

ANTIDEPRESIVI I COVID-19: PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

Marija Dabetić¹, Milica Nešić^{2,3}, Uroš Dabetić⁴, Milan Latas^{2,3}

¹ Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

² Klinika za psihijatriju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Beograd, Srbija

Korespondencija:

Milica Nešić

Klinika za psihijatriju Univerzitetski klinički centar Srbije

Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija

jovicic.milica85@gmail.com

DOI 10.5937/engrami44-39941

primljeno 02.09. 2022.

prihvaćeno 24.09.2022.

objavljeno onlajn 25.09.2022.

SAŽETAK

Uvod. Antiinflamatorno dejstvo antidepresiva nagovešteno je u brojnim istraživanjima i pre pandemije koronavirusa. Aktuelne studije su na velikom broju pacijenata sa simptomatskom COVID-19 infekcijom potvrdile da antidepresivi pokazuju protektivno dejstvo u smislu smanjenja verovatnoće intubacije i smrtnog ishoda. Takođe, prve studije pokazuju da je odgovor na antidepresive kod osoba sa postkovid depresijom brži i jači u odnosu na one kod kojih depresija nije vezana za COVID-19. Cilj ovog rada jeste pregled literature vezan za efekat i mehanizme dejstva antidepresiva u COVID-19 infekciji i postkovid sekvelama, dopunjen prikazom ambulatnog slučaja pacijentkinje sa post COVID-19 depresivnim poremećajem.

Zaključak. Postkovid depresija je česta sekvela COVID-19 infekcije. SSRI kod postkovid depresije deluju brzo i efikasno, što se može objasniti njihovim antiinflamatornim svojstvima. Blagovremeni skrining i terapija postkovid psihijatrijskih simptoma može značajno umanjiti teret depresije za pojedinca i društvo. Takođe, pandemijska istraživanja stavila su u fokus nove mehanizme dejstva antidepresiva te pružila nove perspektive za sagledavanje etiologije depresije.

Ključne reči: serotonin, inflamacija, citokini, SSRI, escitalopram, SARS-CoV-2

UVOD

Antidepresivi predstavljaju grupu lekova čija je glavna indikacija depresivni poremećaj. Za većinu antidepresiva se pretpostavlja da deluju tako što pospešuju neurotransmisiju serotonina, noradrenalina i/ili dopamina u centralnom nervnom sistemu (mada je ovaj mehanizam dejstva osporavan u većini novijih studija – videti detalje u Diskusiji) ^[1].

Poslednjih decenija istraživanja ukazuju na još jedan potencijalni mehanizam dejstva ovih lekova – smanjenje inflamatornog odgovora. Uporedo sa tim pokazano je da su markeri inflamacije, kao što su TNF, IL-6 i CRP, povišeni kod pacijenata sa depresijom u odnosu na zdrave ispitanike ^[2, 3]. Na osnovu navedenih rezultata koncipirana je teorija o etiologiji depresije koja pretpostavlja da je depresija (ili barem određene forme depresije) potencijalno neuroinflamatorni poremećaj.

Povezanost depresije i inflamacije je posebno došla u fokus za vreme pandemije koronavirusa. Najpre je pokazano da je primena antidepresiva iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) kod pacijenata hospitalizovanih zbog COVID-19 infekcije smanjila verovatnoću intubacije i smrtnog ishoda ^[4, 5]. Takođe, dodavanje fluvoksamina standardnom terapijskom protokolu značajno je smanjilo verovatnoću hospitalizacije kod osoba sa izraženim simptomima COVID-19 infekcije (6).

U isto vreme, određene studije ukazuju da je pandemija COVID-19 uticala na porast psihijatrijskih poremećaja među kojima su najčešći depresija, anksioznost, zamor, problemi sa spavanjem i kognitivne teškoće (7). Razvoj depresije i anksioznosti u sklopu COVID-19 infekcije najverovatnije je rezultat somatskih, funkcionalnih i psiholoških posledica infekcije (8). Sve je izvesnije da je korona virus neurotropan, te da ima direktan uticaj na centralni nervni sistem. Takođe, sistemska inflamacija u okviru COVID-19 može povisiti inflamatorne

parametre u mozgu a svoj efekat na psihičko stanje ostvarivati i mesecima nakon akutne faze infekcije (eng. „long COVID“ – produženi kovid ili postkovid sindrom). Procenjuje se da se „produženi kovid“ tj. postkovid sindrom javlja kod 10-35% pacijenata (9). Podrazumeva postojanje znaka i simptoma duže od 4 nedelje (prema nekim autorima duže od 12 nedelja) nakon akutne COVID-19 infekcije (10). Najčešći postkovid poremećaj, uz muskuloskeletne (slabost mišića, zamor) i digestivne (dijareja) simptome jeste depresija (11). Interesantno je da poslednja istraživanja sugerišu da se postkovid psihijatrijski poremećaji razlikuju od „nekovid“ psihijatrijskih poremećaja po bržem i snažnijem odgovoru na terapiju (12). U nastavku, sledi prikaz slučaja pacijentkinje sa postkovid psihijatrijskom sekvelom, a zatim i diskusija sa osvrtom na ulogu antidepresiva u COVID-19 infekciji, sa posebnim akcentom na to šta smo u pandemiji koronavirusa saznali o novim mogućim mehanizmima dejstva antidepresiva i etiologiji depresije.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja, 51 godina, srednje stručne spreme iz Beograda, u braku, ima troje dece, živi sa suprugom i decom u kući u porodičnom vlasništvu¹. Javlja se psihijatru zbog nesanice, lupanja srca, uznemirenosti, mučnine, stezanja u glavi.

Tegobe su počele postepeno, dva i po meseca nakon simptomatske COVID-19 infekcije koja je zahtevala hospitalizaciju. U istom periodu kada i pacijentkinja, zbog COVID-19 infekcije hospitalizovan je njen sin u drugoj bolnici sa težom kliničkom slikom. Oboje su otpušteni kući oporavljeni.

¹ Određeni detalji izmenjeni radi očuvanja anonimnosti.

Pacijentkinja se na prvi ambulantni psihijatrijski pregled na Klinici za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije javlja tri meseca nakon preležane COVID-19 infekcije. Nekoliko nedelja pre toga slabije spava, oseća stalni umor, gubitak osećanja zadovoljstva, napeta je, teško se koncentriše. Pet dana pre dolaska kod psihijatra se intenzivira nesanica, napetost, nemir, uznemirenost praćena somatskim simptomima (mučnina, „stezanje u glavi“, lupanje srca). Dan pre prvog pregleda se zbog osećaja „stezanja u glavi“ javila u nadležnu hitnu službu gde je primila amp. diazepam a 10 mg i.m. što joj nije pomoglo. Na dan prvog psihijatrijskog ambulantnog pregleda zbog lupanja srca i osećaja stezanja u glavi pregledana je u urgentom centru od strane interniste, koji je zaključio da je EKG uredan i da nema potrebe za hitnim internističkim zbrinjavanjem. Zbog opisanih tegoba je na bolovanju. Kada je u pitanju ranija psihijatrijska anamneza, pacijentkinja je navela da se poslednjih nekoliko godina povremeno javljala nadležnom psihijatru u nadležnom domu zdravlja zbog nesаницe, a od terapije je diskontinuirano koristila bromazepam i alprazolam. Od značaja iz lične anamneze jeste da se pacijentkinja leči od arterijske hipertenzije (koristi bisoprolol i acetilsalicilnu kiselinu), kao i da je aktuelno je u perimenopauzi. U porodičnoj anamnezi prisutan je podatak da se pacijentkinjina majka se leči od nesаницe.

U psihičkom statusu pri prvom pregledu se evidentira tremor gornjih ekstremiteta, depresivno raspoloženje sa izraženom anksioznošću. Dobijaju se podaci od postojanju inicijalne, tranzitorne i terminalne insomnija. Dijagnoza je depresivna epizoda (F32.1) sa simptomima anksioznosti i post COVID-19 stanje (U09.9). U terapiju je uključen mirtazapin u dozi od 15mg uveče i alprazolam 0,25mg po potrebi. Nakon sedam dana pacijentkinja dolazi van zakazanog termina, žaleći se da i dalje ne može da spava, da je napeta, neraspoložena (najizraženije ujutru) i bezvoljna. U terapiju se uvodi escitalopram 10 mg ujutru, uz mirtazapin 15mg uveče i alprazolam 0,25mg po potrebi. Dve nedelje kasnije dolazi na kontrolni pregled. Raspoloženje u poboljšanju i san je regulisan. Navodi da planira da

zaključiti bolovanje. Dobija savet da nastavi sa terapijom. Na narednoj kontroli mesec i po dana kasnije, održava se stabilna remisija, pacijentkinja se vratila na posao i funkcioniše na premorbidnom nivou.

DISKUSIJA

Ovde je dat prikaz pacijentkinje sa post COVID-19 depresivnim poremećajem sa brzim odgovorom na terapiju antidepresivima. Prema prvim istraživanjima, odgovor na terapiju antidepresivima je brži i efikasniji kod post COVID-19 psihijatrijskih sekvela u odnosu na „nekovid“ psihijatrijske poremećaje. Konkretno, Maca (*Mazza*) i sar. su pokazali da je kod osoba sa postkovid depresijom značajan odgovor na terapiju SSRI iskusi 90% pacijenata već u prve 4 nedelje lečenja (12). S obzirom da depresija izaziva veliko opterećenje ne samo za pojedinca već i za društvo (npr. bolovanje u slučaju opisane pacijentkinje) ohrabruje nalaz da je odgovor na terapiju SSRI kod postkovid depresije brz i adekvatan. Prema tome, blagovremeno prepoznavanje i lečenje postkovid depresije može značajno ublažiti posledice pandemije koronavirusa.

Postavlja se pitanje na koji način antidepresivi deluju u postkovid depresiji, tj. da li je mehanizam dejstva drugačiji u odnosu na simptomatologiju nevezanu za COVID-19 infekciju. Moguće da njihovo antiinflamatorno dejstvo ovde snažnije dolazi do izražaja, s obzirom da se depresivni simptomi dovode u vezu sa posledicama intenzivnije sistemske inflamacije. Međutim, studije „nekovid“ depresije su pokazale da su povišeni markeri inflamacije uglavnom povezani sa slabijim odgovorom na terapiju, mada ovaj nalaz nije potvrđen u svim istraživanjima ^[13, 14]. Svakako da mehanizam dejstva kojim antidepresivi ostvaruju svoje efekte u COVID-19 infekciji nije potpuno razjašnjen. Aktuelno je ponuđeno

više objašnjenja, od kojih neka mogu da doprinesu i boljem razumevanju etiologije same depresije.

Najpre, antidepresivi snižavaju serumske nivoe inflamatornih medijatora, kao što su IL-10, TNF-alfa i CCL-2, koji su dovedeni u vezu sa težinom COVID-19 infekcije ^[15, 16]. Zatim, moguće je da ostvaruju svoje dejstvo delujući na glukokortikoidni receptor, s obzirom da su inflamacija i glukokortikoidna signalizacija u složenoj međugri, te da kortikosteroidi zauzimaju značajno mesto u terapiji težih formi infekcije koronavirusom ^[17]. Pacijenti sa depresijom često imaju delimičnu glukokortikoidnu rezistenciju (koja se ispoljava kroz povišeni nivo bazalnog kortizola i/ili smanjenu supresiju kortizola na deksametazonskom testu), koja pospešuje održavanje hronične inflamacije niskog nivoa ^[18]. Animalni i *in vitro* modeli su pokazali da antidepresivi direktno moduliraju aktivnost glukokortikoidnog receptora u ćeliji, pospešujući ili inhibirajući njegovu aktivnost zavisno od konteksta. Na primer, u situacijama kada je povišena koncentracija kortikosteroida u ćeliji antidepresivi povećavaju aktivnost glukokortikoidnog receptora, dok je u suprotnom smanjuju ^[19]. Interesantno je da je ovaj modulišući efekat na glukokortikodine receptore specifičan za antidepresive a ne i za antipsihotike ^[20]. Preneseno na klinička istraživanja, pokazano je da tretman antidepresivima kod pacijenata sa depresijom može da umanja glukokortikoidnu rezistenciju te povрати fiziološko funkcionisanje hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine ^[21, 22].

Zatim, poznato je da SSRI inhibiraju agregaciju trombocita, čime povećavaju rizik od krvarenja. Mehanizam dejstva ovog efekta nije dovoljno razjašnjen. S obzirom da se u trombocitima nalazi oko 99% serumskog serotonina, ovaj efekat SSRI je objašnjavan blokadom serotoninskog transportera te inhibicijom ponovnog preuzimanja serotonina u trombocite, što smanjuje njihov agregacioni kapacitet na mestima vaskularne povrede (23). Međutim, novija istraživanja su pokazala da je antiagregacioni efekat SSRI nezavistan od blokade serotoninskog transportera (24). U isto vreme, COVID-19 infekcija značajno

povećava rizik od tromboze i tromboembolije usled povišene inflamacije, aktivacije ćelija endotela, aktivacije trombocita i hiperkoagulabilnosti ^[25]. Interesantno je da prognoza COVID-19 infekcije korelira sa brojem trombocita i parametrima agregacije trombocita ^[25]. Moguće je da iz tog razloga antiagregaciono dejstvo SSRI doprinosi bržem oporavku COVID-19 i postkovid simptomatologije.

Dalje, pokazano je da je za replikaciju SARS-COV-19 virusa ključan sigma-1 receptor, te da bi potencijalno blokiranje ovog receptora inhibiralo replikaciju virusa te pospešilo oporavak od infekcije. Interesantno je da među antidepresivima najveći afinitet za sigma-1 receptora postiže fluvoksamin, koji se i u praksi pokazao kao SSRI sa najizraženijim „antikovid“ odgovorom. Prema ranijim istraživanjima Hašimota i sar. (*Hashimoto et al.*) afinitet SSRI za sigma-1 receptor rangiran je na sledeći način: fluvoksamin > sertralin > fluoksetin > escitalopram > citalopram > paroksetin. Afinitet drugih antidepresiviva, uključujući i mirtazapin koji je prvi uveden opisanoj pacijentkinji, značajno je slabiji ^[26].

Takođe, SSRI su inhibitori enzima kisele sfingomijelinaze, za koju je *in vitro* pokazano da igra ulogu u ulasku SARS-Cov-2 u ćeliju. Takođe je *in vitro* pokazano da antidepresivi sprečavaju infekciju ćelijske kulture virusom SARS-Cov-2 ^[27].

Na kraju, pandemijska istraživanja su rasplamsala već postojeću diskusiju koja se tiče etiologije depresije. Naime, poslednjih decenija serotoninska teorija depresije se sve više dovodi u pitanje, s obzirom da sve veći broj studija ne uspeva da nađe dokaz o postojanju deficita serotonina kod pacijenata. Poslednja u nizu je meta-analiza Monkrif i sar. (*Moncrieff et al.*) ^[28], koji su zaključili sa velikom sigurnošću da u depresivnom poremećaju ne postoji smanjena koncentracija serotonina. U isto vreme brojne studije, uključujući meta-analizu Osima i sar, ukazuju na uniformni rast inflamatornih parametara u epizodi depresije, sugerišući da inflamacija nije rezervisana samo za određene podgrupe depresivnih pacijenata,

već da u samoj depresiji postoji skretanje distribucije inflamatornih parametara u desno ^[3].

Prema tome, uzimajući u obzir i efekte antidepresiva u COVID-19 pandemiji i modele inflamacije u kojima su pokazali svoje dejstvo, moguće da je jedan od ključnih mehanizama dejstva SSRI u depresiji smanjenje zapaljenskog odgovora.

ZAKLJUČAK

Studije za vreme pandemije koronavirusa su ukazale da su određeni antidepresivi efikasni u ublažavanju kliničke slike i poboljšanju preživljavanja od infekcije izazvane SARS-cov2 virusom. Ovo je doprinelo interesovanju šire naučne zajednice za antiinflamatorni potencijal antidepresiva, te usmerilo napore istraživača da ispituju mehanizme dejstva kojima ovi lekovi postižu svoje efekte. U isto vreme, nakon akutne faze infekcije značajan broj ljudi i dalje ima pad funkcionalnosti i tegobe među kojima su najčešći depresija i umor. Rezultati prvih istraživanja su ohrabrujući jer ukazuju da antidepresivi imaju brži i potentniji efekat kod postkovid depresije u odnosu na depresiju koja nije izazvana koronavirusom. S obzirom na porast učestalosti depresije, blagovremeni skrining i terapija mogu značajno ublažiti dugoročne posledice koronavirusa. Na kraju, pandemijska istraživanja mehanizma dejstva antidepresiva dolaze u trenutku kada su poljuljani postulati serotoninske hipoteze depresije, potencijalno najavljujući smenu paradigmi o etiologiji ovog poremećaja.

ANTIDEPRESSANTS AND COVID-19: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Marija Dabetić¹, Milica Nešić^{2,3}, Uroš Dabetić⁴, Milan Latas^{2,3}

1 Institute for Mental Health, Belgrade, Serbia

2 Clinic of Psychiatry, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

3 Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

4 Clinic for Orthopedic Surgery and Traumatology, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

ABSTRACT

Introduction. Anti-inflammatory potential of antidepressants was observed before the COVID-19 pandemic. However, it recently regained spotlight when studies with large number of patients showed that antidepressants reduced the risk of intubation and death in COVID-19 symptomatic infection. Also, the response to antidepressants seems to be more rapid in post-COVID depression than in non-COVID19 related depression. The aim of this paper is to review the literature regarding the effects and mechanisms of action of antidepressants in COVID-19 infection and post-COVID sequelae, and to present a case report of a typical outpatient with post-COVID depression.

Conclusion. Post-COVID depression is a common sequela of COVID-19 infection. Selective serotonin reuptake inhibitors elicit a rapid and efficient response in patients with post-COVID depression, which may be explained by their anti-inflammatory properties. Timely screening and treatment of post-COVID psychiatric disorders can significantly decrease the burden of COVID-19 pandemic both at the individual and societal level. Also, it is discussed how the pandemic studies of antidepressant mechanisms of actions provided new insights on the aetiology of depression.

Keywords: serotonin, inflammation, cytokines, SSRI, escitalopram, SARS-CoV-2

IZJAVA O SUKOBU INTERESA

Ne postoji sukob interesa.

PREPRINT

LITERATURA

1. Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. The neurobiology of depression--revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Sep 5;367(1601):2378-81.
2. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-215.
3. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020;87:901-909.
4. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A, Salamanca E, Paris N, Daniel C, Gramfort A, Lemaitre G, Bernaux M, Bellamine A, Lemogne C, Airagnes G, Burgun A, Limosin F; AP-HP / Universities / INSERM COVID-19 Research Collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep;26(9):5199-5212.
5. Oskotsky T, Maric I, Tang A, Oskotsky B, Wong RJ, Aghaepour N, Sirota M, Stevenson DK. Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2133090.
6. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, de Souza Campos VH, Nogueira AMR, de

- Almeida APFG, Callegari ED, de Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Harari O, Forrest JI, Ruton H, Sprague S, McKay P, Glushchenko AV, Rayner CR, Lenze EJ, Reiersen AM, Guyatt GH, Mills EJ; TOGETHER investigators. 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 Jan;10(1):e42-e51.
7. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600.
 8. Penninx BWJH. Psychiatric symptoms and cognitive impairment in "Long COVID": the relevance of immunopsychiatry. *World Psychiatry*. 2021;20(3):357-358.
 9. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021 Aug;52(6):575-581.
 10. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102-e107.
 11. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, Rodríguez-Jiménez M, Montoya N, Zapata E; Post-COVID study group, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021 Nov;20(11):102947.

12. Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022 Jan;54:1-6.
13. Kofod J, Elfving B, Nielsen EH, Mors O, Köhler-Forsberg O. Depression and inflammation: Correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022 Jan;54:116-125.
14. Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, Jones DNC, Drevets WC, Cowen PJ, Harrison NA, Pointon L, Pariante CM, Bullmore ET. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *Br J Psychiatry.* 2019 Jan;214(1):11-19.
15. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* 2020;40:1–7.
16. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2018;55:4195–206.
17. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, Metzendorf M-I, Fischer A-L, Kopp M, Stegemann M, Skoetz N, Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 8. Art. No.: CD014963.
18. Perrin AJ, Horowitz MA, Roelofs J, Zunszain PA, Pariante CM. Glucocorticoid Resistance: Is It a Requisite for Increased Cytokine Production in Depression? A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2019 Jun 28;10:423.
doi: 10.3389/fpsy.2019.00423. PMID: 31316402; PMCID: PMC6609575.
19. Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Kajta M, Lason W. Antidepressant drugs inhibit glucocorticoid receptor-mediated gene transcription - a possible mechanism. *Br J Pharmacol*. 2000 Jul;130(6):1385-93.
 20. Carvalho LA, Garner BA, Dew T, Fazakerley H, Pariante CM. Antidepressants, but not antipsychotics, modulate GR function in human whole blood: an insight into molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 Jun;20(6):379-87.
 21. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, et al. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry*. (2007) 62:47–54.
 22. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M, Otte C. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 May;37(5):685-92.
 23. McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ, Nghiem KL, Monsale JL, Wesley RA, Rick ME. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. *Transl Res*. 2008 Mar;151(3):168-72.
 24. Roweth HG, Yan R, Bedwani NH, Chauhan A, Fowler N, Watson AH, Malcor JD, Sage SO, Jarvis GE. Citalopram inhibits platelet function independently of SERT-mediated 5-HT transport. *Sci Rep*. 2018 Feb 22;8(1):3494.
 25. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, Duerschmied D, Smyth SS, Parker WAE, Ajjan RA, Vilahur G, Badimon L, Berg JMT, Cate HT, Peyvandi F, Wang TT, Becker RC. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International

- COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Jul;19(7):475-495.
26. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 Mar;271(2):249-258.
27. Hoertel N. Do the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Fluoxetine and Fluvoxamine Reduce Mortality Among Patients With COVID-19? *JAMA Netw Open.* 2021 Nov 1;4(11):e2136510.
28. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry.* 2022 Jul 20.

PREPRINT