



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Carolina Guerreiro Mestre

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Repurposing of fluvoxamine in the treatment of SARS-CoV-2” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro, da Dra. Ana Margarida Andrade, sob orientação da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Carolina Guerreiro Mestre

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Repurposing of fluvoxamine in the treatment of SARS-CoV-2” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro, da Dra. Ana Margarida Andrade, sob orientação da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Eu, Carolina Guerreiro Mestre, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016231801, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Repurposing of fluvoxamine in the treatment of SARS-CoV-2” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 05 de setembro de 2022.

Carolina Guerreiro Mestre

(Carolina Guerreiro Mestre)

## **Agradecimentos**

À minha família por serem o meu porto de abrigo, o meu pilar e por nunca duvidarem de mim.

À Nicole, Bárbara e Dani por tornarem Coimbra ainda mais especial do que é, por toda amizade e companheirismo.

Ao Dr. Paulo Monteiro e a toda a equipa da Farmácia São José, por me fazerem sentir parte desta família.

À Owlpharma pelo espírito de equipa e entreaajuda.

À Professora Doutora Sónia Santos, pela orientação na construção da minha monografia.

A todos vós, um obrigada por me acompanharem nesta viagem.

## Index

### **PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas .....	8
1. Introdução .....	9
2. Análise SWOT .....	9
2.1. Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	10
2.1.1. Organização .....	10
2.1.2. Localização, horário e utentes .....	10
2.1.3. Formações internas .....	10
2.1.4. Capacidade de adaptação .....	10
2.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ).....	11
2.2.1. Conhecimento limitado em determinadas áreas .....	11
2.3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	11
2.3.1. Protocolo com associações.....	11
2.3.2. Linha 1400 .....	12
2.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	12
2.4.1. Contexto pandémico .....	12
2.4.2. Concorrência das plataformas digitais de venda.....	12
3. Casos Práticos .....	13
3.1. Descamação no couro cabeludo .....	13
3.2. Dermatite de contacto .....	13
3.3. Dores de garganta .....	14
3.4. Despertares noturnos .....	14
3.5. Azia.....	15
4. Considerações Finais.....	15
Bibliografia .....	16

### **PARTE II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Lista de Abreviaturas .....	18
1. Introdução .....	19
2. Owlpharma – Consulting, Lda.....	19
3. Análise SWOT .....	19
3.1. Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	20
3.1.1. Plano de formações internas .....	20
3.1.2. Introdução explicativa antes das tarefas.....	20
3.1.3. Desenvolvimento de competências informáticas .....	21
3.1.4. Aprimoramento do inglês técnico .....	21
3.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ).....	21
3.2.1. Falta de <i>feedback</i> inicial .....	21
3.3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	22
3.3.1. Possibilidade de interação com outros departamentos.....	22
3.3.2. Contacto com diferentes clientes .....	22
3.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	22
3.4.1. Estágio em contexto pandémico .....	22
4. Considerações Finais.....	23

Bibliografía .....	24
<b>PARTE III - Monografía “Repurposing of fluvoxamine in the treatment of SARS-CoV-2”</b>	
Abbreviations.....	26
Abstract .....	27
Resumo .....	28
1. Introduction.....	29
2. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 .....	30
2.1. Classification, Structure and Genome.....	30
2.2. Viral Life Cycle.....	30
2.3. Transmission .....	31
2.4. Clinical Manifestations .....	31
2.4.1. Post-COVID syndrome .....	32
2.5. Diagnosis .....	32
2.6. Epidemiology .....	33
2.7. Management and Prevention .....	33
2.7.1. Vaccines.....	34
2.7.2. Treatment.....	36
3. Emerging Therapeutics.....	39
3.1. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) .....	39
3.1.1. Fluvoxamine.....	39
3.1.1.1. Likely Mechanisms of Action in COVID-19.....	40
3.1.1.2. Current Evidence on Fluvoxamine as COVID-19 Treatment .....	42
4. Conclusion and perspectives .....	45
5. Bibliography .....	46

## **Table Index - PARTE III**

<b>Table 1</b>   Approved Vaccines in European Union (Adapted from List of critical medicines for COVID-19 public health emergency (PHE) under Regulation (EU) 2022/123) .....	35
<b>Table 2</b>   Approved therapeutics for COVID-19 in EU (Adapted from List of critical medicines for COVID-19 public health emergency (PHE) under Regulation (EU) 2022/123) .....	37
<b>Table 3</b>   Studies on fluvoxamine for treatment of SARS-CoV-2 infection .....	44

# PARTE I

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro



## **Lista de Abreviaturas**

**AINEs** Anti-inflamatórios Não Esteroides

**COVID-19** Coronavirus Disease 2019

**EC** Estágio Curricular

**FC** Farmácia Comunitária

**FSJ** Farmácia São José

**MICF** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SWOT** *S*trengths, *W*eaknesses, *O*pportunities and *T*hreats

## 1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas (MICF) tem no seu plano de estudos um estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária (FC) de carácter obrigatório culminando na obtenção do grau de mestre.

A FC é muitas das vezes o espaço de saúde de mais fácil acesso para grande parte da população devido à ampla cobertura geográfica.

Os farmacêuticos são os especialistas do medicamento, apesar das competências técnico-científicas desenvolvidas na sua formação académica terem este foco também estão aptos a realizar diversas atividades com um papel de extrema importância na Saúde Pública. Um exemplo disso, foi a pandemia. Neste período, o seu papel foi reforçado em virtude da sua ação notável na testagem ao COVID-19 e na explanação das medidas em vigor para mitigar o contágio em situações de contacto com casos suspeitos ou positivos desta infeção.<sup>1</sup>

O meu estágio, realizado na Farmácia São José (FSJ), de setembro de 2021 a maio de 2022, é agora colmatado com o presente relatório, que visa a realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Por último, apresento alguns casos práticos tive oportunidade de contactar durante o estágio.

## 2. Análise SWOT



Figura 1 | Análise SWOT.

### 2.1.1. Organização

A FSJ é uma farmácia com uma grande afluência de utentes e com uma diversidade de tarefas. A organização é um componente essencial para que os atendimentos decorram da melhor forma possível tendo como objetivo responder às necessidades dos utentes.

Este sistema de organização vai desde a distribuição de tarefas pelos diferentes membros da equipa técnica, registo da localização nos medicamentos no Sifarma<sup>®</sup>, calendário com todas as campanhas promocionais, estabelecimento de regras para encomenda de medicamentos até à gestão regular dos *stocks*.

### **2.1.2. Localização, horário e utentes**

A FSJ localiza-se na Avenida Calouste Gulbenkian, em Celas. Nas proximidades da mesma podemos encontrar o Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário - Hospital Pediátrico, Centro de Saúde de Celas e diversas clínicas desde oftálmicas a médicos dentistas. Esta localização privilegiada juntamente com a proximidade de áreas residenciais e de faculdades faz com que exista uma grande afluência e uma grande heterogeneidade de utentes. Outra característica que torna esta farmácia a de eleição para muitas utentes é o seu horário alargado. A farmácia encontra-se aberta de segunda a sexta-feira das 8h30 às 21h e ainda aos sábados das 9h às 20h.

### **2.1.3. Formações internas**

A equipa técnica da farmácia é muito grande o que faz com que seja mais fácil a deslocação dos delegados ou de formadores à farmácia do que ao contrário. Regularmente, ocorrem sessões formativas durante o horário de trabalho para garantir que os elementos se encontram a par das mais recentes novidades e inovações para garantir um atendimento mais completo possível.

### **2.1.4. Capacidade de adaptação**

Desde setembro até maio atravessamos várias fases da pandemia que colocaram à prova a capacidade de adaptação da farmácia e da população em geral.

A FSJ é uma das farmácias que realiza testes rápidos de antigénio à COVID-19 com a participação do Serviço Nacional de Saúde. Durante a época festiva de 2021, existiu uma procura acrescida por parte da população pelos testes de antigénio e de autotestes. Para responder a estas necessidades a farmácia criou um espaço nas imediações dedicado à realização exclusiva de testes e contratou profissionais de saúde para além da equipa técnica já existente. Outra decisão que reduziu a carga de trabalho associada aos testes foi a desmaterialização do preenchimento da ficha de inscrição, a marcação via internet pelo utente e o envio automático dos relatórios através da utilização de uma plataforma informática. Com a implementação deste sistema, a equipa técnica teve um alívio na carga de trabalho e

consequentemente mais disponibilidade para garantir o atendimento de qualidade pela qual a FSJ é conhecida.

## **2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **2.2.1. Conhecimento limitado em determinadas áreas**

O conteúdo curricular do MICF apesar de bastante abrangente não tem capacidade de cobrir todas as áreas de aconselhamento farmacêutico. Existem muitos casos em que só é possível termos contacto pela primeira vez aquando da realização do EC.

Inicialmente, começamos por acompanhar o atendimento de vários elementos, após algum tempo começam a deixar-nos iniciar o atendimento por nós próprios para perceberem o nosso à vontade e como o melhorar. Depois deste período de aprendizagem acompanhada recebemos o nosso código individual no Sifarma<sup>®</sup> para darmos início ao atendimento sozinhos, isto é, com alguma autonomia, mas sempre na presença da equipa. Este processo é importante para dar conhecer a forma como os diferentes membros da equipa técnica interagem com o utente e a ambientar-nos na farmácia.

Sempre que em determinadas situações considerava o meu conhecimento insuficiente para um aconselhamento completo procurava alguém que estivesse disponível para auxiliar. No fim do atendimento, questionava sobre o que me suscitou dúvidas e o porquê de determinadas escolhas em detrimento de outras. A equipa da FSJ demonstrou-se sempre disposta a investir na aprendizagem dos estagiários e a auxiliar sempre que possível.

## **2.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

### **2.3.1. Protocolo com associações**

A FSJ tem protocolos estabelecidos com a Liga Portuguesa Contra o Cancro e a Associação Acreditar. Através destes protocolos, os utentes distribuídos pelo país que realizam tratamentos em Coimbra, que são apoiados por estas associações, levantam os seus medicamentos na farmácia. O estabelecimento destes protocolos faz com que exista um contacto com determinados fármacos indicados apenas para certas patologias que não é tão comum encontrarmos nas FC.

### **2.3.2. Linha 1400**

A linha 1400 consiste num serviço telefónico gratuito das farmácias portuguesas disponível 24h/dia, 7 dias por semana. Este projeto lançado no início da pandemia tem como objetivo

auxiliar os utentes na procura de medicamentos evitando a deslocação de farmácia em farmácia. Através de uma chamada é possível a localização de um medicamento numa farmácia do distrito a que pertence e que esteja aberta. A linha 1400 entra em contacto com a farmácia com o medicamento desejado para averiguar a disponibilidade e caso se encontre disponível efetua-se a reserva do mesmo. Este sistema surgiu para limitar as deslocações às farmácias numa altura da pandemia em que o confinamento era obrigatório e que as deslocações deviam ser reduzidas apenas ao essencial. Nos dias de hoje ganhou outra dimensão, sendo uma ferramenta bastante útil na busca de medicamentos em rutura ou esgotados.<sup>2</sup>

## **2.4. Ameaças (*Threats*)**

### **2.4.1. Contexto pandémico**

Apesar dos progressos desde o início da pandemia, durante o período de estágio a mesma ainda impactou o funcionamento normal das farmácias. Uma das maiores dificuldades sentidas foi a comunicação entre o utente e o farmacêutico. A comunicação com o utente é a peça chave para o aconselhamento e com o uso da máscara muitas das vezes era dificultada.

No fim de abril, o governo decretou a alteração da lei em vigor sobre a obrigatoriedade do uso de máscaras em espaços fechados. Contudo, a obrigatoriedade das mesmas iria continuar nos espaços de saúde, nos transportes públicos, lares e centros de acolhimento. A FC é um espaço de prestação de cuidados de saúde, logo manteve-se a obrigatoriedade do uso de máscara. Durante esse período de transição muitos utentes referiram que não consideravam a farmácia um espaço de saúde, mas sim um espaço comercial provocando muitas das vezes algum desagrado.

### **2.4.2. Concorrência das plataformas digitais de venda**

Durante a pandemia, com as deslocações forçadamente reduzidas ao essencial os utentes começaram a recorrer a outros locais para adquirir os seus produtos de dermofarmácia e cosmética como plataformas digitais de venda. Anteriormente com abertura das parafarmácias este tipo de concorrência já era sentido, uma vez que realizavam promoções mais frequentemente e praticavam preços mais baixos. Com a introdução das plataformas digitais de venda a concorrência foi acentuada.

### **3. Casos Práticos**

#### **3.1. Descamação no couro cabeludo**

Uma utente do sexo feminino desloca-se à farmácia, queixando-se de secura e descamação no couro cabeludo.

Em conversa com a utente questionei, quando tinha começado a sentir estas alterações e esta referiu ter coincidido com o início da universidade associado ao *stress*. Referiu ainda que antes nunca tinha sentido o couro cabeludo seco. De seguida, questionei se tinha comichão, respondendo afirmativamente. Estes sinais levaram-me a desconfiar de caspa ou dermatite seborreica, uma vez que associado à descamação têm um ou mais sintomas. associados, tais como: prurido, irritação sensação de um couro cabeludo a repuxar ou seco. No entanto, não apresentava o sinal clássico característico da caspa, películas brancas ou acinzentadas, ou da dermatite seborreica, películas amareladas e oleosas. Por fim, recomendei a utilização de um champô de uso diário apaziguante com uma base limpeza suave que seja fisioprotetor uma vez que o couro cabeludo se encontra sensibilizado. Como por exemplo, o SENSINOL da Ducray®.<sup>3</sup>

#### **3.2. Dermatite de contacto**

Uma jovem aparece na farmácia com pequenas borbulhas, prurido e vermelhidão espalhadas pelo peito e braços coincidentes com a utilização de uma camisola de lã recentemente procurando algo que a possa aliviar. Este cenário é consistente com uma dermatite de contacto resultando na inflamação da pele devido à exposição a um componente alérgico ou irritante. Uma vez que não apresentava lesões recomendei a utilização de um anti-histamínico tópico, como o Fenistil Gel® para aliviar o prurido. Como medida farmacológica, recomendo a aplicação deste gel na área afetada 2 a 4 vezes por dia, num período máximo de 6 dias.<sup>4</sup> Como medidas não farmacológicas, é importante a evicção do alérgeno responsável pela dermatite e a utilização de produtos emolientes para manter a pele hidratada.

#### **3.3. Dores de garganta**

Uma senhora de 60 anos chega à farmácia queixando-se de dores de garganta. Comecei por perguntar há quanto tempo estava assim, se já tinha tomado alguma coisa antes, se tinha tido outros sintomas e se tinha algum tipo de patologia. A utente referiu que ainda não tinha feito qualquer tipo de medicação, que tinha apenas dores de garganta que tinha aparecido há poucos dias e referiu também que possuía ficha na farmácia. As dores de garganta pode ser

um sintoma de uma infecção ou sintomas de outras infecções, como amigdalite, laringite ou faringite. Muitas das vezes também estas “dores” podem ser resultado de secura ou irritação da garganta que podem ter diferentes causas. Esta dor é muitas vezes caracterizada por uma dificuldade em engolir ou uma ligeira impressão na garganta.

Após consultar a ficha de utente, de todos os medicamentos que tomava saltou-me à vista o Pradaxa® (dabigatrano etexilato), um anticoagulante oral. Na presença de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) concomitantemente com o Pradaxa®, o risco de hemorragia intestinal está aumentado devido à inibição da agregação plaquetária (interação farmacodinâmica). Como tal a recomendação da de AINEs como terapêutico deve ser evitada.<sup>5</sup>

Para o alívio dos sintomas da dor de garganta, recomendei o Tantum Verde® em pastilhas, que possui benzocaína e benzidaminda, ambos com efeito anestésico tópico. Para adultos, a posologia é de 3 pastilhas por dia num período máximo de 7 dias. Como medidas não farmacológicas, deve aumentar a ingestão de água, ingerir bebidas quentes e no caso de utentes fumadores deve evitar fumar e ambientes com fumo.<sup>6</sup>

### **3.4. Despertares noturnos**

Uma mulher na casa dos 50 anos dirige-se à farmácia queixando-se da dificuldade que tem em dormir uma noite de seguida. Questionei se tinha apenas despertares noturnos ou se também tinha dificuldade a adormecer. Esta respondeu que por vezes também acontecia, acrescentando também que fica pior em dias de muito *stress*.

A minha recomendação consistiu no Valdispert Noite Total®, um suplemento alimentar em cápsulas, que tem na sua composição melatonina, óleo essencial de lavanda e extrato da papoila da califórnia. A melatonina é um componente essencial na regulação do sono, o óleo essencial de lavanda é conhecido pelas suas propriedades relaxantes e o extrato de papoila da califórnia devido às suas propriedades sedativas e hipnóticos ajuda a diminuir os despertares noturnos.<sup>7</sup> Em conjunto, estes três componentes ajudam a melhorar a qualidade de sono. Para além deste suplemento, também recomendei a evicção de substâncias estimulantes e dispositivos eletrónicos pelo menos 30 minutos antes de dormir. Deve tomar uma cápsula à noite 30 minutos antes de se deitar.

### **3.5. Azia**

Um idoso, por volta dos 80 anos, dirige-se à farmácia procurando um medicamento que o possa aliviar o desconforto que sente após as refeições. Este refere que frequentemente após comer lhe vem algo ácido ao de cima.

Neste caso, a solução passaria por administração de um antiácido não sistémico, como é o caso do Rennie Digestif<sup>®</sup>, para o alívio do refluxo gastroesofágico. A utilização deste fármaco deve restringir-se ao controlo sintomático. Deve mastigar ou um ou dois comprimidos 1 hora após as refeições e antes de deitar, não sendo necessário água. É recomendado fazer a sua toma com um intervalo de 1h-2h após a toma de outros medicamentos. Não deve exceder as duas semanas de utilização.<sup>8</sup> Para complementar o tratamento, deve evitar refeições pesadas, evitar alimentos gordurosos, ácidos, picantes, e alimentos como, café e chocolate.

#### **4. Considerações Finais**

A realização do estágio na FSJ ofereceu-me a oportunidade de colocar em prática e sedimentar os saberes anteriormente adquiridos. Durante este estágio também tive a oportunidade de desenvolver a minha capacidade de comunicação e outras competências que vão ser certamente uma mais-valia na minha futura carreira profissional.

Na FSJ foi possível perceber a relevância do farmacêutico e as FC na comunidade, sendo muito mais do que um espaço para dispensa de medicamentos.

Durante a pandemia o papel do farmacêutico como agente de saúde de pública foi reforçado. A sua capacidade de resposta e a adaptação às necessidades demonstradas foram colocadas à prova, revelando apenas somos profissionais de saúde com um perfil bastante completo e com muitas aptidões técnico científicas que muitas vezes não são melhor aproveitadas devido às limitações regulamentares.

Para terminar resta-me agradecer ao Dr. Paulo Monteiro e toda a equipa da FSJ por todos os ensinamentos, pelo espírito de família e entreaajuda que os caracterizam. É com toda a certeza que finalizo este estágio mais enriquecida tanto a nível profissional como pessoal.



## Bibliografia

- 1- Ordem dos Farmacêuticos - **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 31 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- 2- Ordem dos Farmacêuticos - **FIP premeia Linha 1400** [Acedido a 31 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/fip-premeia-linha-1400/>
- 3- Ducray - **Sensinol Champô de cuidado fisioprotetor** [Acedido a 22 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ducray.com/pt-pt/sensinol/sensinol-champo-de-cuidado-fisioprotetor>
- 4- Fenistil - **Fenistil Gel** [Acedido a 26 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.fenistil.pt/produtos/fenistil-gel.html>
- 5- INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento – Pradaxa®** [Acedido a 26 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- 6- INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento – Tantum Verde®** [Acedido a 26 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- 7- Farmácias Portuguesas - **Valdispert Noite Total Cápsulas, 30Unidade(s)** [Acedido a 29 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/valdispert-noite-total-capsulas-30unidade-s-6029041.html>
- 8- INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento – Rennie Digestif®**, [Acedido a 29 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

## **PARTE II**

### **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Sob a orientação do Dra. Ana Margarida Andrade

## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** Autorização de Introdução no Mercado

**CESP** *Common European Submission Portal*

**FI** Folheto Informativo

**MedDRA** *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

**MICF** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**RCM** Resumo das Características do Medicamento

**SWOT** *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## **I. Introdução**

No último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é-nos exigida a realização de um estágio curricular de modo a completar a formação académica e, ao mesmo tempo, estarmos aptos para o mercado de trabalho como farmacêuticos. O estágio curricular é composto obrigatoriamente por um estágio em farmácia comunitária. Contudo, apesar de esta ser a área que continua a ser mais prevalente, a atividade farmacêutica engloba muito mais saídas profissionais. A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, primando pela inovação e por um conteúdo curricular variado e abrangente, fornece a oportunidade aos alunos de poderem contactar com as diversas áreas do medicamento desde a Investigação e Desenvolvimento, Distribuição ou até Análises Clínicas, apresentando também a opção de realização de um estágio curricular para além de Farmácia Comunitária ou Farmácia Hospitalar.

No meu caso, a escolha incidiu numa empresa de consultoria no setor farmacêutico sediada em Coimbra, a Owlpharma – Consulting Lda., no departamento de Assuntos Regulamentares sob a orientação da Dra. Ana Margarida Andrade. O estágio curricular teve a duração de 3 meses, tendo iniciado a 10 de janeiro de 2022 e terminado a 31 de março de 2022.

## **2. Owlpharma – Consulting, Lda.**

A Owlpharma – Consulting Lda. é uma empresa de consultoria no setor farmacêutico, a nível nacional e internacional. Esta é composta por 4 departamentos, sendo eles Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Garantia de Qualidade e Assuntos Médicos e Científicos. Esta empresa foi fundada em 2013, tendo como primeira sede o Instituto Pedro Nunes em Coimbra. Neste momento, possui dois escritórios, sendo um localizado em Coimbra e o outro em Lisboa.<sup>1</sup>

## **3. Análise SWOT**

No decorrer deste relatório, irei realizar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com o objetivo de salientar os aspetos mais relevantes inerentes ao estágio e fazer um balanço sobre a realização do mesmo.



**Figura 2|** Análise SWOT.

### **3.1. Pontos Fortes (Strengths)**

#### **3.1.1. Plano de formações internas**

O primeiro dia de estágio teve início com uma reunião de apresentação onde foi explicado como este iria decorrer e dar a conhecer um pouco da história da empresa, assim como a sua organização.

Antes de prosseguirmos para qualquer tarefa, a empresa selecionou um conjunto de formações para fornecer um enquadramento e relembrar conceitos previamente introduzidos no percurso académico. O plano de formação inicial consistiu em apresentações de Assuntos Regulamentares, *Core Safety Information*, textos e Farmacovigilância.

Para além destas formações iniciais, durante o período de estágio estiveram à disposição formações em formato de vídeo sobre temas diversos relacionados com a área de Assuntos Regulamentares, tais como Alterações aos termos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e Preparação do Módulo 3 do formato *Common Technical Document*. As formações eram acompanhadas por *powerpoints* como suporte e no fim era-nos exigido o preenchimento de um questionário.

#### **3.1.2. Introdução explicativa antes das tarefas**

Quando era atribuída uma nova tarefa, a pessoa responsável por esta explicava o objetivo, em que consistia e os documentos de suporte a que tínhamos acesso. Através desta interação era possível esclarecer qualquer dúvida que suscitasse neste primeiro contacto e perceber melhor quais eram os pontos essenciais na sua realização.

### **3.1.3. Desenvolvimento de competências informáticas**

Uma das tarefas que tive oportunidade de realizar foi a elaboração, revisão, tradução e alterações ao Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e rotulagem de medicamentos segundo o *template* QRD (*Quality Review of Documents*). Durante a realização destas tarefas foi possível interagir com funcionalidades antes desconhecidas do *Microsoft Word* e *Adobe Acrobat Reader*. Também foi possível explorar a plataforma SMUH-ALTER (Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano) do INFARMED I.P. (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento), uma ferramenta de submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM e consulta dos pedidos anteriormente submetidos.<sup>2</sup> Durante o processo de submissão de alterações na plataforma SMUH-ALTER, muitas das vezes é necessário recorrer ao *Common European Submission Portal* (CESP). O CESP é um portal que permite a troca simples e segura de informações entre as agências reguladoras e os requerentes.<sup>3</sup> Outra ferramenta que se recorria frequentemente era o MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), onde está organizada terminologia internacional médica uniformizada em diversos idiomas.<sup>4</sup>

### **3.1.4. Aprimoramento do inglês técnico**

Ao longo do percurso académico no MICEF, muitas vezes tive de recorrer a material de estudo ou a normas orientadoras que se encontravam unicamente em inglês, bem como termos técnico-científicos sem uma tradução direta. De forma a realizar uma tradução o mais rigorosa possível destes termos, recorria-se ao MedDRA. A realização de traduções de português-inglês e inglês-português contribuiu para o desenvolvimento das minhas competências linguísticas.

## **3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **3.2.1. Falta de *feedback* inicial**

A Owlpharma – Consulting Lda. tem muitas tarefas repetitivas e que exigem um longo tempo de revisão. Desta forma, quando nos era delegada uma tarefa pela primeira vez, frequentemente o *feedback* sobre o trabalho realizado não era imediato, faltando orientações para realizar a mesma tarefa de forma melhorada. Este *feedback* tardio fez com que ocorresse um atraso na melhoria contínua, ou seja, houve dificuldade em entender os erros a evitar.

### **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1. Possibilidade de interação com outros departamentos**

Uma vantagem de fazer estágio numa empresa pequena e em crescimento é a proximidade entre os departamentos. O meu estágio foi realizado maioritariamente no departamento de Assuntos Regulamentares, mas foi possível efetuar algumas tarefas para o departamento de Assuntos Médicos e Científicos. Considero isto uma vantagem, uma vez que tive a oportunidade de conhecer um pouco sobre outra alternativa de saída profissional do MICF.

#### **3.3.2. Contacto com diferentes clientes**

A Owlpharma – Consulting Lda. é uma empresa de consultoria farmacêutica que presta serviços a diferentes empresas farmacêuticas que precisem de aconselhamento numa determinada área ou que não tenham capacidade de contratar internamente para colmatar a afluência de trabalho. Neste sentido, a empresa vai ao encontro das diferentes necessidades de cada cliente. O contacto com diferentes clientes deu-me a oportunidade de conhecer como cada empresa do setor farmacêutico trabalha, sendo uma mais-valia no futuro.

### **3.4. Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1. Estágio em contexto pandémico**

O estágio teve início num período da pandemia de COVID-19 em que uma das medidas decretadas pelo governo para a mitigação das infeções por SARS-CoV-2, consistia no teletrabalho obrigatório. No entanto, no dia 14 de janeiro o teletrabalho passou a ser recomendado. A empresa tomou a decisão de permanecer em teletrabalho até ao início do mês de março, mês em que os estagiários passaram a estar presencialmente no escritório e os colaboradores da empresa passaram a regime híbrido. Esta decisão teve como objetivo proteger a saúde de todos os colaboradores, contudo não é ideal num contexto de estágio, dificultando um pouco a interação com os elementos do departamento e o acolhimento no ambiente de trabalho.

## **4. Considerações Finais**

A escolha da realização de parte do estágio curricular na Owlpharma – Consulting Lda. Foi uma experiência bastante gratificante e enriquecedora.

Durante este estágio foi possível estar em contacto com diversos tipos de empresas farmacêuticas e com variadas tarefas, conseguindo ficar com uma ideia abrangente do trabalho

realizado na área de Assuntos Regulamentares e, simultaneamente, aplicar e aprofundar os conhecimentos anteriormente adquiridos na unidade curricular correspondente a esta área.

Por fim, resta-me agradecer a toda à equipa da Owlpharma – Consulting Lda. Por toda a experiência, pelo profissionalismo, dinâmica e espírito de entreaajuda que demonstraram durante este período.



## **Bibliografia**

- 1- OWLPHARMA Consulting – About us. [Acedido a 8 agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.owlpharma.pt/about>
- 2- Manual do Utilizador Externo SMUH-ALTER. [Acedido a 9 agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/SMUH-ALTER-Externo-Manual-Utilizador-PT-Versao-2-Agosto2013.pdf/9b502d4e-c0f7-4db3-a297-d1237e4727d2>
- 3- HMA-Common European Submission Portal. [Acedido a 9 agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://cespportal.hma.eu/Account/Login?ReturnUrl=%2f>
- 4- ICH MedDRA website. [Acedido a 9 agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>

## PARTE III

### **Monografia**

“Repurposing of fluvoxamine in the treatment of SARS-CoV-2”

Sob a orientação da Professora Doutora Sónia Santos

## **Abbreviations**

**5-HT** 5-hydroxytryptamine

**ACE2** Cellular Receptor Angiotensin-cConverting Enzyme 2

**ARDS** Acute Respiratory Distress Syndrome

**CNS** Central Nervous System

**CoV** Coronavirus

**COVID-19** Coronavirus Disease 2019

**CS** Cytokine Storm

**CYP** Cytochrome P450

**EMA** European Medicines Agency

**ER** Endoplasmatic Reticulum

**FIASMA** Functional Inhibitor of Acid SphingoMyelinAse

**MERS-CoV** Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

**Nsps** Non-Structural Proteins

**rRT-PCR** Real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction

**SIR** Sigma-I Receptor Agonist

**SARS-CoV-1** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1

**SARS-CoV-2** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**SERT** Serotonin Reuptake Transporter

**sgRNA** Subgenomic Ribonucleic Acid

**SSRIs** Selective serotonin reuptake inhibitors

**WHO** World Health Organization

## **Abstract**

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is an RNA virus that was discovered for the first time in China, sparking a worldwide pandemic with economic and social consequences. This virus is responsible for COVID-19 disease, a systemic infection based on the wide-ranging clinical signs.

The scientific society has made an incredible effort to generate new therapeutics to treat and prevent the infection with SARS-CoV-2, but the expenses behind it and the need for a treatment right away has led to a rush to repurposing approved drugs already on the market.

In this paper we can find the existing literature regarding the SARS-CoV-2 virus, existing therapies, and emerging ones for COVID-19, with a focusing on clinical trials so far conducted regarding possible efficacy of fluvoxamine, an SSRI and potent sigma-1 agonist, in the treatment for COVID-19 and likely mechanism of action behind it.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Drug repurposing; Antidepressant drugs; Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

## **Resumo**

A Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é um vírus de RNA que foi descoberto pela primeira vez na China, provocando uma pandemia com consequências económicas e sociais. Este vírus é responsável pela doença COVID-19, uma infeção sistémica baseada em diversos sinais clínicos.

A sociedade científica tem feito um esforço para criar novas terapêuticas para tratar e prevenir a infeção por SARS-CoV-2, mas os custos económicos por trás e a necessidade imediata de um tratamento levou a uma corrida à reproposição de medicamentos aprovados já no mercado.

Neste artigo podemos rever a literatura existente sobre o vírus SARS-CoV-2, as terapêuticas existentes e as emergentes para o COVID-19, com foco nos ensaios clínicos realizados até agora no que diz respeito a uma possível eficácia da fluvoxamina, um inibidor da recaptação neuronal de serotonina e potente agonista sigma-1, no tratamento para o COVID-19 e o mecanismo de ação mais provável por trás deste.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Reproposição de fármacos; Fármacos antidepressivos; Inibidores Seletivos da Recaptação neuronal de Serotonina.

## I. Introduction

Coronaviruses (CoV) are viruses that cause illness in both animals and humans. They can cause respiratory infections in people, ranging from a common cold to more serious illnesses. This includes three CoV that have been linked to severe outbreaks of respiratory diseases since the turn of the century.<sup>1</sup> The first severe acute respiratory syndrome coronavirus I (SARS-CoV-1) was discovered in 2003 at Foshan, China changing the paradigm. Until then the virus hadn't crossed the animal-human barrier.<sup>2</sup> The animal reservoir for this virus was the civet cats. The Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) caused an outbreak in Saudi Arabia and it was known to be transmitted from camels.<sup>3</sup>

In December of 2019 in Wuhan, China was detected a new coronavirus responsible for the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The disease was subsequently named the coronavirus disease 2019 (COVID-19).<sup>2</sup> It is known that this virus has a zoonotic origin and was supposedly transmitted to humans through the spillover mechanism. Although the animal reservoir is not yet identified, the easy human-to-human transmission makes this an emerging infectious disease that resulted in a public health emergency of international concern.<sup>4</sup>

The COVID-19 epidemic is a serious threat to public health and a successful and economical treatment strategy might be critical to address it. Because of the efforts devoted to limiting the economic and social impact of this pandemic, various treatment options and vaccinations that can assist in the management and prevention of the infection are now available. Despite everything, access to medication is still quite limited.

Due to the urgency of the circumstances, medication repurposing is a priority to uncover potentially beneficial treatment solutions. Although many of the medications proposed for SARS-CoV-2 therapy have failed, fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), has showed promising outcomes. However, there is still insufficient data, and further research is required.<sup>5</sup>

## 2. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

### 2.1. Classification, Structure and Genome

According to The Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses this virus belongs to the order *Nidovirales*, *Coronaviridae* family and to the subfamily *Coronavirinae*.<sup>6</sup>

SARS-CoV-2 is a linear, single-stranded, positive-sense RNA virus. There are 11 coding regions in the genome, which together contain the information for 12 possible gene products.

This virus, like the other CoVs, has four structural proteins. The nucleocapsid protects the genetic material, almost 30 000 bases long, packed together with a nuclear (N) protein into the viral particle, which is surrounded by a lipidic bilayer that forms a spheric envelope with spike (S) glycoproteins on the exterior, giving it the appearance of a crown. The S protein is divided into two regions, the S1 and S2, each one with important roles in the attachment and entry in the host cell. The most abundant protein on the viral surface is the membrane (M) protein, which is responsible for its structure. It also binds to the nucleocapsid. The envelope (E) protein is also found on the viral membrane and plays a vital role in virus assembly and release in host cells.<sup>3,7</sup>

### 2.2. Viral Life Cycle

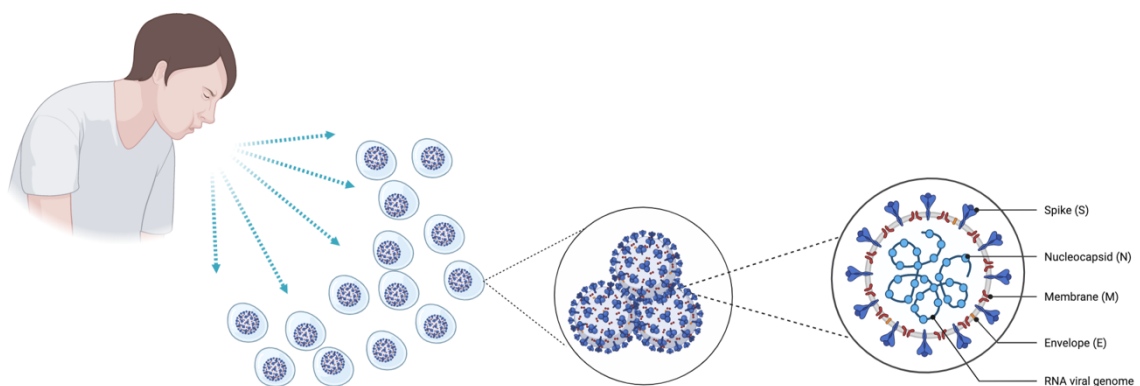
The primary viral replication occurs in the mucosal epithelium of the respiratory tract.<sup>8</sup>

The S protein, through the receptor binding domain located on the S1 subunit, binds to the cellular receptor angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) in the host cell.<sup>3</sup> The ACE2 receptor can be found in almost every cell of the body.<sup>1</sup> The host cell protease, serine protease 2 (TMPRSS2), is responsible for the cleavage of S protein in the S1- S2 boundary. The S2 subunit suffers a conformational change triggering the process of membrane fusion. Once inside the host cell, the genome is uncoated and then released into the cytoplasm.<sup>8</sup> Afterwards, the ribosome of the host cell will begin the translation of the sense strand RNA (+) originating the polyproteins pp1a and pp1ab, which information is respectively present in the open reading frames (ORF) 1a and 1b. These polyproteins are processed into 1-16 non-structural proteins (nsps) by proteases. The nsps together form the replicase-transcriptase complex.<sup>7</sup> This complex will combine with the RNA (+) proceeding with replication. The product of the replication is an antisense RNA strand (RNA -) that will work as a template for genomic RNA or suffer discontinuous transcription. The discontinuous transcription is the process where the RNA-dependent RNA polymerase will bind and initiate transcription of the RNA antisense strand at different points resulting in various messenger RNA (mRNA) of different lengths that

will encode different proteins. Those mRNAs are called subgenomic RNA (sgRNA) because they originate from the same antisense RNA strand. At last, the sgRNAs are translated into proteins.<sup>9</sup> The structural proteins are translated in the endoplasmatic reticulum (ER), except for the N which translation takes place in the cytosolic ribosomes. The assembly takes place in the secretory pathway of the ER-Golgi intermediate compartment, joining together all the structure proteins and packing the genomic RNA with N protein forming the virion. Here, they are transported in vesicles through the secretory pathway being released by exocytosis.

### 2.3. Transmission

The transmission can be through direct or indirect contact with the viral particles. The virus is predominantly transmitted by human-to-human contact or respiratory droplets released from a cough or sneeze. It is also known that it may survive on surfaces for several hours or even days. So, if you contact with a contaminated object and then touch your eyes/face, it will inoculate your mucous membranes. Although these modes of transmission are the most common and well established there are others that can also be relevant such as, fecal-oral, aerosols, vertical transmission and conjunctival secretions.<sup>10, 11</sup>



**Figure 1** | SARS-CoV-2 Transmission and Structure. Created with BioRender.

### 2.4. Clinical Manifestations

Infections can vary in severity from asymptomatic to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and some to deadly critical disease.<sup>12</sup> Infection severity is mostly determined by antibodies existing before the exposure to the virus and the production of inflammatory mediators such as cytokines and chemokines, reflecting on the symptoms.<sup>13</sup> COVID-19 is currently regarded as a systemic infection based on the wide-ranging clinical signs associated with the involvement of several organs in individuals infected with SARS-CoV-2. Furthermore, SARS-CoV-2 infection causes hyperinflammation and dysregulated immunity, which leads to



cytokine storm (CS). This virus infects all age groups. Although it is reported to be more severe in the elderly population due to the event named CS.<sup>14</sup>

COVID-19 has a median incubation period of around 5 days, which is similar to SARS-CoV-1. After being in contact with an infected person, the symptoms will most likely appear within 14 days. Infection risk varies depending upon the type of contact scenario.<sup>15</sup>

The most common symptoms are fever or chills, cough, shortness of breath, difficulty of breathing, fatigue, muscle or body aches, headache, new loss of taste or smell, sore throat, congestion or runny nose, nausea or vomiting or diarrhea. The infections, usually, resolve after 2 to 3 weeks.<sup>16</sup> COVID-19 is known to have long-term repercussions, such as post-covid syndrome, in addition to acute disease.<sup>17</sup>

#### **2.4.1. Post-COVID syndrome**

The post-COVID syndrome is defined by symptoms that continue for more than three weeks following the diagnosis of COVID-19. This syndrome can appear in patients that didn't require hospitalization. It is characterized by symptoms like fatigue, dyspnea, chest pain, headache, mental health problems (brain foginess, autonomic dysfunction and depression), and long-drawn-out olfactory and gustatory dysfunction, low-grade fevers, palpitations, dizziness, muscle pain, and joint pains.<sup>18,19</sup>

#### **2.5. Diagnosis**

The recommendation to test should be based on clinical and epidemiological considerations, as well as an estimate of the risk of infection.

It is possible to divide the detection methods for COVID-19 into three types: nucleic acid tests that detect the presence of viral RNA; antigen tests that detect the presence of a viral antigen; and antibody serologic tests that detect the presence of antibodies generated against SARS-CoV-2. Only the nucleic acid tests and antigen can confirm the ongoing infection.<sup>20</sup>

The suspicious cases should be screened for the virus with nucleic acid amplification tests (NAAT), such as real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR). The rRT-PCR is considered the reference method for laboratory detection and is commonly used in routine confirmation of COVID-19 cases. It consists in the detection of specific sequences of RNA virus. The collection of biological products from the respiratory tract (upper and/or lower, depending on the clinical situation) is recommended for the laboratory diagnosis of SARS-CoV-2.

In Portugal, it was implemented the testing algorithm that allows the patients to seek a professional antibody test to confirm an infection previously diagnosed with an auto-antigen test in alternative to rRT-PCR.

This type of testing is recommend in high-intensity contact with COVID-19 within the incubation period of the last contact.<sup>21</sup> In ambulatory patients, the collected sample is upper respiratory specimen through a nasopharyngeal or oropharyngeal swab. When collecting both exudates is not conceivable, the nasopharyngeal exudate should be collected preferentially.<sup>22</sup>

## **2.6. Epidemiology**

The first case of SARS-CoV-2 was identified in Wuhan, China in the end 2019. On March, 2020, the World Health Organization (WHO) proclaimed the new coronavirus outbreak a worldwide pandemic.<sup>23</sup>

As reported by the WHO, there have been more than 5,5 million reported infections around the world. Since the beginning of the pandemic, this disease has resulted in more than 6 million deaths globally as of July 2022.<sup>24</sup>

## **2.7. Management and Prevention**

To prevent the spread of the virus, the Direção Geral da Saúde (DGS) implemented a national SARS-CoV-2 testing strategy. This approach is centered on early case detection and isolation, preventing and mitigating the impact of SARS-CoV-2 infection on health systems and vulnerable populations, and monitoring the epidemiological progression of COVID-19.<sup>20, 22</sup>

Taking into consideration the epidemiological evolution and increased scientific knowledge on SARS-CoV-2, the measures have been updated regularly. Those include physical or social distancing, isolation of confirmed cases, ventilation of interior areas, respiratory etiquette, and hand hygiene, after contact with a potentially contaminated environment, avoid touching the face and mouth. In public or crowded places, the use of face masks has been advised to reduce the risk of transmission.<sup>25</sup>

Due to the tireless efforts of researchers worldwide, tremendous progress has been achieved, resulting in a better knowledge of COVID-19 and its management, but also in the development of innovative medicines and vaccines at an unprecedented rate.

### **2.7.1. Vaccines**

Given the pandemic's present state, aside from implementing public health and infection control measures to prevent or reduce SARS-CoV-2 transmission, the most important step

in containing this global pandemic is vaccination. Vaccination is intended to keep an infection from progressing to a major clinical condition and its consequences, reducing the pressure on the health systems.

Currently, the European Medicines Agency (EMA) has approved 5 vaccines, mentioned in **Table I**. Although, the provided list should not be used as a guideline by the member states and doesn't include recommendations for treating or preventing any specific variant of SARS-CoV-2. Vaccination campaigns are decided at national level.<sup>26</sup>

**Table 1 | Approved Vaccines in European Union (Adapted from List of critical medicines for COVID-19 public health emergency (PHE) under Regulation (EU) 2022/123).**

Name of the Medicinal Product	Active Substance(s)	Pharmaceutical Form(s)	Route of Administration	Indications	Vaccination Scheme
<b>Comirnaty</b>	mRNA vaccine incorporated into lipid nanoparticles; single-stranded mRNA with 5-cap structure, produced using cell-free in vitro transcription from the corresponding DNA templates, encoding the S protein of the SARS-CoV-2 virus. <sup>27</sup>	Concentrate for dispersion for injection; Dispersion for injection	Parental	Indicated for active immunization to prevent COVID-19 in individuals aged 12 years or older. <sup>27</sup>	<b>2 doses* + booster dose**</b> *The second dose is administered three weeks after the first. **The booster dose is administered three months after the primary vaccination. <sup>27</sup>
<b>Jcovden</b> (previously named COVID-19 Vaccine Janssen)	Adenovirus type 26 encoding the SARS-CoV-2 spike glycoprotein* (Ad26.COV2-S) <sup>28</sup>	Suspension for injection		Indicated for active immunization to prevent COVID-19 in individuals 18 years of age and older. <sup>28</sup>	<b>1 dose + booster dose*</b> *The booster dose is administered two months after the primary vaccination. <sup>28</sup>
<b>Nuvaxovid</b>	SARS-CoV-2 spike protein produced by recombinant DNA technology and is adjuvanted with Matrix-M. <sup>29</sup>	Dispersion for injection		Indicated for active immunization to prevent COVID-19 in individuals 12 years of age and older. <sup>29</sup>	<b>2 doses*</b> *The second dose is administered three weeks after the first. <sup>29</sup>
<b>Spikevax</b> (previously named COVID-19 Vaccine Moderna)	single-stranded, 5'-capped mRNA produced using a cell-free in vitro transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral S protein of SARS-CoV-2. <sup>30</sup>	Dispersion for injection		Indicated for active immunization to prevent COVID-19 in individuals 6 years of age and older. <sup>30</sup>	<b>2 doses* + booster dose**</b> *The second dose is administered 28 days after the first. **The booster dose is administered three months after the primary vaccination, only to individuals 18 years of age or older. <sup>30</sup>
<b>Vaxzevria</b> (previously named COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	Chimpanzee Adenovirus encoding the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein (ChAdOx1-S). <sup>31</sup>	Suspension for injection	Indicated for active immunization to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older. <sup>31</sup>	<b>2 doses*</b> *The second dose is administered between 4 and 12 weeks after the first. <sup>31</sup>	

### 2.7.2. Treatment

There has been a considerable effort being made by the scientific community to develop a new medicine or repurpose an existing one. Presently, the EMA has authorized medicines to treat or prevent COVID-19, mentioned in **Table 2**. The most appropriate medicine is chosen and prescribed after a thorough screening of the eligible patients.

As with vaccines, the list provided by the EMA should not be used as a guideline and doesn't include recommendations for treating or preventing any specific variant of SARS-CoV-2.<sup>26</sup>

**Table 2| Approved therapeutics for COVID-19 in EU (Adapted from List of critical medicines for COVID-19 public health emergency (PHE) under Regulation (EU) 2022/123).**

<b>Name of the Medicinal Product</b>	<b>Active Substance(s)</b>	<b>Pharmaceutical Form</b>	<b>Route of Administration</b>	<b>Therapeutic Indications</b>	<b>Posology</b>
<b>Dexamethasone-containing medicines</b>	Dexamethasone	Tablet; Oral solution for injection; Solution for injection/infusion	Oral, Parenteral	Treatment of severe COVID-19 in individuals aged 12 years and over and weighing $\geq 40$ kg, hospitalized and in need of oxygen therapy or even ventilatory support. <sup>32</sup>	6 mg once a day for 10 days or until hospital discharge. Adjustment in pediatric population 0.15 mg/kg/day (maximum 6 mg). <sup>32</sup>
<b>Evusheld</b>	Tixagevimab/ Cilgavimab	Solution for injection	Parenteral	Prevention of COVID-19 in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg. <sup>33</sup>	150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab, given as two separate intramuscular injections. <sup>33</sup>
<b>Kineret</b>	Anakinra	Solution for injection	Parenteral	In adults who are receiving systemic corticosteroid therapy and require supplemental oxygen and are on the risk of developing severe respiratory failure. <sup>34</sup>	100 mg administered subcutaneously once daily for 10 days. <sup>34</sup>
<b>Paxlovid</b>	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Film-coated tablet	Oral	Treatment in adults (18 years or older) who do not require supplemental oxygen and are at greater risk of advancing to severe illness. <sup>35</sup>	Nirmatrelvir, two tablets, of 150 mg, plus one tablet containing 100 mg ritonavir, taken together twice a day (from 12h to 12h) for 5 days. <sup>35</sup>
<b>Regkirona</b>	Regdanvimab	Concentrate for solution for infusion	Parenteral	Treatment in adults who do not require supplemental oxygen and are at greater risk of advancing to severe illness. <sup>36</sup>	40 mg/kg intravenous infusion administered once. <sup>36</sup>
<b>RoActemra</b>	Tocilizumab	Solution for injection; Concentrate for solution for infusion	Parenteral	In adults who are receiving systemic corticosteroid therapy and require supplemental oxygen or mechanical ventilation. <sup>37</sup>	8mg/kg (up to a maximum of 800mg) by intravenous infusion over 60 minutes. <sup>37</sup>
<b>Ronapreve</b>	Casirivimab/ Imdevimab	Solution for injection/infusion	Parenteral	Treatment in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg who do not require supplemental oxygen and are at greater risk of advancing to severe illness. Prevention of COVID-19 in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg. <sup>38</sup>	<u>Treatment:</u> 600 mg casirivimab and 600 mg imdevimab as a single intravenous infusion or subcutaneous injection. <u>Prevention:</u> the first dose is 600 mg casirivimab and 600 mg imdevimab provided as a single intravenous infusion or subcutaneous injection. Following doses of 300 mg casirivimab and 300 mg imdevimab administered in the same route of administration as before every 4 weeks, until prophylaxis is no longer necessary. <sup>38</sup>

<b>Veklury</b>	Remdesivir	Powder concentrate for solution for infusion	Parenteral	Adults and adolescents (12 to 18 years old and weighing at least 40 kg) with pneumonia who require supplemental oxygen. Adults who do not require supplemental oxygen and are at a higher risk of developing severe illness. <sup>39</sup>	Starts with a loading dose of 200 mg on the first day, followed by 100 mg once daily, given by intravenous infusion over 5 days <sup>39</sup>
<b>Xevudy</b>	Sotrovimab	Concentrate for solution for infusion	Parenteral	Treatment in adults and adolescents (aged 12 years and above, weighing at least 40 kg) with COVID-19 who do not require supplemental oxygen and are at high risk of advancing to severe illness <sup>40</sup>	Sotrovimab 500 mg, administered by intravenous infusion over 30 minutes, following dilution <sup>40</sup>

### **3. Emerging Therapeutics**

Antivirals and monoclonal antibodies represent the current state of the art. Nevertheless, most parts of the world have difficulties with availability, administration, and affordability. So, the utilization of already accessible and low-cost drugs for the treatment of COVID-19 is an area of significant scientific interest.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), a class of antidepressants, have gained therapeutic interest due to their possible immunoregulatory, anti-inflammatory, and antiviral effects in coronavirus disease patients.<sup>41</sup>

#### **3.1. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)**

SSRIs, a class of antidepressants, are among the most prescribed pharmacologic therapeutics. This therapeutic class has demonstrated efficacy in several disorders, ranging from depression to obsessive-compulsive disorder (OCD), panic disorder, and other conditions. SSRIs include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, and citalopram. Their effectiveness and side effects are comparable, however, the same doesn't happen with the pharmacokinetic characteristics.<sup>42</sup>

The reuptake of serotonin or 5-hydroxytryptamine (5-HT) is mediated by Serotonin reuptake transporter (SERT) in the presynaptic terminal. SSRI therapy limits reuptake, resulting in an increased and extended serotonergic neurotransmission.<sup>43</sup>

5-HT is mostly known as a neurotransmitter in central nervous system (CNS), and by its role in different neurological conditions. It is also a precursor of melatonin, hormone involved in the regulation of sleep. What is unknown, is that a big percentage of this molecule and its receptors are not present in CNS but are distributed along the peripheral tissues, such as the immune system.<sup>44</sup> 5-HT has proved to be an immunomodulator for proinflammatory cytokine/chemokine production, induction of anti-inflammatory cytokine production, activation of natural killer cells, migration and recruitment of immune cells, activation of human monocytes and prevention of monocyte apoptosis, and cell protection against oxidative stress.<sup>45</sup>

##### **3.1.1. Fluvoxamine**

Fluvoxamine is indicated in the treatment of obsessive-compulsive disorder. It has a well-established safety profile, is widely accessible, and has a low-cost. It is also a potent sigma-1 receptor agonist (S1R). This drug has an anti-inflammatory effect, most likely owing to the modulation of S1R which influences the innate and adaptive immune responses or through the



inhibition of serotonin transporter.<sup>46,47</sup> Because of these properties, this drug is considered a possible therapeutic option for the treatment of COVID-19.

### **3.1.1.1. Likely Mechanisms of Action in COVID-19**

#### Platelet Aggregation

Serotonin plays an important role in platelet aggregation, facilitating it. Platelets are the major reservoir for this molecule at the peripheral level. Their source is the plasma since they lack the required enzymes for biosynthesis. Most of the 5-HT in the periphery is synthesized by enterochromaffin cells in the gut. Once released from the gut, 5-HT is taken up by platelets and sequestered into their dense granules via vesicular monoamine transporters (VMAT), with the remaining free 5-HT in portal blood being primarily metabolized in the liver. Thus, >95% of 5-HT is stored in platelets. SSRIs, by interfering with SERT can inhibit 5-HT uptake by platelets reducing the plasma concentration and increasing the risk of bleeding.<sup>44,48</sup>

ARDS patients with COVID-19 are characterized by platelet hyperreactivity and hyperserotonergic state when compared with patients with ARDS unrelated to COVID-19.<sup>49</sup> In addition, the clearance of serotonin is compromised due to lesions on the pulmonary endothelium.

With the administration of SSRIs, it is possible to reduce the release of serotonin from platelets.

#### Mast Cell Degranulation

In a normal situation, mast cells can be triggered in the presence of a viral infection, like SARS-CoV-2, releasing their content into the bloodstream. They can be activated when the virus is inoculated in the respiratory tract. Not every mast cell has the same content. This content consists of pro-inflammatory mediators, being one of them histamine.<sup>50</sup> Histamine can accelerate endothelial ACE2 internalization by signaling endothelial H2 receptors, hence causing endothelial dysfunction.<sup>51</sup>

Fluvoxamine belongs to a family of drugs that can block histamine release from mast cells. So, there is the possibility that SSRIs such as fluvoxamine may attenuate cytokine storms in COVID-19 patients.<sup>51</sup>

#### Lysosomotropism

Endosomal trafficking can be disrupted by lysosomotropic medications. The viral replication relies on the normal functioning of endocytic traffic and exocytic pathways. Compromising the dissemination of the virus.<sup>52</sup>

Routinely used pharmaceutical drugs with lysosomotropic effects should be investigated as a prospective therapeutic approach for COVID-19.<sup>52</sup>

An example of lysosomotropic drug, is fluvoxamine. A lipophilic ( $\log P = 2.8$ ) and basic ( $pK_a = 8.86$ ) molecule, allowing to get past the endosomal membrane and then be protonated while trapped in the vesicle.<sup>53,54</sup>

### Acid Sphingomyelinase

Acid Sphingomyelinase is a glycoprotein present in the lysosomes or in the cell surface, responsible for the cleavage of sphingomyelin into ceramide.<sup>55</sup> When in contact with SARS-CoV-2, there is a stimulation of the enzyme and an increase of the amount of ceramide in the cell membrane forming a gel-like platform. Ceramide assembles ACE2 easing the interaction with the S protein.<sup>56</sup>

Most of SSRIs can inhibit acid sphingomyelinase belonging to a group designated "FIASMA" (Functional Inhibitor of Acid SphingoMyelinAse). Studies suggest that fluvoxamine, might also be a FIASMA.<sup>57,58</sup> These inhibitors reduce acid sphingomyelinase activity indirectly, the enzyme is dislocated from lysosomal membranes into the lysosomal lumen that partially degrade it. By inhibiting the activity of this enzyme, ceramide production decreases, preventing the cellular infection with SARS-CoV-2.<sup>55</sup>

### Sigma-1 Receptor Activity

SIR is a chaperone protein in the ER. In the presence of immunological stimulation, their function is to modulate the stress response and cytokine production activating X-Box Binding Protein-1 (XBP-1) mRNA through Inositol Requiring Enzyme I  $\alpha$  (IRE1). In this case, caused by SARS-CoV-2 replication.<sup>59,60</sup>

Fluvoxamine is SIR agonist. A study in an animal sepsis model has shown an anti-inflammatory effect and reduction in the cytokine production mediated by sigma-1 agonist.<sup>60</sup>

### Melatonin

Another mechanism reported for fluvoxamine's protective effects in COVID-19 is an increase in plasma melatonin levels. Fluvoxamine inhibits multiple cytochrome P450 (CYP) enzymes, including the ones involved in melatonin metabolism (CYP1A2 and CYP2C19).<sup>61</sup> This molecule has previously been shown to be anti-inflammatory, antioxidant, and immune response regulator in respiratory disorders models.<sup>62</sup>

### **3.1.1.2. Current Evidence on Fluvoxamine as COVID-19 Treatment**

On July 7, 2022, advanced search was conducted out from the ClinicalTrial.gov database, with the meshwords "COVID-19," "fluvoxamine," recruitment "complete," study type "all studies," study outcomes "all studies," and intervention/treatment "fluvoxamine" being selected. The search yielded three studies, but only one provided results.

Lenze and his colleagues designed a randomized, double-blind, fully remote clinical trial to assess the efficacy of fluvoxamine in counteracting clinical deterioration and reducing the severity of the moderate COVID-19 disease in adult outpatients. For 15 days, 152 patients (18 or older, who tested positive for COVID-19 and were suffering from minor symptoms) were assigned randomly 100 mg of fluvoxamine (n=80) or placebo (n=72) 3 times daily. The primary outcome was clinical deterioration, which was defined as shortness of breath or hospitalization for shortness of breath or pneumonia, as well as an oxygen saturation of less than 92 % on room air or the need for supplemental oxygen to achieve an oxygen saturation of 92 % or higher. For the secondary outcome, clinical worsening events were assessed on a 7-point scale, with (0) signifying none; (1) oxygen saturation of 92% but no supplemental oxygen requirement; (2) oxygen saturation plus supplemental oxygen requirement; (3) oxygen saturation of 92% plus hospitalization (due to dyspnea/hypoxia); (4) aforementioned, plus ventilator support requirement; (5) aforementioned, plus ventilator support for at least 3 days; (6) death. Participants self-reported responses on twice-daily questionnaires during the 15 days following randomization and were validated by study personnel via phone contact for the primary and secondary end outcomes. There was no clinical worsening among fluvoxamine-treated patients. Within placebo group, 6 out of 72 patients experienced clinical worsening 1-7 days after randomization and 3-12 days following the beginning of COVID-19 symptoms. Four of the patients who experienced clinical deterioration were hospitalized. The difference between the two groups was regarded as statistically significant (0 vs 8.3 percent). This indicates that when comparing fluvoxamine to a placebo for 15 days, this preliminary trial found a decreased probability of clinical deterioration. The study's limitations include a small sample size and a short follow-up period and to determine therapeutic effectiveness there would be needed larger randomized studies with more specific endpoints.<sup>63</sup>

Another search was conducted in PubMed using the phrases "(randomized OR trial) AND (fluvoxamine OR antidepressants OR selective serotonin reuptake inhibitors OR SSRIs) AND (COVID\* OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV)". This study was narrowed down by article type (clinical trial and randomized clinical trial) and publication date (between 2020/1/1 and

2022/7/18). Only two articles were selected from the findings, one of which was previously presented in the ClinicalTrial.gov database.

A clinical trial platform, designated TOGETHER trial, selected high-risk symptomatic Brazilian adults confirmed positive for SARS-CoV-2. The current protocol of this study defines its purpose as the comparison of fluvoxamine efficacy with placebo. The primary endpoint is composed of hospital admission due to COVID-19 related illness defined in an emergency setting and staying under observation for more than 6 h or referral for further hospitalization because of COVID-19 escalation within 28 days after randomization. The secondary endpoints were assessed within 28 days after randomization, and included viral clearance, clinical progress, number of days with respiratory symptoms, hospitalization time, mortality and time until death, classification in the WHO clinical worsening scale score, days on ventilator and adverse events, adverse reactions to the study medications, and the proportion of participants non-adherent with the study drugs. The patients underwent a screening protocol before the randomization. Those who met the criteria were randomized to 100 mg of fluvoxamine (n=741) two times a day or placebo (n=756) two times a day, for 10 days. The outcome data was collected through remote contact or in person. When comparing the fluvoxamine (11%) group to the placebo (16%) group, it is fair to state that the proportion of patients who achieved the primary result was lower in the fluvoxamine-randomized arm. Which suggests that when treating high-risk SARS-CoV-2 patients, the requirement for hospitalization was minimized. There were no significant differences in the number of adverse events between the fluvoxamine and placebo groups.<sup>64</sup>

The studies on fluvoxamine for treatment of SARS-CoV-2 infection are listed in the **Table 3** below.

**Table 3 | Studies on fluvoxamine for treatment of SARS-CoV-2 infection.**

Study	Design	Intervention	Criteria	Outcomes Measures	Results/ Conclusion
<p>A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Fluvoxamine for Symptomatic Individuals With COVID-19 Infection</p>	<p>Randomized Double-blind Placebo-controlled Remote 152 participants 15 days</p>	<p>100 mg of fluvoxamine 3 times daily Placebo 3 times daily</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Age <math>\geq 18</math> and older; Not hospitalized; Positive for SARS-CoV-2 infection; Mildly symptomatic; Able to provide informed consent. <u>Exclusion Criteria:</u> Required hospitalization or meet study's primary endpoint; Unstable medical comorbidities; Immunocompromised; Unable to provide informed consent; Unable to perform the study procedures.</p>	<p><u>Primary outcome:</u> clinical deterioration (shortness of breath or hospitalization for shortness of breath or pneumonia + oxygen saturation <math>&lt; 92\%</math> on room air or the need for supplemental oxygen to achieve an oxygen saturation <math>&gt; 92\%</math>. <u>Secondary outcome:</u> clinical worsening events were assessed on a 7-point scale.</p>	<p>No clinical worsening among fluvoxamine-treated patients. Within placebo group, 6 out of 72 patients experienced clinical worsening. Fluvoxamine vs Placebo <math>\Rightarrow</math> this preliminary trial found a decreased probability of clinical deterioration with fluvoxamine.</p>
<p>TOGETHER trial</p>	<p>Randomized Placebo-Controlled 1497 patients 10 days</p>	<p>100 mg of fluvoxamine 2 per day Placebo 2 times per day</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Age <math>\geq 18</math> and older; Acute clinical condition with symptoms consistent with COVID-19 disease within 7 days of symptom onset or positive for SARS-CoV-2 within 7 days of symptom onset or in screening time; at least one additional criterion for high-risk illness. <u>Exclusion Criteria:</u> Negative for SARS-CoV-2 associated with acute flu-like symptoms; Acute respiratory disease consistent with COVID-19 previously hospitalized and treated in primary care; alternative causes of acute respiratory condition; SARS-CoV-2 vaccination; other acute and chronic respiratory causes for dyspnea; ongoing use of SSRIs; suicidal thoughts or uncontrolled psychiatric conditions; incapacity or reluctance to adhere to research protocols.</p>	<p><u>Primary outcome:</u> hospital admission due to COVID-19-related illness defined as an emergency, under observation <math>&gt; 6</math> h or referral for further hospitalization because to COVID-19 escalation within 28 days after randomization. <u>Secondary outcome:</u> viral clearance; clinical progress, n° of days with respiratory symptoms, hospitalization time, mortality and time until death, WHO clinical worsening scale score, days on ventilator and adverse events; adverse reactions to the study medications, and the proportion of participants non-adherent with the study drugs (assessed up to 28 days after randomization).</p>	<p>The need for hospitalization was reduced.</p>

The findings of these search are promising, but their robustness must be confirmed. To attempt and define more thoroughly the possible mechanisms of action in COVID-19, it is also crucial to assess the immune response, such as cytokine profile and levels of the patients who responded well to medication and achieved the endpoints set in the trials comparing with the placebo groups.

Dose wise, it is important to define the optimal dose to maximize the effects, minimize toxicity and the dose related adverse events.

In the Lenze study the patients taking SSRIs were not excluded, the same did not happened in the TOGETHER trial. It is important to access if the efficacy of fluvoxamine is maintained when the patients are not undergoing SSRI treatments for the first time.

Overall, the findings support the need for more investigation into this medicine.<sup>59</sup>

#### **4. Conclusion and perspectives**

The rapid growth of the SARS-CoV-2 pandemic and subsequent surges following the identification of this new virus has challenged the population worldwide. To keep up with the repercussions, scientific knowledge has grown at an astounding level allowing us to acquire knowledge about the virus transmission to his genome.

In order to diminish the consequences, several investigations on treatments and vaccines have been conducted to manage and prevent a new outburst of cases that might endanger health systems and efforts to minimize the impact of the pandemic.

Vaccines are currently available to prevent the disease, reduce transmission, and prevent the progression to serious illness. Notwithstanding the importance of vaccination campaigns all around the world they are not enough, and some people are still at risk of hospitalization. The treatments currently available are mainly used in hospitalized patients and not in outpatient care. Due to their limited availability, price and need for professional healthcare monitoring there must be a screening to evaluate the patients that will benefit the most in each phase and severity of the disease.

Repurposing of drugs has a big role in facilitating the access to medication. Fluvoxamine is considered a potential candidate for the COVID-19 treatment. Further studies are certainly required to disentangle the complexities of the mechanism of fluvoxamine behind the effect in COVID-19.

Given the progress gained thus far, it is possible that new medications with a therapeutic indication for the treatment of COVID-19 may hit the market in the future. Moreover, increased understanding of the viral structure, genome, and origin will enable for the development of more effective vaccinations.

## 5. Bibliography

1. ROTONDO, John Charles *et al.* - **Sars-cov-2 infection: New molecular, phylogenetic, and pathogenetic insights. efficacy of current vaccines and the potential risk of variants.** ISBN 3905324555.
2. MAHDY, Mohamed A. A.; YOUNIS, Waleed; EWAIDA, Zamzam - An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. **Frontiers in Veterinary Science.** ISSN 22971769. 7:December (2020). doi: 10.3389/fvets.2020.596391.
3. MACHHI, Jatin *et al.* - The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology.** ISSN 15571904. 15:3 (2020) 359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5.
4. SHARUN, Khan *et al.* - SARS-CoV-2 in animals: potential for unknown reservoir hosts and public health implications. **Veterinary Quarterly.** ISSN 18755941. 41:1 (2021) 181–201. doi: 10.1080/01652176.2021.1921311.
5. CALUSIC, Martina *et al.* - Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. **British Journal of Clinical Pharmacology.** ISSN 13652125. 88:5 (2022) 2065–2073. doi: 10.1111/bcp.15126.
6. GORBALENYA, Alexander E. *et al.* - The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology.** ISSN 20585276. 5:4 (2020) 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
7. CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin - Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of Medical Virology.** ISSN 10969071. 92:4 (2020) 418–423. doi: 10.1002/jmv.25681.
8. V'KOVSKI, Philip *et al.* - Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology.** ISSN 17401534. 19:3 (2021) 155–170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
9. WANG, Yuhang; GRUNEWALD, Matthew; PERLMAN, Stanley - Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. **Methods in Molecular Biology.** ISSN 19406029. 2203:2020) 1–29. doi: 10.1007/978-1-0716-0900-2\_1.
10. AL-AWWAL, Nasruddeen *et al.* - A Review of SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): Pandemic in Our Time. **Pathogens.** ISSN 20760817. 11:3 (2022) 368. doi: 10.3390/pathogens11030368.

11. MUKHRA, Richa; KRISHAN, Kewal; KANCHAN, Tanuj - Possible modes of transmission of novel coronavirus SARS-CoV-2: A review. **Acta Biomedica**. ISSN 25316745. 91:3 (2020) 1–11. doi: 10.23750/abm.v91i3.10039.
12. ÖZTÜRK, Recep; TAŞOVA, Yeşim; AYAZ, Akif - Covid-19: Pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. **Turkish Journal of Medical Sciences**. ISSN 13036165. 50:SI-1 (2020) 638–657. doi: 10.3906/SAG-2005-287.
13. HOJYO, Shintaro *et al.* - How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. **Inflammation and Regeneration**. ISSN 18808190. 40:1 (2020). doi: 10.1186/s41232-020-00146-3.
14. MEFTAHI, Gholam Hossein *et al.* - The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflammation-aging”. **Inflammation Research**. ISSN 1420908X. 69:9 (2020) 825–839. doi: 10.1007/s00011-020-01372-8.
15. LAUER, Stephen A. *et al.* - The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 15393704. 172:9 (2020) 577–582. doi: 10.7326/M20-0504.
16. COHEN, Pieter A. *et al.* - The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 19425546. 95:6 (2020) 1124–1126. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.010.
17. MALTEZOU, Helena C.; PAVLI, Androula; TSAKRIS, Athanasios - Post-COVID syndrome: An insight on its pathogenesis. **Vaccines**. ISSN 2076393X. 9:5 (2021) 1–12. doi: 10.3390/vaccines9050497.
18. CHIPPA, Venu; ALEEM, Abdul; ANJUM, Fatima - Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. **StatPearls**. 2021) 1–12.
19. PAVLI, Androula; THEODORIDOU, Maria; MALTEZOU, Helena C. - Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. **Archives of Medical Research**. 52:January (2020) 575–581.
20. ECDC - COVID-19 testing strategies and objectives Key messages. September (2020).
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. March (2020) 1–7.
22. Norma nº 019/2020 de 26/10/2020 atualizada a 23/02/2022.



23. LI, Qun *et al.* - Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 382:13 (2020) 1199–1207. doi: 10.1056/nejmoa2001316.
24. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard** - [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
25. GÜNER, Rahmet; HASANOĞLU, İmran; AKTAŞ, Firdevs - Covid-19: Prevention and control measures in community. **Turkish Journal of Medical Sciences**. ISSN 13036165. 50:SI-I (2020) 571–577. doi: 10.3906/sag-2004-146.
26. **List of critical medicines for COVID-19 public health emergency (PHE) under Regulation (EU) 2022/123** - [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-critical-medicines-covid-19-public-health-emergency-phe-under-regulation-eu-2022/123\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-critical-medicines-covid-19-public-health-emergency-phe-under-regulation-eu-2022/123_en.pdf).
27. **Comirnaty Epar Product Information** - [Consult. 11 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pt.pdf)
28. **Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen): EPAR - Medicine overview (PDF/134.03 KB)** - [Consult. 11 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf)
29. **Nuvaxovid: EPAR - Product information** - [Consult. 11 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf)
30. **Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna): EPAR - Product information** - [Consult. 11 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf)
31. **Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca): EPAR - Product information** - [Consult. 11 jul. 2022]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf)
32. RECOVERY COLLABORATIVE GROUP; PETER HORBY I, WEI SHEN LIM I, JONATHAN R EMBERSON I, MARION MAFHAM I, JENNIFER L BELL I, LOUISE LINSELL

I, NATALIE STAPLIN I, CHRISTOPHER BRIGHTLING I, ANDREW USTIANOWSKI I, EINAS ELMAHI I, BENJAMIN PRUDON I, CHRISTOPHER GRE, Martin J. Landray - Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 384:8 (2021) 693–704. doi: 10.1056/nejmoa2021436.

33. **Evusheld : EPAR - Product information** - [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf)

34. KYRIAZOPOULOU, Evdoxia *et al.* - Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. **Nature Medicine**. ISSN 1546170X. 27:10 (2021) 1752–1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.

35. **EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR PAXLOVID (PF-07321332/RITONAVIR)** - atual. 2021. [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/paxlovid-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/paxlovid-epar-risk-management-plan_en.pdf)

36. **Regkirona : EPAR - Product information** - [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkironaepar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkironaepar-product-information_en.pdf)

37. **EU RMP FOR ROACTEMRA** - atual. 2020. [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/roactemra-epar-medicines-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/roactemra-epar-medicines-overview_en.pdf)

38. **Ronapreve : EPAR - Product information** - [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_en.pdf)

39. GILEAD - **EU Risk Management Plan for Remdesivir** [Em linha] [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/veklury-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/veklury-epar-risk-management-plan_en.pdf)>.

40. **Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (EU-RMP) forXevudy (Sotrovimab)** - atual. 2021. [Consult. 12 jul. 2022]. Disponível em: [ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xevudy-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xevudy-epar-risk-management-plan_en.pdf)

41. HAMED, Mohammed Gaber Mohamed; HAGAG, Radwa Samir - The possible immunoregulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients. **Medical Hypotheses**. ISSN 15322777. 144:July (2020) 110140.

doi: 10.1016/j.mehy.2020.110140.

42. DEVANE, C. L. - Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. **Journal of Clinical Psychiatry**. ISSN 01606689. 53:2 SUPPL. (1992) 13–20.

43. BRUNTON, Laurance L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C. (EDS.) - Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh ed. [S.l.] : McGraw Hill Medical, [s.d.]

44. BERGER, Miles; GRAY, John A.; ROTH, Bryan L. - The expanded biology of serotonin. **Annual Review of Medicine**. ISSN 00664219. 60:2009) 355–366. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.

45. PASHAEI, Yaser - Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: Could these drugs help fight COVID-19 and save lives? **Journal of Clinical Neuroscience**. ISSN 15322653. 88:2021) 163–172. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.010.

46. SUKHATME, Vikas P. *et al.* - Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 12:April (2021) 1–9. doi: 10.3389/fphar.2021.652688.

47. HASHIMOTO, Yaeko; SUZUKI, Takuji; HASHIMOTO, Kenji - Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: a historical review. **Molecular Psychiatry**. ISSN 14765578. 27:4 (2022) 1898–1907. doi: 10.1038/s41380-021-01432-3.

48. CHOI, Wonsuk; MOON, Joon Ho; KIM, Hail - Serotonergic regulation of energy metabolism in peripheral tissues. **Journal of Endocrinology**. ISSN 14796805. 245:1 (2020) R1–R10. doi: 10.1530/JOE-19-0546.

49. ZAID, Younes *et al.* - Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. **Blood Advances**. ISSN 24739537. 5:3 (2021) 635–639. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003513.

50. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation \_ Enhanced Reader.pdf - [s.d.].

51. RAGHAVAN, Somasundaram; LEO, M. Dennis - Histamine Potentiates SARS-CoV-2 Spike Protein Entry Into Endothelial Cells. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 13:April (2022) 1–7. doi: 10.3389/fphar.2022.872736.

52. HOMOLAK, J.; KODVANJ, I. - Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**. ISSN 18727913. 56:2 (2020). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106044.

53. **Fluvoxamine-DrugBank** - [Consult. 14 jul. 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00176>
54. GHOSH, Sourish *et al.* -  $\beta$ -Coronaviruses Use Lysosomes for Egress Instead of the Biosynthetic Secretory Pathway. **Cell**. ISSN 10974172. 183:6 (2020) 1520-1535.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.039.
55. CARPINTEIRO, Alexander *et al.* - Pharmacological Inhibition of Acid Sphingomyelinase Prevents Uptake of SARS-CoV-2 by Epithelial Cells. **Cell Reports Medicine**. ISSN 26663791. 1:8 (2020). doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100142.
56. CARPINTEIRO, Alexander *et al.* - Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 1083351X. 296:2021) 100701. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100701.
57. KORNHUBER, Johannes *et al.* - Identification of novel functional inhibitors of acid sphingomyelinase. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 6:8 (2011). doi: 10.1371/journal.pone.0023852.
58. KORNHUBER, Johannes *et al.* - Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMAS): A novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. **Cellular Physiology and Biochemistry**. ISSN 10158987. 26:1 (2010) 9–20. doi: 10.1159/000315101.
59. FACENTE, Shelley N. *et al.* - Fluvoxamine for the Early Treatment of SARS-CoV-2 Infection: A Review of Current Evidence. **Drugs**. ISSN 11791950. 81:18 (2021) 2081–2089. doi: 10.1007/s40265-021-01636-5.
60. ROSEN, Dorian A. *et al.* - Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. **Science Translational Medicine**. ISSN 19466242. 11:478 (2019). doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266.
61. HÄRTTER, Sebastian *et al.* - Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. ISSN 02710749. 21:2 (2001) 167–174. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008.
62. ZHANG, Rui *et al.* - COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. January (2020).
63. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network - [s.d.].
64. RAMANATHAN, Kollengode *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. January (2020) 19–21.