A tabela 2 apresenta os dados descritivos dos pacientes incluídos no estudo. Dos 78 pacientes incluídos, n=32 foram randomizados para o grupo placebo, n=19 para o grupo fluoxetina e n=27 para o grupo paroxetina. A média de idade dos pacientes foi de $61,41 \pm 18,23$ no grupo placebo, $64,95 \pm 10,07$ no grupo fluoxetina e $63,93 \pm 14,53$ no grupo paroxetina. De todos os pacientes incluídos, 29 são do gênero feminino e 49 são do gênero masculino. O principal sítio de infecção foi pulmonar (46,4% no grupo placebo; 36,8% no grupo fluoxetina e 52,6% no grupo paroxetina), seguido de urinário, abdominal.

Em relação ao uso de vasopressor associado, no grupo placebo, 45,2% dos pacientes estavam em uso, 21,1% do grupo fluoxetina estavam em uso de vasopressor associado e no grupo paroxetina 29,6%. Escores foram aplicados logo após randomização. No grupo placebo, a média do score Charlson foi $4,8 \pm 2,3$; no grupo fluoxetina a média foi $4,1 \pm 2,4$ e no grupo paroxetina a média foi $5,3 \pm 2,0$. O SAPS III no grupo placebo foi de $65,7 \pm 12,8$; $65,2 \pm 19,8$ no grupo fluoxetina e $78,7 \pm 18,2$ no grupo paroxetina. O score SOFA basal foi de $6,0 \pm 2,5$ no grupo placebo; $6,7 \pm 2,9$ no grupo fluoxetina e $8,5 \pm 3,4$ no grupo paroxetina.

Tabela 2: Dados descritivos dos pacientes incluídos no estudo.

	Grupo, Média ± Desvio Padrão, n(%)		
	Placebo n=32	Fluoxetina n=19	Paroxetina n=27
Idade (anos)	61,41 ± 18,23	64,95 ± 10,07	63,93 ± 14,53
Sexo			
Feminino	11 (34,4)	5 (26,3)	13 (48,1)
Masculino	21 (65,6)	14 (73,7)	14 (51,9)
Sítio de Infecção			
Pulmão	13 (46,4)	7 (36,8)	10 (52,6)
Urinário	4 (14,3)	4 (21,1)	3 (15,8)
Abdominal	3 (10,7)	2 (10,5)	1 (5,3)
Cutâneo	2 (7,1)	1 (5,3)	1 (5,3)
Corrente sanguínea	1 (3,6)	1 (5,3)	0 (0,0)
Outros	1 (3,6)	2 (10,5)	2 (10,5)
Indefinido	4 (14,3)	2 (10,5)	2 (10,5)
Uso de vasopressor associado			
(Vasopressina)			
Sim	14 (45,2)	4 (21,1)	8 (29,6)
Não	17 (54,8)	15 (78,9)	19 (70,4)
Score Charlson	4,8 ± 2,3	4,1 ± 2,4	5,3 ± 2,0
SAPS III	65,7 ± 12,8	65,2 ± 19,8	78,7 ± 18,2
Score SOFA	6,0 ± 2,5	6,7 ± 2,9	8,5 ± 3,4

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

A figura 5 apresenta a mediana das doses totais de noradrenalina aplicadas nos pacientes de cada grupo em cada tempo estudado. Todos os grupos apresentaram variação ao longo do tempo estudado. O grupo placebo iniciou com mediana de 0,14 (0,05 – 0,39) de noradrenalina e reduziu para 0,02 (0,00 – 0,18) em 96h de uso ($p < 0,001$). O grupo fluoxetina iniciou com mediana de 0,10 (0,04 – 0,17) em 24h e em 96h reduziu para 0,00 (0,00 – 0,03) ($p < 0,001$). O grupo paroxetina iniciou com dose de 0,20 (0,06 – 0,43) em 24h, obteve variação significativa para 0,07 (0,01 – 0,22) em 48h e reduziu novamente em 96h 0,02 (0,00 – 0,21) ($p < 0,001$).

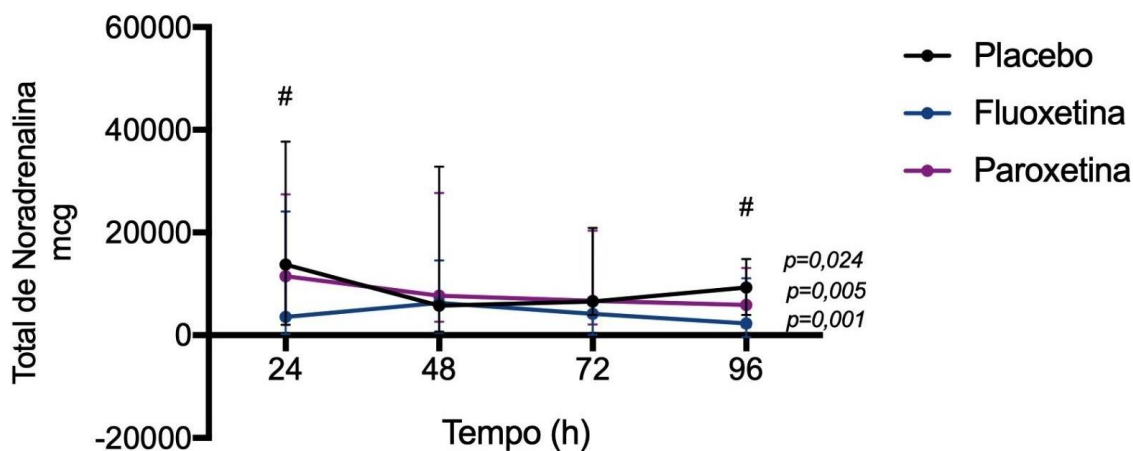


Figura 5: Dose total de noradrenalina aplicada nos pacientes em cada tempo estudado. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil e expressos como mcg. Diferença temporal foi observada após aplicação do teste de Friedman *pos hoc* Wilcoxon em todos os grupos. Diferença significativa entre os grupos foi obtida após aplicação de ANOVA *pos hoc* Tukey no tempo de 24h e 96h. # significa que o placebo foi diferente do grupo fluoxetina. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O tempo de uso de drogas vasoativas foi mensurado em horas. A figura 6A apresenta a mediana de horas de uso (HC) com drogas vasoativas (DVA) em cada grupo. O grupo placebo apresentou uma mediana de 63,0 (23,5 – 135,5), o grupo fluoxetina apresentou um valor mediano de 60,0 (6,5 – 107,0) e o grupo paroxetina 60,0 (28,0 – 118,0). Os valores não apresentaram diferença significativa quando comparados entre si ($p=0,744$).

A figura 6B apresenta a mediana de horas sem (HS) DVA de cada grupo em até 28 dias. O grupo placebo apresentou mediana de 69,0 (0,0 – 128,5), enquanto que o grupo fluoxetina apresentou mediana de 71,0 (0,0 – 153,3) e o grupo paroxetina valor mediano de 142,5 (2,0 – 279,5). Embora entre grupos os valores não tenham apresentado diferença significativa ($p=0,437$), o grupo paroxetina apresentou maior mediana de tempo sem uso de drogas vasoativas.

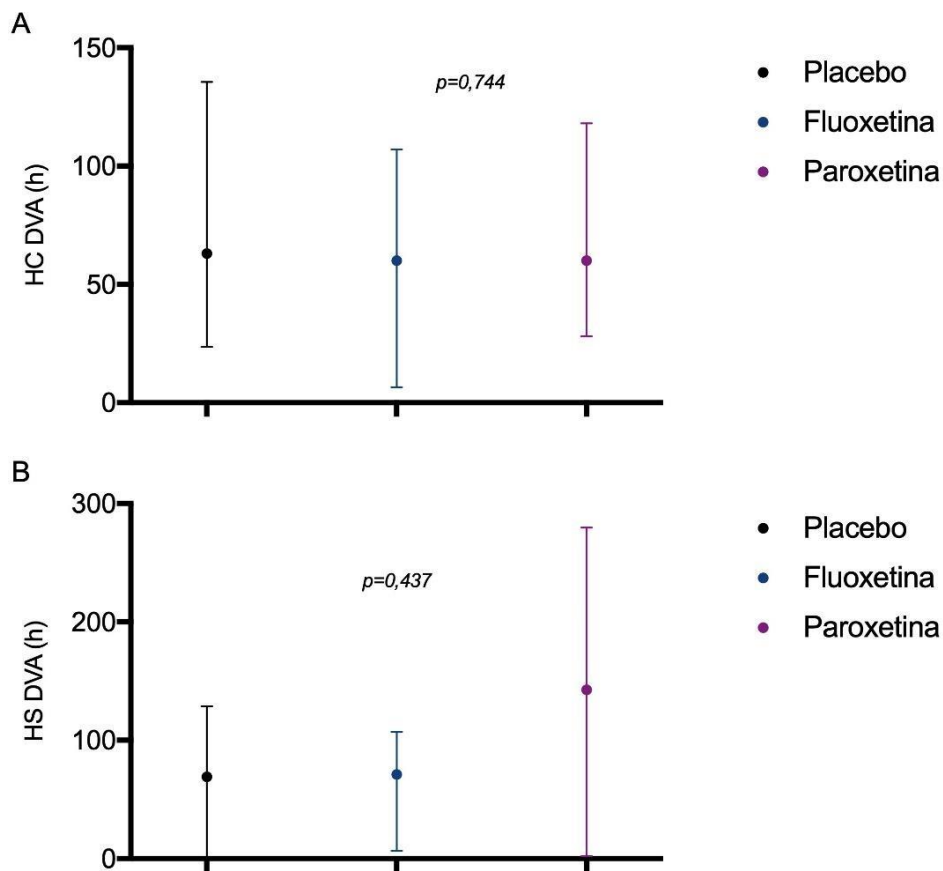


Figura 6: Horas de uso de drogas vasoativas (A) e horas sem uso de drogas vasoativas (B) nos diferentes grupos. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Valor obtido após aplicação do teste H de Kruskal-Wallis para amostras independentes.

A figura 7 apresenta a mediana (e intervalo interquartil) do escore SOFA cardiovascular obtido em cada grupo do estudo em cada tempo determinado. No grupo placebo um escore inicial de 2,9 (2,9 - 4,0) foi obtido em 24h após randomização e em 96h o escore do grupo foi de 1,8 (0,2 - 3,0) ($p < 0,001$), caracterizando diferença significativa temporal. No grupo fluoxetina o escore inicial foi de 3,0 (2,0 - 4,0) em 24h e em 96h o escore foi de 2,0 (1,0 - 2,5) ($p < 0,001$). Por fim, no grupo paroxetina, o escore em 24h foi de 3,0 (3,0 - 4,0) e ao final (96h) o escore foi de 1,0 ($p < 0,001$), ambos com diferença significativa temporal após aplicação do teste estatístico. Após aplicar o teste ANOVA entre os grupos, redução significativa foi observada em 96h quando comparados ambos grupos placebo e fluoxetina com o grupo paroxetina ($p < 0,001$).

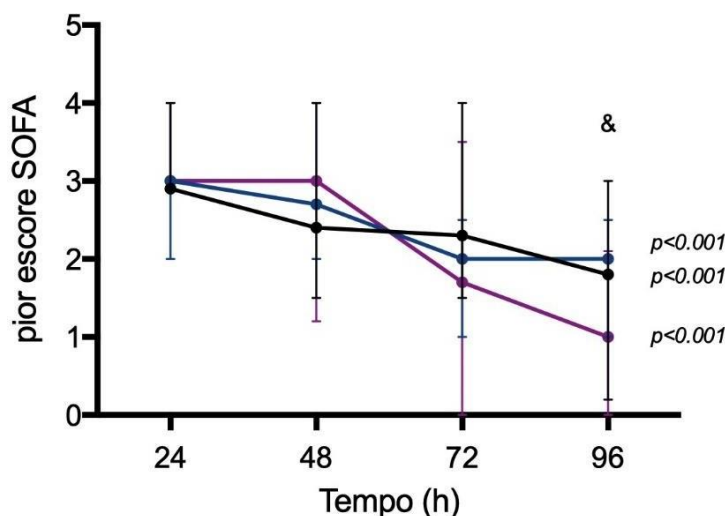


Figura 7: Pior escore SOFA obtido no grupo de pacientes incluídos no estudo nos tempos de 24h, 48h, 72h e 96h. A pontuação é de 0-4. Diferença temporal foi observada após aplicação do teste de Friedman *pos hoc* Wilcoxon em todos os grupos. Diferença significativa entre os grupos foi obtida após aplicação de ANOVA *pos hoc* Tukey no tempo de 96h. & significa que o grupo fluoxetina e o grupo placebo são diferentes do grupo paroxetina. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Como marcador de condição inflamatória aguda, níveis de proteína C - Reativa (PCR) foram quantificados no soro dos pacientes incluídos no estudo. A figura 8 apresenta os resultados de cada grupo e uma análise temporal mostra que há diferença significativa quando comparado os valores de 24h com os tempos de 72h ($p < 0,0001$) e 96h ($p < 0,0001$) em cada grupo avaliado individualmente, mas não em 48h. Não houve diferença entre os grupos quando comparados entre si.

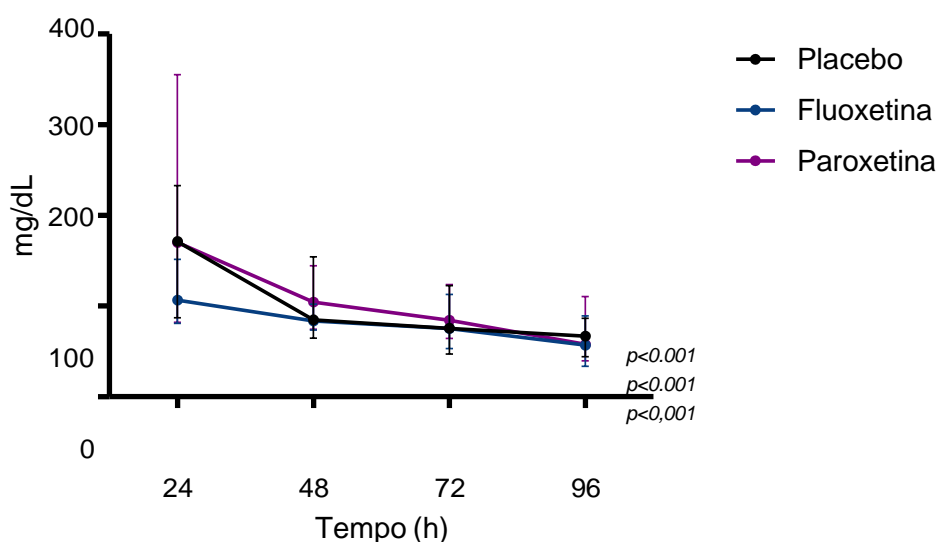


Figura 8: Níveis de PCR quantificados no soro dos pacientes incluídos no estudo nos tempos de 24h, 48h, 72h e 96h. Os níveis são expressos em mg/dL. Diferença temporal foi observada após aplicação do teste de Friedman *pos hoc* Wilcoxon. Não houve diferença entre os grupos após aplicação de ANOVA *pos hoc* Tukey. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo

A figura 9 apresenta a curva de sobrevivência Kaplan Meier obtida no decorrer do estudo (até 28 dias). A sobrevivência do grupo placebo foi de 52%, no grupo fluoxetina foi de 37% e no grupo paroxetina foi de 70% durante o período de 28 dias de acompanhamento, embora não tenha apresentado diferença significativa entre os grupos ($p = 0,340$).

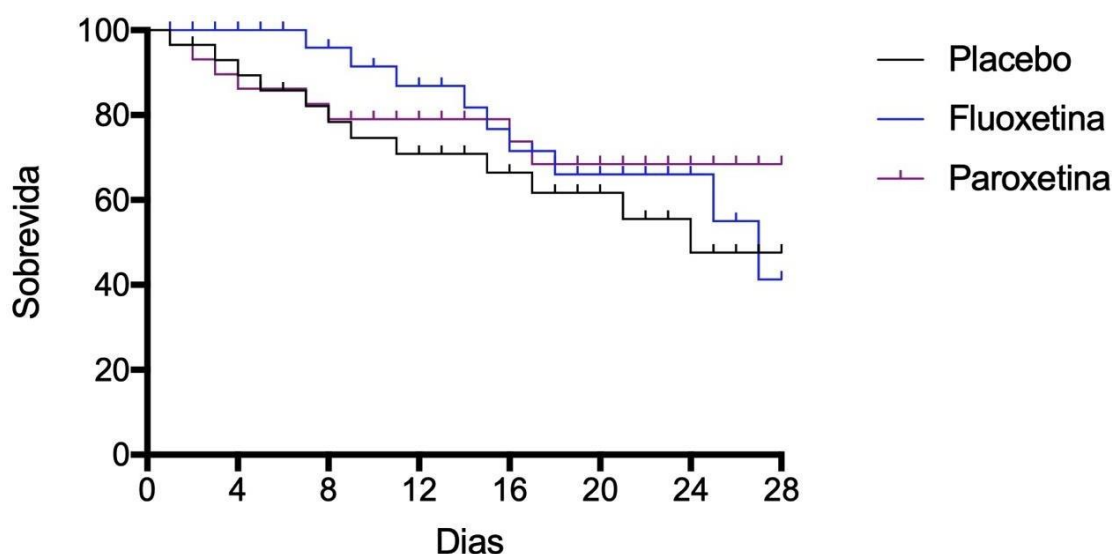


Figura 9: Curva Kaplan Meier de sobrevivência dos pacientes incluídos no estudo. Acompanhamento da mortalidade hospitalar em até 28 dias. Teste de Log rank $p=0,340$. Não houve diferença significativa entre os grupos.

5. DISCUSSÃO

Este estudo buscou avaliar e comparar o efeito do uso da fluoxetina e da paroxetina, principalmente na redução do uso de vasopressores, em pacientes com diagnóstico de choque séptico, com ênfase na função cardiovascular durante o período de internação na UTI. Gravidade da doença e predição de mortalidade foram mensuradas através de escores específicos, bem como o tempo de uso de vasopressores em pacientes randomizados em três diferentes grupos, por 96h após a inclusão no estudo. O estudo analisou a descontinuação do uso de vasopressores, através da mensuração do tempo de uso e sem uso das drogas vasoativas, um indicador importante de recuperação cardiovascular em pacientes críticos com sepse.

O estudo conseguiu selecionar uma amostra de pacientes com características semelhantes entre os grupos na randomização, características estas condizentes com dados epidemiológicos encontrados em estudos recentes na população brasileira (Machado et al, 2018). Indivíduos apresentando escores de gravidade e prognóstico altos, escore SOFA e escore SAPS III respectivamente, sexo masculino como o mais prevalente, maioria dos pacientes idosos acima de 60 anos de idade e o sítio de infecção mais comum o pulmonar.

O choque séptico é uma condição crítica caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica à infecção, resultando em hipotensão refratária à reposição volêmica e disfunção orgânica (Dellinger et al., 2013; Levy et al., 2018). O manejo do choque séptico requer intervenções rápidas e eficazes para restaurar a perfusão tecidual e prevenir a falência circulatória (Levy et al., 2018). Nesse contexto, vasopressores como a norepinefrina e a vasopressina são utilizados para aumentar a resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, elevar a pressão arterial em pacientes cuja hipotensão persiste mesmo após a reposição adequada de fluidos (Annane et al., 2018).

O uso de vasopressores é guiado por metas hemodinâmicas específicas, como a manutenção de uma pressão arterial média (PAM) adequada, para garantir a perfusão dos órgãos vitais (Annane et al., 2018). No entanto, a administração de vasopressores não é isenta de riscos e doses elevadas ou o uso prolongado podem levar a efeitos adversos. Por isso, a escolha do tipo de vasopressor, a dose e a duração da terapia devem ser cuidadosamente ajustadas com base na resposta clínica do paciente e na monitorização contínua dos parâmetros hemodinâmicos (Dellinger et al., 2013).

Neste estudo a mediana de noradrenalina total (em mcg) foi semelhante entre os grupos e o tempo de uso (horas com DVA) também foi estatisticamente igual, porém o tempo sem uso (horas sem DVA) foi ligeiramente maior no grupo que recebeu a paroxetina. A semelhança na dose total de vasopressores e no tempo de uso sugere que a administração de paroxetina não alterou significativamente a necessidade de vasopressores em termos absolutos. No entanto, o aumento no tempo sem uso de vasopressores (horas sem DVA) no grupo que recebeu paroxetina pode indicar um benefício potencial, sugerindo que a paroxetina poderia estar associada a uma recuperação mais rápida ou a

uma menor necessidade de suporte hemodinâmico contínuo. Esta hipótese, a ser comprovada de forma independente em estudos futuros com maior número de participantes, pode ser amparada pelo menor escore SOFA cardiovascular encontrado no grupo paroxetina nas 96 horas desta pesquisa. O escore SOFA cardiovascular foi obtido em cada tempo do estudo. A mediana da pontuação inicial foi semelhante em todos os grupos, mas houve uma redução significativa no grupo paroxetina em 96h. A progressão do escore SOFA ao longo do tempo pode ajudar a monitorar a resposta ao tratamento e a evolução do estado clínico do paciente. A redução significativa no escore SOFA cardiovascular no grupo paroxetina após 96 horas pode sugerir que a paroxetina teve um efeito benéfico na melhora da função orgânica, contribuindo para uma recuperação mais rápida e eficaz em comparação com outros grupos. A paroxetina, como um ISRS, tem mostrado efeitos que podem influenciar a recuperação e o estado clínico de pacientes críticos, potencialmente impactando positivamente no grau de disfunção orgânica avaliada pelo escore SOFA (Sheng et al., 2001; Abcouwer et al., 2008).

Os ISRS estão sendo estudados em laboratório, por nosso grupo de pesquisa, explorando os efeitos da fluoxetina e paroxetina na função imunológica e cardiovascular em modelos animais com sepse. Resultados preliminares mostraram que o tratamento com paroxetina resultou em maior migração de neutrófilos para o local da infecção por prevenir a internalização do receptor de quimiocina 2 (CXCR2) nos neutrófilos (dados não publicados). Já foi comprovado, em estudos recentes, que a atividade da GRK2 também está associada a uma redução no receptor CXCR1 na membrana plasmática dos macrófagos, o que prejudica a resposta adequada a um segundo insulto após a sepse. Portanto, a paroxetina promove uma resposta imunológica mais eficiente na região tecidual do foco infeccioso e tem efeito protetor contra novas infecções do hospedeiro durante a fase pós sepse (Ge et al., 2016; Colón et al., 2024). Mesmo com níveis semelhantes da quimiocina 2 (CXCL2) em modelo animal de ligação e perfuração cecal (do inglês *cecal and ligation puncture* - CLP), a paroxetina garantiu uma migração eficiente de neutrófilos para o foco infeccioso, sugerindo que seu efeito é independente da produção de quimiocinas e sua ligação ao CXCR2, mas dependente de um ou mais mecanismos na sinalização

intracelular, conforme demonstrado por estudos anteriores relatando a inibição do GRK2 dependente de paroxetina (Schumacher et al., 2015; Carlson et al., 2021; Sun et al., 2021; Zhao et al., 2023; Keretsu et al., 2019; Thal et al., 2012). Ainda, nesse estudo, foi demonstrado que camundongos tratados com paroxetina apresentaram resolução da infecção mais eficiente e diminuição da bacteremia devido ao aumento da migração de neutrófilos para o foco infeccioso na peritonite induzida pelo modelo CLP. Assim, foi possível demonstrar que a paroxetina preveniu a regulação negativa do CXCR2 na membrana de neutrófilos e outras células.

Além deste benefício imunológico, a paroxetina possui ação direta na modulação da resposta adrenérgica do sistema cardiovascular tornando as células miocárdicas e da musculatura lisa vascular mais susceptíveis a ação das catecolaminas. Estes efeitos encontrados decorrem, principalmente, por sua ação inibitória intrínseca sobre a GRK2. A GRK2 é uma proteína kinase inibitória da sinalização adrenérgica celular e da sinalização quimiotática de neutrófilos, portanto, responsável pela contra regulação fisiológica destas vias metabólicas. Em modelos experimentais de sepse estas vias se tornam constantemente inibidas pela GRK2 impactando negativamente na recuperação da resposta adrenérgica vascular e na ação mais eficiente do sistema imunológico do hospedeiro. Sabe-se que o agravamento da sepse está associado à disfunção orgânica e, conseqüentemente cardiovascular, e, esse evento parece estar associado a internalização dos receptores adrenérgicos (Sônego et al., 2016; Czaikoski et al., 2016). Um estudo sobre a eficácia da paroxetina em contextos críticos indicou que ela pode promover um estado mais estável e influenciar positivamente a estabilidade geral dos pacientes (Muller et al., 2010). Estudos clínicos sobre a paroxetina em condições críticas, como aqueles discutidos por Gaffan et al. (2006), podem sugerir que a manutenção da estabilidade clínica está associada a melhores resultados a longo prazo e a uma recuperação mais controlada.

Nesse contexto, o estudo previamente realizado em modelo animal mostrou que a resposta inflamatória atenuada durante o uso da paroxetina esteve associada a melhor controle da pressão arterial. Embora os efeitos benéficos da paroxetina na pressão arterial possam ser consequência da

melhora na migração de neutrófilos e na depuração do microrganismo, é plausível que a paroxetina também possa afetar diretamente a resposta cardiovascular, uma vez que o GRK2 também medeia a internalização de adrenoceptores no coração e nos vasos. A inibição da ação da GRK2 nas células vasculares interrompe a via contra regulatória de internalização dos receptores adrenérgicos de membrana, via mediada pelas arrestinas, tornando estas células mais responsivas às catecolaminas. (Dal-Secco et al., 2017; Ferrero et al., 2022).

A redução no tempo de uso de vasopressores está associada a melhores desfechos, como menor risco de complicações associadas ao uso prolongado desses medicamentos. Estudos exploraram os efeitos dos vasopressores nos resultados dos pacientes, particularmente em pacientes gravemente enfermos (David et al., 2022; Mermiri et al., 2023). O uso prolongado de vasopressores pode estar associado a efeitos adversos como disfunção renal, isquemia de tecidos e aumento do risco de infecções. Reduzir a duração do uso desses medicamentos pode diminuir a incidência desses problemas e melhorar os desfechos gerais (David et al., 2022). Estudos mostram que a duração do uso de vasopressores pode influenciar significativamente os desfechos clínicos, e a gestão eficaz do tempo de uso é essencial para melhorar os resultados em pacientes gravemente enfermos (Levy et al., 2018; Duan et al., 2020; Russell et al., 2017). A redução na necessidade de vasopressores pode ser um marcador de melhora na função cardiovascular e na recuperação geral do paciente (Mermiri et al., 2023).

O desfecho primário do estudo, tempo para descontinuação do uso de droga vasopressora, explorado através do tempo com e sem droga vasopressora, pode não ter tido diferença estatística em decorrência da análise restrita temporal da pesquisa em até 96 horas. Uma análise de acompanhamento temporal maior pode, em estudos futuros, encontrar resultados mais robustos em relação a este desfecho, pois muitos pacientes permaneceram em uso do vasopressor além do limite de 96 horas. O tempo de acompanhamento estipulado pode não ter sido condizente com a gravidade elevada dos participantes no momento da randomização. Pacientes com escores de gravidade elevados associado a múltiplas disfunções orgânicas,

semelhante ao encontrado nesta pesquisa, necessitam de maior tempo para descontinuação completa do vasopressor.

Na comparação entre os 3 grupos não houve diferença na queda temporal dos níveis plasmáticos da proteína C reativa, o que sugere a resposta inflamatória ser semelhante independentemente do tipo de intervenção aplicada. Os dois principais mecanismos benéficos, sobretudo da paroxetina, no choque séptico, giram em torno da sensibilização dos receptores adrenérgicos cardiovasculares e inibição da internalização dos receptores de quimiocinas CXCR2 dos neutrófilos, ações estas ligadas a atividade inibitória da GRK2 e não envolvidas diretamente no grau de resposta inflamatória do hospedeiro (Dal-Secco et al., 2017; Ferrero et al., 2022).

Em síntese, o presente estudo revelou o efeito benéfico da paroxetina durante a sepse. Um possível efeito está nos neutrófilos (dados de estudo prévio), que parecem independentes das vias de recaptação de serotonina e dependentes da inibição de GRK2. Os estudos *in vitro* conduzidos pelo grupo são consistentes quanto à capacidade da paroxetina em preservar o CXCR2 na membrana do neutrófilo e outros tipos de células, sugerindo que este pode ser o mecanismo pelo qual a paroxetina contribui para uma melhor migração de neutrófilos para o foco infeccioso na sepse experimental (dados não publicados). Por outro lado, o ensaio clínico conduzido, foco do presente objeto, complementa os achados prévios, demonstrando melhor estabilidade hemodinâmica do paciente tratado com paroxetina, redução da pontuação SOFA cardiovascular e menor percentual de mortalidade observado.

Esse estudo apresenta limitações que dificultam uma análise mais robusta e detalhada dos resultados. A ausência de uma exploração bioquímica e molecular dos efeitos das drogas na resposta inflamatória, como mensuração dos níveis de interleucinas, de GRK2 e dos receptores de membrana de neutrófilos, reduz a compreensão detalhada dos mecanismos envolvidos. O uso de medicamentos enterais é também uma crítica plausível, já que a hipoperfusão do trato gastrointestinal presente na fase aguda dos pacientes em choque séptico podeter impactado negativamente nos níveis séricos dos fármacos. A administração endovenosa pode, em trials futuros, garantir uma ação mais uniforme e eficaz das drogas. Outro limitante, já citado anteriormente, foi o tempo estipulado de análise dos desfechos. Uma análise temporal, além do explorado nesta

pesquisa, pode encontrar resultados surpreendentes em relação ao tempo de descontinuação do vasopressor.

Importante ressaltar que esse é o primeiro ensaio clínico randomizado e multicêntrico sobre o uso de paroxetina e fluoxetina no tratamento do choque séptico. Por ser um estudo piloto não foi capaz de demonstrar uma redução na mortalidade dos pacientes que sofreram a intervenção. Deve-se deixar registrada a capacidade desta pesquisa em demonstrar um certo grau de segurança em relação ao uso destes fármacos em pacientes em choque séptico. O efeito colateral principal, e mais grave, esperado pelo uso da paroxetina ou fluoxetina nos pacientes críticos é a síndrome serotoninérgica. Nesta pesquisa nenhum dos participantes desenvolveu a síndrome, corroborando para o uso seguro destas drogas em estudos futuros. O fato dos resultados apresentarem importância clínica relevante, e até o momento um certo grau de segurança do uso clínico no choque séptico, permite que o estudo continue a inclusão de mais pacientes. A ampliação do n amostral poderá contribuir para a identificação de subgrupos específicos, possibilitando a personalização da análise estatística e a validação dos achados. Com isso, o estudo poderá fornecer evidências mais sólidas para futuras recomendações clínicas.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados deste estudo, é plausível mencionar que a administração de paroxetina em pacientes criticamente doentes mostrou benefícios potenciais em comparação com fluoxetina e placebo, particularmente em termos de recuperação cardiovascular e estabilidade clínica. Embora a somatória total de vasopressores utilizada tenha sido semelhante entre os grupos, a redução significativa no escore SOFA cardiovascular em 96h indica que esse tratamento pode contribuir para uma melhora na função orgânica e, conseqüentemente, para melhores desfechos clínicos. Estes achados são promissores e sugerem que a paroxetina possa ter um papel na redução da necessidade de suporte intensivo nos pacientes em choque séptico.

Como perspectivas futuras continuamos a inclusão de mais participantes e exploração molecular dos efeitos dos ISRS na resposta inflamatória.

REFERÊNCIAS

Abcouwer SF, Roybal CN. Regulation of vascular endothelial growth factor A by activating transcription factor 4. *Circ Res*. 2008;103(9): e118-e119.

Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376(9749): 133946.

Ahn MS, Lee DJ, et al. Role of Calpain in the Degradation of G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 Induced by Oxidative Stress. *Biochem J*. 2024;481(2):123-135.

Alonazi AS, Bin Dayel AF, Albuaijan DA, et al. Cardioprotective Effects of the GRK2 Inhibitor Paroxetine on Isoproterenol-Induced Cardiac Remodeling by Modulating NF- κ B Mediated Prohypertrophic and Profibrotic Gene Expression. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17270.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE. Vasopressors for the treatment of septic shock in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(2): CD003709.

Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *The Lancet*. 2005;365(9453): 63-78.

Annane D, Vignon P, Reanult A, et al. (2018). Norepinephrine plus vasopressin versus norepinephrine alone for management of septic shock: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10141): 735-747.

Arrieta O, Ortiz-Reyes A, Rembao D, Calvillo M, Rivera E, Sotelo J. Protective effect of pentoxifylline plus thalidomide against septic shock in mice. *Int J Exp Pathol*. 1999;80(1):11-16.

Balan V, Peters JR. Adrenaline and the Immune System: Effects of Adrenoreceptor Activation in Sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017;102(6): 1241-1252.

Baldwin DS. Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: A new generation of treatment for anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2006;10 Suppl 2:12-15.

Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, et al. PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009;37(3):222-232.

Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, Brown SM. Septic Cardiomyopathy. *Critical Care Medicine*. 2018;46(4): 625-634.

Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(8): 759-767.

Brierley JD, Carcillo JA. Catecholamines and Mortality in Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2018; 46(5): 764-772.

Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use Among Adults: United States. 2020; 2015–2018.

Brueckmann M, Neumann T, Medenwald D. Paroxetine reduces cytokine release and prevents endothelial dysfunction in an animal model of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2018; 46(4):687-695.

Bruning R, Dykes H, Jones TW, Wayne NB, Sikora Newsome A. Beta-Adrenergic Blockade in Critical Illness. *Front Pharmacol*. 2021;12:735841.

Cannavo A, Liccardo D, Koch WJ. Targeting cardiac β -adrenergic signaling via GRK2 inhibition for heart failure therapy. *Front Physiol*. 2013; 4:264.

Carlson EL, Karuppagounder V, Pinamont WJ, Yoshioka NK, Ahmad A, Schott EM, et al. Paroxetine-mediated GRK2 inhibition is a disease-modifying treatment for osteoarthritis. *Sci Transl Med*. 2021;13.

Cheng J, Wang C. The Role of Adrenoreceptors in Metabolic Dysregulation During Sepsis. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2018; 80: 42-53.

Chiu YJ, Tu HH, Kung ML, Wu HJ, Chen YW. Fluoxetine ameliorates high-fat diet-induced metabolic abnormalities partially via reduced adipose triglyceride lipase-mediated adipocyte lipolysis. *Biomed. Pharmacother*. 2021;141:111848.

Choudhury S, Kannan K, Pule Addison M, Darzi SA, Singh V, Singh TU, et al. Combined treatment with atorvastatin and imipenem improves survival and vascular functions in mouse model of sepsis. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:139–50.

Cohen MA, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of paroxetine and fluoxetine in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003; 64(5): 571-579.

Colón DF, Wanderley CW, Turato WM, Borges VF, Franchin M, Fernanda |, et al. Paediatric sepsis survivors are resistant to sepsis-induced long-term immune dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2024;181(8):1308-1323

Czaikoski PG, Mota JM, Nascimento DC, Sônego F, Castanheira FVES, Melo PH, et al. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis. *PLoS One*. 2016;11.

D'Addio F, Benfato I. Modulation of Immune Responses by Adrenoceptors during Sepsis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Immunology*. 2015; 195(7):2904-2912.

Dal-Secco D, DalBó S, Lautherbach NES, Gava FN, Celes MRN, Benedet PO, et al. Cardiac hyporesponsiveness in severe sepsis is associated with nitric oxide-dependent activation of G protein receptor kinase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313:H149–63.

David PS, Smith TL, Nordhues HC, Kling JM. A Clinical Review on Paroxetine and Emerging Therapies for the Treatment of Vasomotor Symptoms. *Int J Womens Health*. 2022;14:353-361.

David M et al. Impact of early weaning from vasopressors on outcomes in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2022; 50(6):1234-1245.

de Mendonça FA, Araujo LM, Lopes FM, Lima CM. Antioxidant effects of fluoxetine and its implications for inflammatory conditions like sepsis. *Journal of Inflammation Research*. 2019; 12:313-322.

Dellinger RP. The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med*. 2015; 43:1787-1789

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.

D'Hoore S, Bouillon J, et al. Charlson comorbidity index: a review of its development and use for prognostic assessment. *J Clin Epidemiol*. 2023;152:125-133.

Duan J, Li Y, Fan Z. Duration of vasopressor use and its impact on clinical outcomes in septic shock: A retrospective cohort study. *Journal of Critical Care*. 2020; 60: 123-129.

Durairaj H, Steury MD, Parameswaran N. Paroxetine differentially modulates LPS-induced TNF α and IL-6 production in mouse macrophages. *Int. Immunopharmacol*. 2015; 25:485–492

Ely EW, Roberts BW. Insulin Resistance and Glycemic Control in Sepsis: Clinical Implications and Treatment Strategies. *Critical Care Medicine*. 2017; 45(3):465-474.

Ferrero KM, Koch WJ. GRK2 in cardiovascular disease and its potential as a therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;172:14–23.

Flynn A, Chokkalingam Mani B, Mather PJ, Hollenberg SM. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Failure Reviews*. 2020; 15(6): 605-611.

Gaffan EA et al. Antidepressants and outcomes in the critically ill: a systematic review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2006;21(2):101-109.

Ge XY, Fang SP, Zhou M, Luo J, Wei J, Wen XP, et al. TLR4-dependent internalization of CX3CR1 aggravates sepsis-induced immunoparalysis. *Am J Transl Res*. 2016; 8:5696.

Goehring, C. M., & Kobilka, J. K. (2023). Adenylate cyclase regulation by G-protein-coupled receptors: Insights into the molecular mechanisms. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63, 123-145.

Gordon AC, Mouncey PR. Effect of Early Goal-Directed Therapy for Septic Shock on Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(7), 764-774.

Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Ashby D. The effect of fluoxetine on cytokine release and its potential role in sepsis management. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016; 4(2):142-152.

Gordon MR, Szatmary P. Adrenergic Receptor Regulation and Insulin Sensitivity in Sepsis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 104(8): 3027-3035.

Gurevich EV, Tesmer JJ, Mushegian A, Gurevich VV. G protein-coupled receptor kinases: more than just kinases and not only for GPCRs. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):40-69.

Haque ME, Mohammadu B. Paroxetine suppresses inflammation by inhibiting the release of pro-inflammatory cytokines in a rodent model of endotoxemia. *Inflammation Research*. 2019; 68(2):123-130.

Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al; The ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN): Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:654–664

Hiemke C. Paroxetin: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 1994;62:2–8.

Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*. 2021; 18:435-448.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348(2):138-150.

Hu J, Zhang W, Liu Y, Yang Y, Tan C, Wei X, et al. LDK378 inhibits the recruitment of myeloid-derived suppressor cells to spleen via the p38-GRK2-CCR2 pathway in mice with sepsis. *Immunol Cell Biol*. 2019; 97:902–915.

Huang C, Li X, Li Y. Paroxetine ameliorates oxidative stress and inflammation in a murine model of sepsis by modulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Journal of Inflammation Research*. 13:145-155.

Joffe RT et al. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors and their clinical implications. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(12):1991-1999.

Johnson LK, Edwards TW, et al. The role of catecholamines in shock states: insights into epinephrine and norepinephrine surge during cardiac arrest and septic shock. *J Crit Care*. 2024;72:112-121.

Kandasamy K, Choudhury S, Singh V, Addison MP, Darzi SA, Kasa JK, et al. Erythropoietin Reverses Sepsis-Induced Vasoplegia to Norepinephrine Through Preservation of α 1D-Adrenoceptor mRNA Expression and Inhibition of GRK2-Mediated Desensitization in Mouse Aorta. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21:100–113.

Keretsu S, Bhujbal SP, Joo Cho S. Computational study of paroxetine-like inhibitors reveals new molecular insight to inhibit GRK2 with selectivity over ROCK1. *Sci Rep.* 2019;9.

Kobilka JC. The structural basis of G protein-coupled receptor signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2023; 22(11): 710-725.

Komolov KE, Benovic JL. G protein-coupled receptor kinases: Past, present and future. *Cell Signal.* 2018; 41:17-24.

Lader M. The role of antidepressants in the management of anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2010; 71(1), 68-74.

Leentjens J, van der Poll T. Immune Modulation in Sepsis: The Role of Adrenergic Receptors. *Journal of Endotoxin Research.* 2012; 18(6): 345-353.

Levy MM et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2005; 19(2):127-131.

Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical Care Medicine.* 2018; 46(6): 997-1000.

Liu J, Li X, Ding L, Li W, Niu X, Gao D. GRK2 participation in cardiac hypertrophy induced by isoproterenol through the regulation of Nrf2 signaling and the promotion of NLRP3 inflammasome and oxidative stress. *Int Immunopharmacol.* 2023;117.

Lohse MJ, Hoffmann C. Arrestin interactions with G protein-coupled receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;219:15-56.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. GRK2 inhibition in heart failure: something old, something new. *Curr Pharm Des*. 2012;18(2):186-91.

Lymperopoulos A, Rengo G, Funakoshi H, Eckhart AD, Koch WJ. Adrenal GRK2 upregulation mediates sympathetic overdrive in heart failure. *Nature Medicine*. 2007; 13(3):315-323.

Marik PE, Flemmer M. Use of Beta-Blockers in Sepsis: A Review of the Evidence. *Critical Care Medicine*. 2016;44(10): 1866-1873.

Martin DR, Hughes JC, et al. Circulating epinephrine and norepinephrine levels in cardiac arrest and septic shock: a review of mechanisms and clinical implications. *Crit Care Med*. 2023;51(4):545-556.

Mermiri M, Mavrovounis G, Laou E et al. Association of vasopressors with mortality in critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2023;1:10.

Miller E, Gibson SA. The Role of Adrenergic Receptors in the Immune Response: Implications for Sepsis Management. *Critical Care Medicine*. 2016;44(11): e1054-e1061.

Miller LS, Huang SS. The Role of Adrenaline Receptors in Sepsis and Inflammation. *Journal of Clinical Immunology*. 2019; 39(3):259-270.

Muller M et al. Efficacy and safety of antidepressants in the treatment of depression in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care Medicine*. 2010; 38(4):835-843.

Mulsant BH et al. Antidepressant treatment in older patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001; 62(10):812-816.

O'Brien JM Jr, Ali NA, Abernethy SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med*. 2007;120(12):1012-1022.

Olguner Eker O, Ozsoy S, Eker B, Dogan H. Metabolic Effects of Antidepressant Treatment. *Arch Neuropsychiatry*. 2017; 54:49–56.

Pan S, Tan Y, Yao S, Xin Y, Yang X, Liu J, Xiong J. Fluoxetine induces lipid metabolism abnormalities by acting on the liver in patients and mice with depression. *Acta Pharmacol. Sin*. 2018;39:1463–1472.

Pande MF, Davis GE, et al. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a comparison of paroxetine and fluoxetine. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(8):1159-1172.

Penela P, Ribas C, Sánchez-Madrid F, Mayor F Jr. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) as a multifunctional signaling hub. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76(22):4423-4446.

Qu L, Zhou Q, Xu Y, et al. Structural Basis of the Diversity of Adrenergic Receptors. *Cell Rep*. 2019; 29(10):2929-2935.e4.

Rang HP et al. How drugs act: molecular aspects. *Rang & Dale's Pharmacology*. [S.I.]: Elsevier. 2007:24-53.

Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, 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. *Lancet Glob. Health* 2022; 10:e42–e51.

Rengo G, Perrone-Filardi P, Femminella GD, et al. Targeting the beta-adrenergic receptor system through G-protein-coupled receptor kinase 2: a new

paradigm for therapy and prognostic evaluation in heart failure: from bench to bedside. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(3):385–391.

Rinella ME, Pierri N. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis: Focus on Insulin Resistance and Glycemic Control. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity.* 2014; 21(2):126-132.

Rittner HL, Brack A. Adrenergic Modulation of Immune Responses: Insights into the Role of Adrenoceptors in Sepsis. *Frontiers in Immunology.* 2018; 9:339.

Rodriguez CL, Chen HJ, et al. Calpain-Mediated Degradation of G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 in Response to Hydrogen Peroxide: Implications for Cellular Signaling. *Redox Biol.* 2023;59:102699.

Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, Gaultier A. Modulation of the sigma-1 receptor–IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci. Transl. Med.* 2019;11:eaau5266.

Rozenblit-Susan S, Chapnik N, Froy O. Metabolic effect of fluvoxamine in mouse peripheral tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 424:12–22.

Rudis MI, Anger KE, Sedlacek M. Management of shock syndromes. *Crit Care Clin.* 2009;25(4):795-804.

Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England Journal of Medicine.* 2017; 358(9):877-887.

Salazar NC, Vallejos X, Siryk A, et al. GRK2 blockade with betaARKct is essential for cardiac beta2-adrenergic receptor signaling towards increased contractility. *Cell Commun Signal.* 2013; 11:64.

Santos AS, Lobo SM. Timing and Safety of Beta-Blocker Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Critical Care*. 2017; 40:125-131.

Schumacher SM, Gao E, Zhu W, Chen X, Chuprun JK, Feldman AM, Tesmer JJ, Koch WJ. Paroxetine-mediated GRK2 inhibition reverses cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Sci Transl Med*. 2015; 7(277):277ra31.

Seibold A, Williams B, Huang ZF, Friedman J, Moore RH, Knoll BJ, Clark RB. Localization of the sites mediating desensitization of the beta(2)-adrenergic receptor by the GRK pathway. *Mol Pharmacol*. 2000; 58(5):1162-73

Serafim R, Gomes JA, Salluh J, et al: A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2018; 153:646–655

Sheng HP, Yuen ST, So HL, Cho CH. Hepatotoxicity of prenatal and postnatal exposure to nicotine in rat pups. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001; 226(10):934-939.

Silva DF, Almeida MR, et al. Catecholamine levels and β -adrenergic receptor interaction influence GRK2 expression in the heart: implications for cardiac function. *Cardiovasc Res*. 2023;119(9):2021-2032.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810.

Sônego F, Castanheira FV e. S, Ferreira RG, Kanashiro A, Leite CAVG, Nascimento DC, et al. Paradoxical roles of the neutrophil in sepsis: Protective and deleterious. *Front Immunol.* 2016;7:1–7.

Sun X, Zhou M, Wen G, Huang Y, Wu J, Peng L, et al. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 interaction in hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:1–35.

Szałach ŁP, Lisowska KA, Cubała WJ. The Influence of Antidepressants on the Immune System. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* 2019; 67:143–151.

Taylor SJ, Patel ME, et al. Epinephrine response in the heart: β 1-dependent mechanisms and the limited role of β 2 receptors. *Circ Res.* 2023;133(5):456-468.

Thal DM, Homan KT, Chen J, Wu EK, Hinkle PM, Huang ZM, Chuprun JK, Song J, Gao E, Cheung JY, Sklar LA, Koch WJ, Tesmer JJ. Paroxetine is a direct inhibitor of G protein-coupled receptor kinase 2 and increases myocardial contractility. *ACS Chem Biol.* 2012; 7(11):1830-1839.

Thompson JA, Rodriguez LB, et al. Regulation of GRK2 expression in the heart by β -adrenergic agonists and antagonists: effects on mRNA and protein levels. *J Mol Cell Cardiol.* 2024;175:145-156.

Turner RH, Lee MR, et al. MAPK-Dependent Phosphorylation of G Protein-Coupled Receptor Kinases and Its Impact on Receptor Regulation and Degradation. *J Biol Chem.* 2024;299(2):000478.

Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, Cairns MJ, Day TA, Walker FR. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain. Behav. Immun.* 2012; 26:469–479.

Vieillard-Baron A, Cecconi M, Aubry A, Skurzak S, Prin S, Duranteau J. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2014; 40(10): 1560-1569.

Vincent JD, Moreno J, et al. SAPS 3: From evaluation of patient outcome in intensive care units to the prediction of mortality. *Crit Care Med*. 2022;50(2):257-265.

Vincent JL. Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine*. 2022;86.

Vincent JL, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 1996;22(7):707-710.

Vincent JL, et al. The SOFA score to assess the organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 2008; 36(4):1067-1072.

Wang Y, Zhang Y, Yang Q. Paroxetine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in microglial cells by inhibiting NF- κ B signaling pathway. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1):1-12.

Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-Trifluoromethylphenoxy)-n-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci*. 1974; 15:471-479.

Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sciences*. 2005; 57(5): 411-441.

Zhang J, Chen Y. Insulin Resistance in Sepsis: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *World Journal of Clinical Cases*. 2017; 5(10):348-359.

Zhao K, Nie H, Tang Z, Chen G, Huang J. Paroxetine protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by blocking GRK2/Smad3 pathway. *Aging*. 2023;15:10524–10539.

Zhao Y, Zhang L. Beta-Blockers in Sepsis: Current Evidence and Future Directions. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10:469.

Zheng PT, Sharma LAJ, et al. Regulation of G Protein-Coupled Receptor Kinases by Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways: Implications for Receptor Desensitization and Degradation. *Cell Signal*. 2023;91:110601.

Zhou H, Li H, Shi W. Paroxetine enhances endothelial nitric oxide synthase activity and protects against vascular dysfunction in an animal model of sepsis. *European Journal of Pharmacology*. 2017; 805:1-8

ANEXO I - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da inibição da expressão de GRK2 mediada por Paroxetina na função cardiovascular em pacientes sépticos

Pesquisador: Rodrigo Cruvinel Figueiredo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58552222.0.0000.5062

Instituição Proponente: FUND SOCIAL RURAL DE COLATINA

Patrocinador Principal: Universidade do Extremo Sul Catarinense

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.441.641

HOSPITAL SÃO JOSÉ/SC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da paroxetina na função cardiovascular em pacientes sépticos

Pesquisador: FELIPE DAL PIZZOL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57637722.6.0000.5364

Instituição Proponente: SOCIEDADE LITERARIA E CARITATIVA SANTO AGOSTINHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.404.266