

Efeito dos inibidores de recaptação da serotonina na plasticidade neural após Acidente Vascular Cerebral

Effects of serotonin reuptake inhibitors in neuronal plasticity after stroke

Gustavo José Luvizutto¹, Rodrigo Bazan², Gabriel Pereira Braga³, Gustavo Wruck Kuster⁴, Marcos Cristiano Lange⁵, Viviane Flumignan Zetola⁶

RESUMO

Introdução. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRs) tem sido destacado como agentes de neuroplasticidade para recuperação motora e funcional em pacientes após acidente vascular cerebral (AVC). **Objetivo.** Considerando a disponibilidade desses fármacos em nosso meio, mesmo no sistema de atendimento público, objetivamos realizar revisão de literatura com intuito de melhor tomada de decisão. **Método.** Realizada revisão nas bases de dados até fevereiro de 2013, foram incluídos estudos que levassem em consideração as propriedades neuroprotetoras, anti-fadiga e efeito na capacidade de recuperação motora após AVC. **Resultados.** Dentre os estudos randomizados e controlados (RCT), observou-se melhora da recuperação motora com uso de Fluoxetina avaliada por meio da Fugl-Meyer Motor Scale após 90 dias de tratamento, melhora da independência funcional por meio da escala modificada de Rankin e Índice de Barthel com uso de Nortriptilina, maior ativação no córtex sensorio-motor contralateral com uso de paroxetina e nenhum efeito positivo no controle da fadiga após AVC. **Conclusão.** Os estudos sugerem melhor recuperação motora e funcional com o uso dos SSRI. Não foi possível determinar diferença entre os agentes, pois os estudos disponíveis são heterogêneos em diferentes comparações, sendo que essas e outras lacunas estão sendo abordadas com estudos em andamento.

Unitermos. Acidente Vascular Cerebral, Farmacoterapia, Inibidores de Recaptação de Serotonina, Plasticidade Neuronal, Atividade Motora, Incapacidade Funcional, Reabilitação

Citação. Luvizutto GJ, Bazan R, Braga GP, Kuster GW, Lange MC, Zetola VF. Efeito dos inibidores de recaptação da serotonina na plasticidade neural após Acidente Vascular Cerebral.

Trabalho realizado em parceria da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Escola de Medicina do ABC e Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, Brasil.

1. Fisioterapeuta, Núcleo de Reabilitação, Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.

2. Professor de Neurologia do Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu-SP, Brasil.

3. Médico Neurologista da Unidade de AVC da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.

4. Médico Neurologista da Escola de Medicina do ABC, Santo André-SP, Brasil.

5. Médico do Departamento de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, Brasil.

6. Professora de Neurologia do Departamento de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, Brasil.

ABSTRACT

Introduction. Recently, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been highlighted as neuroplasticity agents for improving functional and motor recuperation in patients after stroke. **Objective.** Considering the availability of these drugs in our context, even in the public healthcare system, we aimed to undertake a review of the literature in order to improve the decision-making process. **Method.** The review, based on data up to February 2013, included studies that took into account neuroprotective and anti-fatigue properties, and effect on motor recuperation capacity after stroke. **Results.** The control and randomized studies (RCT) found: motor recuperation improvement with the use of Fluoxetine, evaluated by the Fugl-Meyer Motor Scale after 90 days of treatment; improvement of functional independence, by modified Rankin scale and Barthel's index, with the use of Nortriptyline; greater activation in the contralateral sensory-motor cortex after the use of paroxetine and no positive effect on the control of fatigue after stroke. **Conclusion.** The studies suggest better functional and motor recuperation with SSRI use. It was not possible to determine a difference among the agents, since the available studies are not comparative and were tested with different drugs; these and other gaps are being addressed by ongoing studies.

Keywords. Stroke, Serotonin Reuptake Inhibitors, Drug Therapy, Neuronal Plasticity, Motor Activity, Rehabilitation

Citation. Luvizutto GJ, Bazan R, Braga GP, Kuster GW, Lange MC, Zetola VF. Effects of serotonin reuptake inhibitors in neuronal plasticity after stroke.

Endereço para correspondência:

Rodrigo Bazan

Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Distrito de Rubião Júnior s/n,
CEP 18618-970, Botucatu-SP, Brasil.

Tel +55 14 3880-1220

E-mail: bazanr@fmb.unesp.br

Revisão

Recebido em: 03/11/14

Aceito em: 12/05/15

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A cada ano, cerca de 610.000 indivíduos tem a experiência de um novo Acidente Vascular Cerebral (AVC), o qual representa uma das três principais causas de mortalidade em vários países do mundo¹. No Brasil, é a principal causa de mortalidade na população adulta, sendo que 85% dos pacientes apresentam hemiparesia imediatamente após o ictus, e destes, 55 a 75% permanecem com o déficit motor^{2,3}.

Nos últimos anos, o advento de novas abordagens terapêuticas, como tratamento trombolítico na fase aguda do AVC, com objetivo de reduzir as sequelas, trouxe avanços desse tratamento resultando em boa recuperação com baixa dependência. Contudo uma grande parcela dos indivíduos que não são submetidos à trombólise ou que não respondem favoravelmente a terapêutica instituída necessitará de reabilitação onde várias intervenções farmacológicas têm demonstrado capacidade para auxiliar na redução dos déficits, dentre elas o uso de drogas monoaminérgicas, que tem demonstrado capacidade de influenciar a taxa e o grau de recuperação funcional⁴.

Os principais estudos têm utilizado o uso de recaptadores seletivos da serotonina (ISRs) como terapêutica adjuvante com objetivo de influenciar a neuroplasticidade por ação neuroprotetora e melhorar a recuperação motora no AVC⁵. Estudos com diferentes desenhos e tempos de acompanhamento, diversos tipos e doses medicamentosas foram encontrados. Objetivamos com essa revisão estabelecer melhor o papel dos ISRs para melhor tomada de decisão a respeito do seu uso nesse momento.

MÉTODO

Foi realizada revisão nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE até fevereiro de 2013. As palavras chaves seguiram o modelo com base no MESH, utilizando: *serotonin reuptake inhibitors and stroke or serotonin reuptake and cerebrovascular accident*.

Critérios de seleção

Foram incluídos estudos que levassem em consideração as propriedades neuroprotetoras, anti-fadiga e o efeito sobre a capacidade de recuperação motora em indivíduos após AVC. Foram incluídos estudos clínicos

randomizados, transversais, coorte, série de casos, revisão sistemática com ou sem metanálise. As cartas aos editores foram consideradas como opinião científica para discussão.

Avaliação metodológica

Foram selecionados para discussão estudos que apresentassem desfechos com base na recuperação motora, fadiga ou efeito neuroprotetor. Incluiu-se dose e tipo do medicamento, escalas utilizadas para avaliação, outros desfechos relevantes e segurança da intervenção.

RESULTADOS

Foram encontrados 118 artigos com os termos utilizados nas bases de dados, sendo excluídos 102 com base nos critérios de seleção e por exclusão de estudos experimentais, *in vitro* e com desfecho nos princípios do medicamento para depressão ou efeito da droga em outras patologias. No total foram selecionados 16 artigos, dentre eles, dois (2) estudos transversais (ET), um (1) coorte, quatro (4) estudos randomizados e controlados (RCT), quatro (4) estudos de revisões (RS) e cinco (5) cartas ao editor (CE). Dos artigos selecionados, somente 11 foram analisados, excluindo-se as cartas ao editor⁵⁻¹⁴ (Quadro 1).

Efeito dos ISRs na atividade cortical:

Em um ET, foi avaliado o efeito da dose única de fluoxetina (20mg) no sistema nervoso central durante atividades do membro superior comprometido após AVC. Foi observado que durante a tarefa passiva do membro superior aumenta-se a ativação contralateral do córtex sensorio-motor primário (S1M1) e área motora suplementar (SMA), e durante tarefas ativas hiperativação de S1M1, SMA, giro do cíngulo e cerebelo⁵.

Em um RCT, avaliando a atividade da paroxetina no sistema nervoso central, nas doses de 20 ou 60mg administrada em um único dia em indivíduos sem alterações neurológicas durante tarefa seqüencial de oposição dos dedos, foi observado por meio de Ressonância Magnética Funcional (RMf), aumento da ativação de S1M1 contralateral, SMA, giro do cíngulo, além de áreas adjacentes ao S1M1: córtex parietal e pré-motora inferior, com efeito similar em ambas as doses. Foi relatado também

Quadro 1. Estudos que reportam o efeito dos inibidores de recaptação da serotonina na recuperação motora após AVC.

	Druga(s)	Dose (duração)	N	Desenho do estudo	Tempo de AVC	Medidas de avaliação	Função motora inicial	Função motora final
Dam et al. ⁸	Fluoxetina Maprotilina	20 mg 150 mg (3 meses)	48	3 grupos (coorte)	1-6 meses	IB e HSS	IB:38,4; HSS:5,9 IB:36,4; HSS:5,7	IB:61,9; HSS:3,8 IB:47,9; HSS:1,5
Pariente et al. ⁵	Fluoxetina Placebo	20 mg (dose única)	8	Transversal	15-30 dias	fMRI durante tarefas motoras ativas e passivas com a mão afetada	-----	Tarefa ativa: Hiperativação SIM1, SMA, cíngulum e cerebellum Tarefa passiva: ativação contralateral SIM1 e SMA
Loubinoux et al. ⁶	Paroxetina Placebo	20 e 60 mg (dose única)	6	Estudo clínico randomizado	Sujeitos normais	fMRI durante tarefa seqüencial de oposição dos dedos	Atividade normal do cérebro	Hiperativação: SIM1 e SMA contralateral, cíngulum Hipoativação: cerebellum, GB, parietal ipsilateral e CPS
Choi-Kwon et al. ¹⁰	Fluoxetina Placebo	20 mg (3 meses)	83	Estudo clínico randomizado	14 meses	VAS e FSS	VAS: 4,8 FSS: 4,0 VAS: 6,0 FSS: 4,7	VAS: 4,4 FSS: 3,6 (p>0,05) VAS: 5,5 FSS: 4,2 (p>0,05)
Barker-Collo et al. ¹¹	Fluoxetina	-----	1 estudo	Revisão	-----	-----	-----	Fluoxetina não melhora fadiga após Acidente Vascular Cerebral
Berends et al. ⁷	Fluoxetina Placebo	20 mg (dose única)	10	Transversal	6-120 meses	RMS e FP do extensor carpi e flexor carpi radialis	-----	No grupo Fluoxetina: RMS > 21,5% (p = 0,002) FP: > 2,0% (p = 0,045)
Berends et al. ¹²	IRS	Diferentes tipos de drogas	6 estudos	Revisão Sistemática	-----	-----	-----	Melhor função motora com: metilfenidato, trazodona e norriptilina
Mead et al. ¹³	IRS	-----	52 estudos	Revisão Sistemática	-----	RR com base na dependência funcional, incapacidade e déficit neurológico	-----	Dependência funcional: 0,81 Incapacidade: 0,91 Déficit neurológico: -1,00
Chollet et al. ⁴	Fluoxetina Placebo	20 mg (3 meses)	113	Estudo Clínico Randomizado	5-10 dias	FMMS	FFMS: 17,1±11,7 FFMS: 13,4±8,8	FFMS: 52,7±27,8 FFMS: 35,1±22
Mikami et al. ⁹	Fluoxetina Norriptilina Placebo	10-40 mg (3 semanas) 25-100 mg (6 semanas)	83	Estudo Clínico Randomizado	6 meses	mRS, FIM e NIHSS	Fluoxetina + Norriptilina mRS: 3,4 FIM: 52,6 NIH: 5,4 Placebo mRS: 3,3 FIM: 50,1 NIH: 7,1	Melhora da mRS Fluoxetina: p = 0,035 Norriptilina: p = 0,004
Mead et al. ¹⁴	IRS	-----	52 estudos	Revisão Sistemática	-----	-----	-----	Diminuição do déficit neurológico após uso de ISRS

mg= miligramas; IB= Índice de Barthel; HSS= Grade Neurological Scale; fMRI= Ressonância magnética funcional; SIM1= Córtex sensorial e motor primário; SMA= Área motora suplementar; GB= Gânglios da base; VAS= Visual Analogue Scale; FSS= Fátigue Severity Score; RMS= Root mean square; FP= Força de prensão; IRS= Inibidores de recaptação da serotonina; RR= Risco relativo; FFMS= Fugl-Meyer motor scale; mRS= Modified Rankin Scale; FIM= Functional Independence Measure; NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale.

hipoativação do cerebelo bilateralmente e vérmis, núcleos da base e córtex pré-motor superior e parietal ipsilateral, sendo que, de modo geral, as áreas ipsilaterais durante os movimentos das mãos eram hipoativadas⁶.

Efeitos dos ISRs na atividade muscular

Em um ET, os autores relataram melhora da atividade muscular do lado hemiparético em 10 indivíduos (aumento de 21,5% da root mean square - RMS) e aumento de força muscular pela Grip Strength (GS) do músculo flexor carpi radialis e extensor carpi radialis do grupo que recebeu 20mg de fluoxetina em dose única quando comparado ao grupo placebo⁷.

Efeitos da ISRs na recuperação motora

Um único estudo coorte, foi comparado ação da fluoxetina (20mg) versus maprotilina (150mg) versus placebo administradas por 3 meses, por meio das pontuações médias dos índices de Barthel e da Graded Neurological Scale (HSS). Os resultados apontaram que ambos os tratamentos melhoraram significativamente, mas com intensidades diferentes. O HSS, no subitem marcha (HSSgait), os pacientes apresentaram 36%, 16% e 21% nos pacientes com fluoxetina, maprotilina, e placebo, respectivamente. Após a intervenção os valores médios foram de 61%, 32% e 55%, respectivamente. O índice de Barthel era de 38,4 no grupo fluoxetina e 36,4 no grupo maprotilina e após a intervenção os valores foram para 61,9 e 47,9; respectivamente. Estes efeitos não foram relacionados com a eficácia no tratamento dos sintomas depressivos. Concluiu-se que os indivíduos em uso de fluoxetina melhoram a recuperação motora e a independência funcional quando comparado a maprotilina⁸.

Em um RCT foi relatado melhora da função motora com uso da fluoxetina (20mg), administrada por 3 meses. Os resultados mostraram progressão média da Fugl-Meyer Motor Scale após 90 dias de intervenção: 17,1 versus 52,7, sendo significativamente maior que no grupo placebo⁴. Além da fluoxetina, outro RCT observou o efeito da nortriptilina (25-100mg), administrada por 6 semanas e da fluoxetina (10-40mg), administrada por 3 semanas, e observaram que em ambos os grupos a pontuação da escala de rankin modificada foi similar em comparação com os pacientes que receberam placebo⁹.

Efeitos da ISRs na fadiga muscular

Com base em um RCT que avaliou 83 indivíduos para verificar o efeito da fluoxetina (20mg) administrada por 3 meses, na fadiga após AVC, devido parte da patogênese ter origem na disfunção serotoninérgica, os autores observaram por meio da Visual Analogue Scale (VAS) e Fatigue Severity Score (FSS) que a média inicial das escalas não se alteraram em 6 meses após o tratamento, somente tendo efeito anti-depressivo primário^{10,11}.

Revisões sistemáticas e protocolos

Em 2009, foi publicada na Cochrane, uma revisão sistemática sobre o uso de drogas que influenciam os neurotransmissores no sistema nervoso central para promover recuperação motora no AVC, e os autores observaram que a função motora foi melhor em pacientes tratados com metilfenidato, trazodona e nortriptilina, e que resultados para fluoxetina e levodopa eram contraditórias. O estudo FLAME em 2011 e a revisões sistemáticas mais recentes sobre o uso de SSRIs após AVC, os autores relataram que o fármaco com base na recaptção da serotonina pode diminuir a dependência funcional ao final do tratamento com risco relativo (RR) de 0,81 (0,68- 0,97), incapacidade funcional com RR de 0,91 (0,60 a 1,22) e déficit neurológico com RR em -1,00 (-1,26 a -0,75), além dos efeitos positivos para ansiedade e depressão¹²⁻¹⁴. Os principais ensaios clínicos relatam o efeito do SSIRs no AVC isquêmico, mas um protocolo publicado recentemente teve por objetivo descrever o efeito do medicamento no AVC hemorrágico, porém este ensaio clínico está em fase de estruturação (protocolo), sem resultados preliminares¹⁵.

DISCUSSÃO

Com base nos estudos revisados, foi possível observar um crescente interesse nas pesquisas clínicas associando a farmacologia com base no uso de neurotransmissores para promover a recuperação motora após o AVC. Há na literatura diversas opiniões a respeito da fisiologia da recuperação motora com o uso de recaptadores de serotonina, sendo que os ensaios clínicos sugerem que a neurotransmissão serotoninérgica aumenta a formação de novos contatos sinápticos e levam a hiperestimulação

cortical, facilitando o *feedback* motor¹⁶.

Os ensaios clínicos a respeito do uso da fluoxetina no AVC, principalmente quando utilizada em fase inicial do AVC, apresentaram melhora da recuperação motora e menor incapacidade funcional. Há relatos sobre o efeito neuroprotetor dos ISRs, com efeito anti-inflamatório, diminuição da área de penumbra, além de estimular a angiogênese, principalmente do fator de crescimento endotelial no giro dentado e hipocampo promovendo melhor desfecho funcional¹⁷⁻¹⁹.

Na opinião dos autores dessa revisão, outra hipótese que sustenta o uso dos ISRs é a melhora primária da depressão e conseqüentemente a estimulação do indivíduo para realizar tarefas previamente não executadas, com base na melhora motivacional em executar as atividades de vida diária. Outra consideração importante com base nos estudos avaliados é a utilização das escalas para quantificar o desfecho da recuperação motora, sendo que, por muitas vezes, não representam de forma qualitativa o desempenho motor para a realização das atividades de vida diária, devendo os futuros trabalhos atentar para o fato do uso de escalas mais funcionais associados com exames de imagem para demonstrar o efeito do medicamento de maneira qualitativa e com impacto funcional sobre a qualidade de vida dos indivíduos.

O uso dos ISRs deve ser ponderado, levando em consideração as associações farmacológicas e seus efeitos adversos. Em estudo retrospectivo com 5833 pacientes, os autores observaram alta taxa de sangramento global nos pacientes em uso de fluoxetina após AVC e concluíram que a mortalidade nesses pacientes pode estar associada ao alto risco de hemorragia²⁰. Pela fluoxetina ser um inibidor do citocromo P450 (CYP), em diversos estudos, vem sendo demonstrado que a associação entre inibidores do CYP e o uso de anti-agregantes plaquetários, tais como clopidogrel, altamente indicados na profilaxia do AVC, sugerem o aumento de eventos cardiovasculares²¹. Os principais efeitos adversos relatados nos estudos clínicos foram hiponatremia, náuseas, diarreia, dor abdominal, desordens de enzimas hepáticas, desordens psiquiátricas, insônia e crises epiléticas parciais, mas os autores, nos ensaios clínicos randomizados, relatam eficácia com segurança com o uso de fluoxetina, além de relatar boa tolerância nos indivíduos com AVC^{4,22,23}.

CONCLUSÃO

Com base nos estudos revisados, podemos concluir que o uso de ISRs deve ser levado em consideração na recuperação motora do AVC, por promover diminuição dos déficits neurológicos, melhora da incapacidade funcional e recuperação motora em longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The Role of Cultural Adaptation and Structured Interviewing. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:119-22. <http://dx.doi.org/10.1159/000177918>
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:6-245. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
3. Saposnik G, Mamdani M, Bayley M, Thorpe KE, Hall J, Cohen LG, et al. Effectiveness of Virtual Reality Exercises in Stroke Rehabilitation (EVREST): rationale, design, and protocol of a pilot randomized clinical trial assessing the Wii gaming system. *Int J Stroke* 2010;5:47-51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00404.x>
4. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70314-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70314-8)
5. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 2001;50:718-29.
6. Loubinoux I, Pariente J, Boulanouar K, Carel C, Manelfe C, Rascol O, et al. A single dose of the serotonin neurotransmission agonist paroxetine enhances motor output: double-blind, placebo-controlled, fMRI study in healthy subjects *Neuroimage* 2002;15:26-36. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0957>
7. Berends HI, Nijlant J, van Putten M, Movig KL, IJzerman MJ. Single dose of fluoxetine increases muscle activation in chronic stroke patients. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:1-5. <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181633482>
8. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211-4. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.27.7.1211>
9. Mikami K, Jorge RE, Adams HP, Davis PH, Leira EC, Jang M, et al. Effect of antidepressants on the course of disability following stroke. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:1007-15. <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31821181b0>
10. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, Kang DW, Kim JS. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:103-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000097045>
11. Barker-Collo S, Feigin VL, Dudley M. Post stroke fatigue--where is the evidence to guide practice? *N Z Med J* 2007;120:U2780.
12. Berends HI, Nijlant JM, Movig KL, Van Putten MJ, Jannink MJ, IJzerman MJ. The clinical use of drugs influencing neurotransmitters in the brain to promote motor recovery after stroke; a Cochrane systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:621-30.
13. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, et

- al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;14:11. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub2>
- 14.Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev M, Claxton A, Hankey GJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:844-50. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.673947>
- 15.Marquez-Romero JM, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, Cruz-Estrada EL, Huerta-Franco MR, Aguayo-Leyte G, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute intracerebral hemorrhage (FMRICH): study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Trials* 2013;14:77. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-77>
- 16.Mostert JP, Koch MW, Heerings M, Heersema DJ, De Keyser J. Therapeutic potential of fluoxetine in neurological disorders. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:153-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-3458.2008.00040.x>
- 17.Majeed F, Kamal AK. Can selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) improve motor recovery after stroke? What is the role of neuroplasticity? *J Pak Med Assoc* 2011;61:1147-8.
- 18.Gaillard R, Mir O. Fluoxetine and motor recovery after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2011;10:499. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70111-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70111-9)
- 19.Robinson RG, Adams HP. Selective serotonin-reuptake inhibitors and recovery after stroke. *Lancet Neurol* 2011;10:110-1. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70326-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70326-4)
- 20.Mortensen JK, Larsson H, Johnsen SP, Andersen G. Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2013;44:420-6. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.674242>
- 21.Li WL, Cai HH, Wang B, Chen L, Zhou QG, Luo CX, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *J Neurosci Res* 2009;87:112-22. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.21829>
- 22.Gonzenbach RR, Taegtmeier AB, Luft A, Russmann S. Fluoxetine and motor recovery after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2011;10:499-500. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70112-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70112-0)
- 23.Nau JY. CVA: new indication for Prozac? *Rev Med Suisse* 2011;7:370-1.