

Medscape
EDUCATION

Reconhecendo e gerenciando a disfunção cognitiva no transtorno depressivo maior

Apoiado por um subsídio educacional independente da Lundbeck



www.medscape.org/viewarticle/822471

www.medscape.org/viewarticle/822471

Público-alvo

Esta atividade educacional se destina a um público internacional de profissionais da saúde atuando fora dos EUA, especialmente psiquiatras, neurologistas e médicos de atenção básica envolvidos no gerenciamento de pacientes com Transtorno Depressivo Maior.

Objetivo

O objetivo desta atividade é facilitar o reconhecimento e a identificação de pacientes com disfunção cognitiva e TDM, e a utilidade potencial das abordagens farmacológicas mais recentes.

Objetivos de aprendizagem:

Ao fim desta atividade, os participantes estarão capacitados para:

- Discutir estratégias e técnicas que podem ser usadas para identificar a disfunção cognitiva em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM).
- Identificar os sintomas cognitivos na TDM e seu impacto sobre os resultados dos pacientes.
- Reconhecer as limitações dos tratamentos antidepressivos convencionais na resolução dos déficits cognitivos associados à depressão e a utilidade potencial das abordagens farmacológicas mais recentes.

Informações sobre o editor e Declarações de divulgação

Leanne Fairley, BJHon, diretora científica, WebMD Global, LLC

Leanne Fairley, BJHon, não divulgou nenhuma relação financeira relevante.

Informações do autor e declarações de divulgação

Stephen Taylor, autor de textos médicos

Stephen Taylor revelou as seguintes relações financeiras relevantes:

Possui ações, opções de ações ou títulos da: GlaxoSmithKline

Informações sobre o Autor/Membro do corpo docente e Declarações de divulgação

Philip J. Cowen, MD, FRCPsych, professor de psicofarmacologia do Departamento de Psiquiatria da Universidade, Warneford Hospital, em Oxford, Reino Unido

Philip J. Cowen, MD, FRCPsych, divulgou as seguintes relações financeiras relevantes:

Foi orientador ou consultor para: Lundbeck, Inc.; SERVIER

Serviu como um palestrante ou um membro de um conselho de palestrantes para: GlaxoSmithKline, Lundbeck, Inc.; SERVIER

Philip J. Cowen, MD, FRCPsych não pretende discutir o uso **off-label** de medicamentos, dispositivos mecânicos, agentes biológicos ou diagnósticos aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos.

Philip J. Cowen, MD, FRCPsych não pretende discutir medicamentos, dispositivos mecânicos, agentes biológicos ou diagnósticos ainda **em fase de estudo** e não aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos.

1. Introdução

A depressão clínica é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo. Pode afetar até 1 em cada 7 pessoas em algum momento durante suas vidas, e em 2020 deverá perder apenas para a doença isquêmica do coração em termos da carga global de deficiência.^[1-3] O transtorno depressivo maior (TDM) apresenta sintomas-chave, tais como mau humor persistente e perda de interesse e, muitas vezes, é recorrente.^[3] Ele tem um efeito negativo significativo sobre o trabalho, as interações sociais e qualidade de vida, além de causar um custo elevado para a sociedade, tanto em dias perdidos de trabalho, desempenho do trabalho de qualidade inferior, quanto o custo direto aos sistemas de saúde.^[3,4]

Quando um paciente apresenta sintomas auto-relatados, tais como mau humor, perda de interesse, baixa auto-estima, falta de concentração e de trabalho e/ou dificuldades sociais, existem algumas classificações padrão de doenças que podem ser usadas para diagnosticar o TDM. Essas incluem a lista de verificação do Manual de Estatística e Diagnóstico (DSM-IV), na quarta edição, da associação psiquiátrica americana^[5,6] e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), na décima edição.^[7] O DSM-IV foi atualizado para a quinta edição (DSM-5) em 2013, mas os principais critérios de diagnóstico e a exigência de duração dos sintomas por pelo menos 2 semanas para TDM permanecem inalterados.^[5,6] No atendimento primário, as diretrizes do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Assistência (NICE) sugerem o uso das “Perguntas Whooley” como uma triagem para a depressão, tais como:

- “No último mês, você ficou muitas vezes incomodado por se sentir para baixo, deprimido ou sem esperança?”
- “No último mês, você muitas vezes ficou incomodado por ter pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?”^[8]

Isso pode ser acompanhado por um instrumento de avaliação padronizado, como o Questionário da Saúde do Paciente (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), que classifica a depressão de acordo com a gravidade sintomática.^[9] A recomendação geral é para o tratamento antidepressivo ser reservado para pacientes cuja depressão é, no mínimo, de gravidade moderada, ou para aqueles com sintomas mais leves que não responderam ao estilo de vida e intervenções psicológicas mais específicas.^[10]

O tratamento para TDM pode envolver uma combinação de psicoterapia, medicação antidepressiva e mudanças no estilo de vida (por exemplo, melhoria do sono e aumento do exercício).^[8] O tratamento farmacológico de primeira linha de é usualmente um inibidor de recaptção de serotonina (SSRI), o que pode ser acompanhado por terapia comportamental cognitiva.^[8] Tratamentos com drogas de segunda linha incluem o adrenoceptor α_2 - e o antagonista do receptor mirtazapina 5-HT₂, inibidores de serotonina e noradrenalina (SNRIs) tais como venlafaxina e duloxetine, e norepinefrina e inibidores da recaptção de dopamina (NDRIs), tais como o bupropion. Os antidepressivos tricíclicos e inibidores de monoamina oxidase (IMAO) ainda têm um lugar em pacientes que não respondem aos tratamentos mais bem tolerados.^[2,11] O estudo de alternativas de tratamento sequenciado para aliviar a depressão (STAR * D) foi conduzido em uma situação de “mundo real” com ampla critérios de inclusão e exclusão mínimos; as suas conclusões são consideradas como generalizadas para a prática clínica. Neste estudo, a taxa de remissão (quase ausência de todos os sintomas definidos como uma pontuação de ≤ 7 na Escala de Classificação de Depressão de Hamilton [HAM-D17]) 17 itens foi baixa após o tratamento de primeira linha com citalopram (cerca de 30%). No entanto, uma abordagem passo a passo usando a introdução de diferentes antidepressivos e terapia cognitivo-comportamental para aqueles pacientes que não conseguiram alcançar a remissão ou a resposta (redução de 50% nos sintomas) foi estimada como tendo uma eventual taxa de remissão acumulada de 67%.^[2,12]

Enquanto o objetivo do tratamento de TDM é a remissão dos sintomas, sintomas residuais muitas vezes permanecem após o tratamento de um episódio depressivo maior (EDM). A disfunção cognitiva é um grande problema, tanto durante o EDM e em remissão. Uma revisão de 12 estudos indicou que os problemas cognitivos (falta de concentração e memória, assim como a indecisão) foram os segundos sintomas mais frequentemente relatados após humor deprimido durante um EDM, com doentes com disfunção cognitiva, em média, 94% do tempo (intervalo de 77 a 97%).^[13] Um estudo prospectivo de 3 anos, que acompanhou pacientes em intervalos de 3 meses por entrevista telefônica, mostrou que os problemas cognitivos, falta de energia e problemas de sono continuaram a estar presentes (embora não tão frequentemente) durante a fase não EDM; pacientes relataram que os problemas cognitivos estavam presentes em 35% -44% do tempo durante um não EDM, visto que o humor deprimido estava presente em 21% do tempo.^[13] Um estudo transversal de pacientes que foram considerados respondedores ao tratamento antidepressivo também relataram persistência dos sintomas cognitivos.^[14] Isso mostra que, mesmo quando o humor deprimido foi razoavelmente bem tratado, a melhoria de problemas cognitivos pode ser apenas parcialmente tratada. Os problemas cognitivos têm implicações demonstráveis para o funcionamento psicossocial de pacientes com transtorno depressivo maior em remissão e são um importante mediador de comprometimento funcional, com o desempenho no trabalho e cognição social visivelmente afetados.^[1]

Um estudo que analisa dados do Estudo Europeu de Epidemiologia de Doenças Mentais, um estudo transversal envolvendo 21.425 adultos de seis países europeus, avaliou a associação entre depressão, limitações de atividade e funcionamento de papéis em casa e no trabalho.^[15] Houve uma forte associação entre depressão e funcionamento prejudicado de papéis, com a cognição (concentração e atenção) e embaraço (avaliação negativa de si mesmo) representando cerca de metade do efeito de um EDM sobre o funcionamento de papéis.^[1,15] Estes resultados enfatizam o impacto negativo que os problemas cognitivos têm na função de papéis no TDM.

2. Apresentação clínica da disfunção cognitiva em pacientes com TDM

Um paciente com TDM, muitas vezes, tem dificuldade considerável com atividades sociais, de trabalho e domésticas.^[7] Sintomas subjetivos importantes de comprometimento cognitivo incluem a falta de concentração, problemas de memória de curto prazo e dificuldade de planejamento e tomada de decisões, que são todos ligados ao mau desempenho no trabalho.^[1]

Além disso, a depressão também afeta a cognição social (aquisição e interpretação de informações de outras pessoas), o que requer consciência de contexto interpessoal e reconhecimento preciso da expressão facial. As interações sociais são, portanto, difíceis, com os pacientes sentindo uma perda de confiança social e, muitas vezes, a sensação de que eles “não têm nada a dizer”.^[10,16] Os pacientes com transtorno depressivo maior, muitas vezes têm pensamentos negativos sobre si mesmos em relação aos outros e tendem a sentir-se facilmente criticados por outras pessoas.^[10]

Habilidades cognitivas superiores são consideradas como reguladas pelo córtex pré-frontal (prefrontal cortex, PFC), que pode ser dividido nas regiões ventromedial e dorsolateral. Essas regiões cerebrais estão envolvidas em funções executivas e também no processamento emocional, ambos os quais estão comprometidos em pacientes com TDM.^[17] A cognição pode ser categorizada como tendo componentes afetivos “quentes” e “frios” baseadas em lógica.^[18] Com a cognição quente, a emoção tem uma grande influência na tomada de decisão, e é influenciada pela rápida avaliação de situações; os preconceitos emocionais negativos que são proeminentes em pacientes com TDM afetam particularmente essa área.^[19] A cognição quente está associada ao PFC ventromedial e a áreas de processamento emocionais, tais como a amígdala (a qual é também associada a emoções negativas). O PFC ventromedial também possui conexões com o hipocampo (memória), o processamento sensorial (áreas de associação visual temporais inferiores) e o PFC dorsolateral.^[17,18] A cognição fria é considerada como usando principalmente o PFC dorsolateral e está associada a áreas do cérebro envolvidas no controle motor (gânglios basais[incluindo estriado] e córtex pré-motor).^[18] O PFC dorsolateral também possui conexões com o córtex cingulado (monitoramento de desempenho), o córtex parietal (processamento sensorial) e áreas de associação visual parietal/occipital (processamento sensorial).^[17]

A cognição fria ou proposicional é caracterizada pelo pensamento racional, analítico e a auto-regulação das emoções (função executiva).^[18] O funcionamento executivo prejudicado leva à má tomada de decisões, bem como problemas com planejamento e organização.

Em pacientes com transtorno depressivo maior, quanto mais grave o comprometimento cognitivo na linha de base, menos satisfatório o resultado com a terapia antidepressiva, e os pacientes com comprometimento cognitivo persistente são mais propensos a terem o desempenho de trabalho reduzido e interações sociais ruins. Se os sintomas cognitivos persistem após o tratamento, os pacientes são mais vulneráveis a novos EDMs.^[14,20-23]

3. Identificando a disfunção cognitiva em pacientes com TDM

As diretrizes do NICE atuais no Reino Unido não incluem especificamente medir a cognição no TDM, e atualmente não há nenhum procedimento recomendado/questionário para avaliação da função cognitiva na depressão nas diretrizes nacionais.^[8,24] As diretrizes do NICE adotaram critérios do DSM-IV para o diagnóstico de transtorno depressivo maior e sua gravidade, o que requer a presença de 5 de 9 sintomas, um dos quais é a concentração ruim (indecisão).^[8,10] O ICD-10, requer, pelo menos, 4 de 10 sintomas para o diagnóstico da depressão leve, um limiar mais baixo do que o DSM-IV, um dos quais é a reduzida concentração e atenção.^[7] A Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) também reconhece que os sistemas de classificação CID-10 e DSM-IV são os principais métodos utilizados para classificar os transtornos depressivos.^[25]

As diretrizes do NICE sugerem que a avaliação de um paciente não deve simplesmente incluir uma contagem dos sintomas, mas também o grau de comprometimento funcional/incapacidade e da duração do EDM.^[8] O médico pode usar perguntas como as seguintes para avaliar a concentração, memória e tomada de decisão e, assim, ajudar a informar o diagnóstico:

- “Você é capaz de trabalhar de forma tão eficaz como sempre?”
- “Você esquece coisas mais do que o habitual?”
- “Você pode se concentrar para assistir a um programa de TV favorito?”
- “É muito mais difícil decidir-se sobre o que comprar quando você está comprando?”^[21]

As respostas a essas perguntas podem ser úteis para determinar se o paciente tem problemas cognitivos, no entanto, com a falta de um método de pontuação reprodutível, pode ser difícil de detectar mudanças sutis na cognição que sugerem a melhoria ou o declínio.^[24] Os médicos raramente realizam testes neuropsicológicos de uma forma regular e quantitativa, embora isso possa ajudar no monitoramento de pacientes deprimidos para o alívio de seu humor deprimido durante seu tratamento. Além disso, os testes cognitivos mais apropriados não foram estabelecidos.^[13,24] Qualquer diagnóstico e padrão de resposta ao tratamento deve levar em conta possíveis co-morbidades que afetam a cognição, tais como a doença de Alzheimer, o transtorno de déficit de atenção do adulto/hiperatividade (TDAH) e outras deficiências cognitivas (por exemplo, devido doença cardiovascular e álcool/abuso de drogas).^[1]

Uma série de instrumentos, como o HAM-D17 classificado pelo médico e a Escala de Classificação de Depressão Montgomery-Åsberg) Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) e o Inventário de Depressão de Beck (Beck Depression Inventory, BDI) classificado pelo paciente foram desenvolvidos para medir a depressão e são usados para avaliar a eficácia do tratamento em ensaios clínicos.^[13,20] Contudo, esses instrumentos não estão em uso rotineiro na prática clínica. Além disso, nenhum desses instrumentos foi especificamente desenhado para avaliar a função cognitiva, embora cada um aborde pelo menos um aspecto relativo à cognição. Foi demonstrado que as escalas de classificação HAM-D17, MADRS e BDI abrangem as três principais áreas de humor, cognição e fatores neurovegetativos. O fator cognitivo pode ser subdividido nas dimensões de pessimismo e atividades de interesse.^[20] A dimensão de atividade de interesse compreende um vasto número de termos (incluindo interesses, divertimento, concentração e tomada de decisão). A alta carga sobre essa dimensão foi significativamente associada com uma pior evolução quando se avalia a depressão usando MADRS ou HAM-D17 dentro de protocolos de pesquisa clínica.^[20]

Para a avaliação da cognição em TDM, podemos selecionar a partir de qualquer de um grande número (cerca de 85) de escalas cognitivas comumente usadas.^[1] Nenhum teste cognitivo único ou questionário foi validado ou recomendado para a determinação do déficit cognitivo especificamente em TDM, o que resulta num certo número de diferentes testes sendo utilizados em ensaios clínicos. Em contraste, em outras condições, nomeadamente a esquizofrenia, vimos a medição da cognição tornar-se mais padronizada.^[1] Um consenso em um teste padronizado para uso em depressão poderia ajudar a melhorar a compreensão e o tratamento da depressão na prática clínica. O teste ideal seria relativamente simples, necessitando apenas de alguns minutos para executar, mas também permitiria uma medida quantitativa, de modo que as mudanças poderiam ser monitoradas.

Um questionário que foi modificado para TDM é o Questionário de Déficit Percebido (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ), que foi adaptado após entrevistas com pacientes e feedback para uso em depressão (PDQ-D).^[21] O PDQ foi originalmente desenvolvido e validado para uso na esclerose múltipla,^[26] e a versão de 20 perguntas foi testada junto com a versão de 8 itens da escala Preocupações Gerais Aplicadas à Cognição (Applied Cognition - General Concerns ACGC) em pacientes deprimidos. Os pacientes relataram preferir o questionário PDQ ao ACGC. Descobriu-se que o PDQ mostra potencial validade de conteúdo para uso no TDM.^[21]

Quando solicitados a lembrar seus sintomas, os pacientes que estavam tomando antidepressivos e responderam ao tratamento lembraram ter enfrentado falta de motivação, cansaço, desinteresse e humor deprimido. Os déficits cognitivos foram raramente mencionados, e quando eles foram, eram relativos a problemas de concentração e de memória.^[21] No questionamento específico, os participantes, no entanto, concordaram que tinham sintomas cognitivos, como falta de concentração, memória fraca, dificuldade de se concentrar em tarefas, de pensar claramente e de ser organizados. No entanto, os pacientes atribuíram mais importância aos sintomas não cognitivos, tais como desinteresse geral, ansiedade e falta de motivação e consideraram que os sintomas cognitivos eram secundários ao seu TDM.^[21]

Os pacientes indicaram que os déficits cognitivos foram maiores quando a depressão estava no seu pior, embora os antidepressivos melhoraram os sintomas cognitivos, e as dificuldades com o foco e atenção, muitas vezes, permaneceram.^[21] Com base no feedback dos participantes, a escala PDQ foi modificada para a depressão. A principal mudança foi a redução do período de recuperação de 4 semanas para 7 dias, pois os pacientes estavam preocupados que os problemas de memória tornaram problemático recordar acontecimentos ao longo de um período de 4 semanas. Outras mudanças envolveram fornecer definições mais claras para a descrição e a frequência dos sintomas.

Os pacientes deram ao PDQ-D uma classificação positiva em uma segunda série de entrevistas, com as perguntas sendo consideradas como fáceis de entender e relevantes (**Tabela 1**). Outros estudos estão em andamento para confirmar a confiabilidade dos resultados do PDQ-D e também o desenvolvimento de uma versão abreviada (PDQ-5; perguntas 4, 9, 11, 14 e 16) para determinar a adequação do PDQ-D e/ou PDQ-5 para triagem e reavaliação de déficit cognitivo.^[21] No entanto, deve-se notar que a percepção auto-relatada da função cognitiva dos pacientes pode não ser a mesma dos resultados dos testes cognitivos como objetivamente medidos.^[27] Um estudo preliminar comparando déficits cognitivos de auto-relatos com os de testes neuropsicológicos formais em pacientes com transtorno depressivo sugeriu que o auto-relato foi apenas útil para prever a retenção de memória. Maiores estudos são necessários para determinar o papel das escalas de déficit cognitivo auto-relatado em depressão e se estas podem ser úteis na geração de um resultado útil relatado pelo paciente.^[27]

Subescalas do PDQ-D	Perguntas aplicáveis do PDQ-D
Atenção/concentração	<p>Perguntas do PDQ-D: 1, 5, 9, 13 e 17.</p> <p>1. Perde sua linha de pensamento quando fala?</p> <p>5. Tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas estão dizendo durante uma conversa?</p> <p>9. Tem problema em se concentrar no que está lendo?</p> <p>13. Sua mente tende a divagar?</p> <p>17. Tem dificuldade para lembrar números, mesmo por alguns segundos?</p>
Memória retrospectiva (eventos passados)	<p>Perguntas do PDQ-D: 2, 6, 10, 14 e 18.</p> <p>2. Tem dificuldade em lembrar os nomes das pessoas, mesmo aquelas que você se encontrou várias vezes?</p> <p>6. Esquece se você já fez algo?</p> <p>10. Esquece as coisas que fez durante as últimas 24 horas?</p> <p>14. Esquece o que você falou depois de uma conversa telefônica?</p> <p>18. Esquece as coisas que fez 2 ou 3 dias atrás?</p>
Memória prospectiva (eventos futuros)	<p>Perguntas do PDQ-D: 3, 7, 11, 15 e 19.</p> <p>3. Esquece para que entrou no quarto?</p> <p>7. Esquece os compromissos e reuniões que tinha marcado?</p> <p>11. Esquece a data, a menos que procure saber?</p> <p>15. Esquece de fazer coisas rotineiras como trancar a porta, desligar o fogão ou ligar o despertador?</p> <p>19. Esquece de tomar seu remédio?</p>
Planejamento/Organização	<p>Perguntas do PDQ-D: 4, 8, 12, 16 e 20.</p> <p>4. Tem dificuldade para organizar as coisas?</p> <p>8. Tem dificuldade em planejar o que fazer no dia?</p> <p>12. Têm dificuldade para começar, mesmo se você tem um monte de coisas para fazer?</p> <p>16. Sente como se a sua mente ficou totalmente em branco?</p> <p>20. Tem dificuldade em tomar decisões?</p>



Tabela 1 Questionário de Déficit Percebido Auto-relatado para Depressão (Self-Reported Perceived Deficits Questionnaire for Depression, PDQ-D) Questionário Mostrado nas categorias de subescala de TDM. As 20 perguntas seguintes nas 4 subescalas do PDQ-D descrevem problemas que as pessoas podem ter com a sua memória, a atenção, a concentração, ou a organização, vividas nos últimos 7 dias. As pontuações são classificadas em 0, 1, 2, 3 e 4. Para cada subcategoria, a pontuação máxima é 20. A pontuação máxima total é de 80. Quanto maior a pontuação no PDQ-D, maior o comprometimento cognitivo. O questionário PDQ-D mais curto de 5 itens (PDQ-5) inclui apenas as 5 perguntas marcadas em azul.^[21]

4. Impacto da disfunção cognitiva em pacientes com TDM

Pacientes não tratados

Em pacientes com um EDM, a disfunção cognitiva mostra sintomas como falta de memória, falta de concentração, falta de atenção, dificuldade na tomada de decisão e problemas com a comunicação social.^[1,20] Essa disfunção tem um impacto substancial sobre o desempenho dos pacientes no trabalho (ou escola), nas interações sociais, na vida familiar e pode resultar em afastamento da sociedade e incapacidade funcional considerável. Os sintomas cognitivos melhoram à medida que o paciente se recupera de sua depressão, mas algumas deficiências permanecem, como mostrado pela persistência de queixas subjetivas, desempenho prejudicado em testes de função cognitiva e anormalidades em exames de imagem funcionais de desempenho cognitivo.^[28]

Na depressão, a persistência de comprometimento cognitivo, apesar do tratamento está fortemente relacionada à deficiência, com recuperação funcional inversamente correlacionada com a gravidade dos problemas cognitivos.^[29] Mesmo em pacientes aparentemente em remissão, o comprometimento cognitivo residual compromete o funcionamento do mundo real e a eficácia socioprofissional.^[1,20,29] Isso sugere que as funções cognitivas, tais como os problemas de memória e a função executiva não são puramente secundários ao baixo astral.^[19,29]

Pacientes tratados

Organizações como a NICE e a Associação Britânica de Psicofarmacologia defendem uma abordagem passo a passo para o tratamento de pacientes com depressão. Isso geralmente significa o tratamento inicial com um ISRS em pacientes com TDM que recebem farmacoterapia.^[8,30] No entanto, como mencionado acima, as queixas cognitivas permanecem frequentemente após o tratamento com SSRIs. Os pacientes frequentemente relatam falta de concentração e memória, bem como as dificuldades de resolução de problemas.^[13,14] A maioria dos pacientes relatou melhora no humor após 3 meses de tratamento com um ISRS (paroxetina, fluoxetina ou sertralina), embora no estudo STAR*D, apenas um terço dos pacientes com transtorno depressivo estava em remissão com quase ausência de todos os sintomas quando tratados com um SSRI (citalopram) apenas.^[2,31] A melhoria na cognição demora várias semanas ou meses por trás da melhora no humor e a mudança de humor é relativamente independente da mudança nos sintomas cognitivos.^[31] Essa persistência de comprometimento cognitivo tem importantes implicações para o trabalho, a vida social e familiar.^[1]

SSRIs aumentam a 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina) na fenda sináptica por inibição do transportador de serotonina (SERT). No entanto, o aumento nos níveis de serotonina também ativa os autoreceptores 5-HT_{1A}, que inibem a liberação de serotonina e, teoricamente, reduzem as ações dos SSRIs.^[32] A exposição prolongada a resultados de SSRIs nos níveis de serotonina aumentou, provavelmente devido à dessensibilização dos autorreceptores 5-HT. A modulação dos processos a jusante, a plasticidade do cérebro e o tempo necessário para que esses efeitos ocorram podem ser uma explicação para os efeitos benéficos sobre o humor são vistos apenas depois de um período atrasado uma vez que o tratamento com o ISRS tenha começado.^[4,33] Em voluntários saudáveis, os efeitos inconsistentes de ISRS têm sido observados na cognição, com tanto benefício e comprometimento (ou nenhum efeito) encontrados em vários estudos (**Tabela 2**).^[32]

Nome do SSRI	Efeito sobre a cognição
Citalopram	Tempo de resposta melhorado e atenção sustentada
	Aprendizagem probabilística prejudicada, mas não a inibição da resposta
	Atenção mantida prejudicada
	Sem efeito na atenção sustentada; recordação tardia e reconhecimento reforçados
	Processamento prejudicado de informações contextuais; nenhum efeito em 28 dias
Escitalopram	Atenção dividida prejudicada
	Tempos de reação mais lentos para aviso se for o primeiro tratamento tempo de resposta mais rápido se o escitalopram foi o segundo tratamento
	Iniciar primeiro, tempos de reação mais lentos em comparação com o placebo; começar com o placebo, reação mais rápida com o escitalopram
Fluvoxamina	Sem efeito na inibição de respostas já iniciadas e o reengajamento da resposta
	Tempo de resposta mais rápido, sem diminuir a precisão das respostas
Sertralina	Sem efeito na atenção sustentada
	Sem efeito no tempo de escolha de reação, coordenação psicomotora, extensão de memória visual, ou capacidade de detectar dados sensoriais discretos
Venlafaxina	Sem efeito sobre as funções de atenção e psicomotoras sustentadas
	Sem efeito na atenção sustentada ou tempo de resposta
Milnaciprano	Sem efeito sobre as funções de atenção e psicomotoras sustentadas

Medscape
EDUCATION

Tabela 2 Resumo dos efeitos observados de recaptção da serotonina (ISRS) na cognição em voluntários saudáveis ^[32]

5. Base biológica para o prejuízo cognitivo no TDM

A base neurobiológica da cognição é complexa e envolve muitas regiões do cérebro (por exemplo, córtex pré-frontal, núcleo caudado, núcleo accumbens, hipocampo, amígdala) e vários neurotransmissores (por exemplo, a serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamato, histamina, acetilcolina).^[1,16,22] As funções executivas (por exemplo, atenção seletiva, controle inibitório, planejamento, memória de trabalho) são considerados como controlados, principalmente, pelo PFC e as conexões com o tálamo e gânglios basais. Em pacientes com TDM, mudanças estruturais no hipocampo têm sido associadas a déficits de memória.^[28] De fato, tem sido sugerido que, mesmo antes de o TDM se manifestar, a memória episódica deficiente (considerada como baseada no hipocampo) pode ser um marcador de vulnerabilidade para a depressão.^[34] A imagem funcional de pacientes deprimidos mostra anormalidades confiáveis no córtex pré-frontal, incluindo áreas como córtex pré-frontal dorsolateral, que está envolvida no controle cognitivo da emoção.^[28]

6. Estratégias de tratamento para a disfunção cognitiva no TDM

As diretrizes atuais (por exemplo, NICE) não fazem recomendações para testes cognitivos no tratamento de doentes com um EDM, embora as diretrizes do NICE não recomendem considerar o comprometimento funcional e o impacto sobre a vida do paciente durante o planejamento do tratamento.^[8] Sem executar avaliações cognitivas, os instrumentos padrões utilizados para monitorar a depressão (por exemplo, escalas HAM-D17), apenas dão uma indicação básica do nível de comprometimento cognitivo e como ele pode melhorar durante o tratamento. Mesmo onde o humor de um paciente melhorou, relatos de problemas no trabalho, perda de confiança e redução da capacidade de se comunicar e planejar são queixas que podem alertar o médico para a persistência do déficit cognitivo continuado.^[1]

O tratamento da depressão e a melhora no humor do paciente terão benefícios no desempenho cognitivo, mas não se sabe se os antidepressivos convencionais produzem um melhoramento específico da função cognitiva, como notado acima. Existem evidências de que os problemas cognitivos podem não ser simplesmente uma expressão de baixo astral.^[32] Apesar de ser uma área de estudo limitado, estudos de cognição estão sendo realizados com os antidepressivos mais recentes.^[35-37] Abordagens não farmacológicas também são comumente usadas para ajudar pacientes a controlarem sua depressão. Por exemplo, as intervenções psicológicas, tais como a ajuda e conselhos sobre problemas de sono e encorajamento para fazer mais exercício, são o padrão recomendado de cuidados em pacientes com sintomas depressivos subliminares ou depressão leve.^[8] Para a depressão moderada ou grave, os antidepressivos e as intervenções psicológicas mais intensivas, como a terapia cognitivo-comportamental, são muitas vezes utilizados por iniciativa própria ou em combinação. Se o paciente não está em remissão após uma primeira fase de tratamento farmacológico com um SSRI, então, o primeiro medicamento é normalmente suspenso e substituído por um outro, o que pode ter o mesmo mecanismo de ação (SSRI) ou ter outras ações (por exemplo, um SNRI ou mirtazapina).^[38]

Infelizmente, muitos pacientes com TDM param de tomar os seus medicamentos, especialmente se a medicação inicial teve pouco efeito, e o acompanhamento regular e incentivo são necessários para alcançar a remissão bem sucedida.^[2,4] Medicamentos com múltiplos efeitos em sistemas de neurotransmissores, muitas vezes, têm problemas com a tolerabilidade. Por isso, muitos médicos de cuidados primários mudam para um SSRI diferente como tratamento de segunda linha para evitar esses problemas e manter a conformidade.^[2] Há uma base de evidências insubstancial para tratamentos farmacológicos posteriores, no entanto o estudo STAR*D sugere que é importante continuar a tentar diferentes medicações de forma sistemática porque, por fim, a maioria dos pacientes irá reagir.^[2] Em pacientes que não se deram bem com uma série de tentativas com antidepressivos, a melhor evidência é a adição de um medicamento antipsicótico atípico, como a quetiapina, o aripiprazol, a olanzapina e a risperidona. No entanto, essa abordagem pode muitas vezes causar problemas em termos de baixa tolerabilidade e efeitos metabólicos adversos.^[10] Outras abordagens de aumento estão sendo exploradas em respondedores não ou parciais, como psicoestimulantes (por exemplo, lisdexanfetamina)^[39], L-metilfolato^[40], bem como estratégias de neuroestimulação.^[41]

Combinar antidepressivos com várias ações tem sido geralmente desencorajado, especialmente com os antidepressivos mais antigos, como os antidepressivos tricíclicos e MAOIs.^[4] No entanto, para aumentar as taxas de remissão, combinar antidepressivos bem tolerados, com diferentes mecanismos de ação tornou-se mais aceito e a combinação de mirtazapina (receptor adrenérgico α_2 e antagonista do receptor 5-HT₂) com ISRS ou IRSN é uma combinação comum na depressão resistente, embora a base de evidências para essa abordagem seja leve.^[2,8,38] Um estudo do tratamento antidepressivo de primeira linha comparou a eficácia antidepressiva da monoterapia de fluoxetina (ISRS) e a terapia de combinação com fluoxetina e mirtazapina, mirtazapina e venlafaxina (IRSN) ou mirtazapina mais bupropiona. Todos os 3 dos tratamentos combinados aumentaram as taxas de remissão em uma magnitude semelhante (por exemplo, as taxas de remissão: 25% para a monoterapia fluoxetina vs 52% para a combinação de fluoxetina mais mirtazapina) e o tempo de remissão foi semelhante em todos os três grupos (**Figura 1**).^[38] As terapias de combinação foram bem toleradas, mas houve um aumento significativo no peso versus a monoterapia com fluoxetina e a incidência de sedação foi também mais elevado com todos os três terapias de combinação.^[38] Esse estudo resulta de um estudo anterior, utilizando a paroxetina (ISRS) e a mirtazapina, onde a monoterapia com qualquer antidepressivo resultou em taxas de remissão de 19% (mirtazapina) e 26% (paroxetina), enquanto que a combinação produziu taxas de remissão de 43%.^[42] No entanto, é importante notar que um grande estudo multicêntrico posterior não pode confirmar o benefício do tratamento combinado sobre a monoterapia com escitalopram como a administração de primeira linha.^[43]

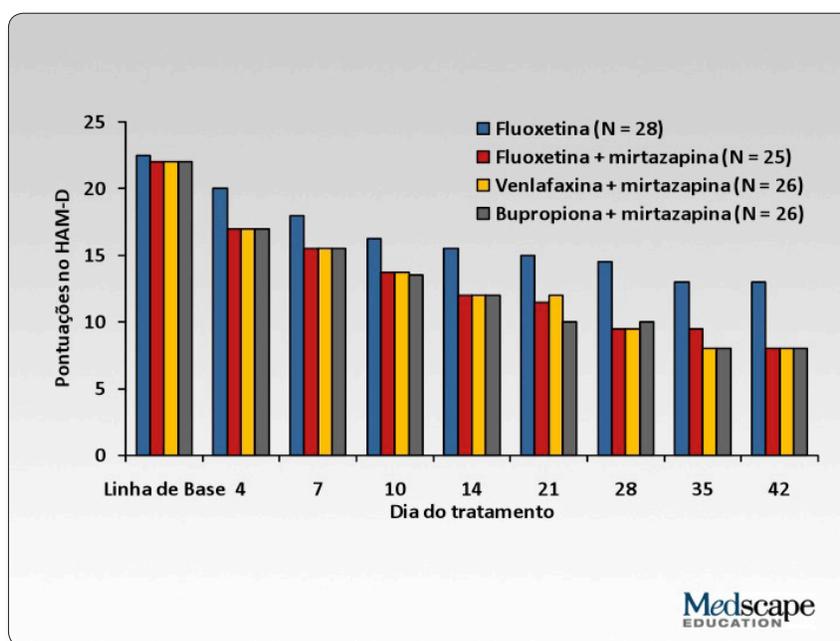


Figura 1. A pontuação média da Escala de Classificação da Depressão de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) por consulta para todos os pacientes tratados (última observação levada adiante) em um estudo randomizado de monoterapia antidepressiva vs tratamento combinado. Houve diferença estatisticamente significativa entre a monoterapia de fluoxetina e todos os grupos de tratamento (combinação $F = 3,87$; $df = 3, 101$; $P = 0,011$).^[38]

Há poucos trabalhos comparando os efeitos dos antidepressivos na função cognitiva em pacientes deprimidos. O escitalopram SSRI ($n = 36$) e a duloxetina IRSN ($n = 37$) foram investigados por seus efeitos sobre a função cognitiva no mesmo estudo em pacientes com transtorno depressivo que nunca haviam usado antidepressivos e comparados com 37 controles normais (isto é, que não estão em qualquer tratamento ou tendo uma condição médica).^[44,45] Os pacientes eram excluídos se não tivessem tido uma redução $\geq 50\%$ em sua pontuação de HAM-D17 por semana 4. Todos os pacientes estavam em remissão no final do período de 24 semanas (ou seja, $HAM-D17 \leq 7$), mas os pacientes com TDM ainda tinham déficits cognitivos significativos em comparação com os controles após 24 semanas de tratamento. Tanto o ISRS e o IRSN melhoraram a memória episódica e a de trabalho, a função executiva, a atenção, a velocidade de processamento mental e o desempenho motor, mas o IRSN foi significativamente melhor do que o SSRI para melhorar a memória episódica e de trabalho. A conclusão foi de que houve uma melhora clinicamente significativa na memória episódica com a duloxetina em relação ao escitalopram.^[44]

Em um estudo de 8 semanas em pacientes idosos, a duloxetine melhorou significativamente a aprendizagem verbal e recordação no Teste de Aprendizado Verbo-Auditivo de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test) (veja abaixo), mas não apresentou uma melhora significativa em relação ao placebo em outros testes cognitivos.^[46] Foi sugerido que o efeito na aprendizagem verbal e recordação foi um efeito direto de cerca de 90%, com menos do que 10% de melhoramento devido a uma melhor classificação da depressão (**Figura 2**).^[46]

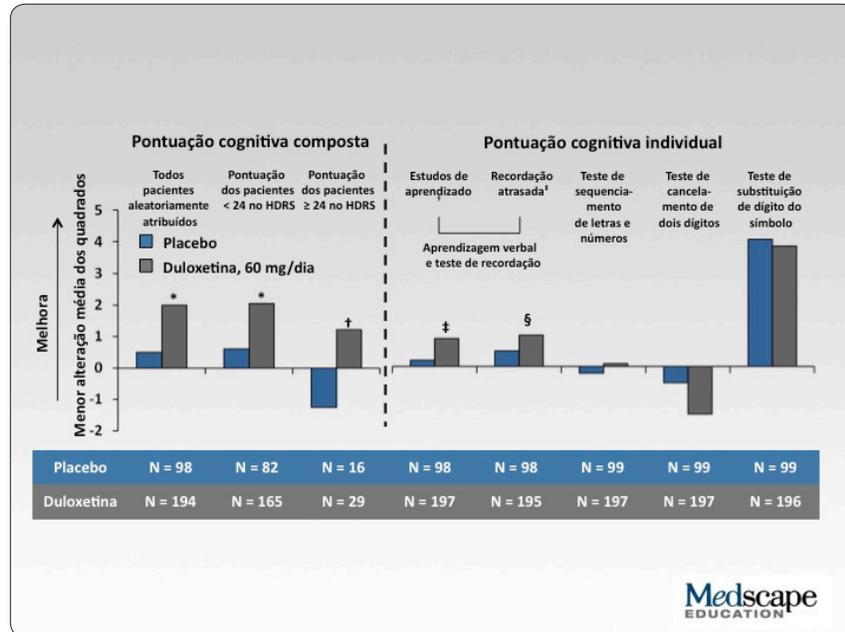


Figura 2. Mudanças na pontuação cognitiva entre os pacientes de TDM randomizados para duloxetine ou placebo. HDRS = Escala de Classificação de Depressão de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale); IRSN = inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da noradrenalina. * $P < 0,02$ vs placebo; † $P = 0,13$ vs placebo; ‡ $P = 0,03$ vs placebo; § $P = 0,02$ vs placebo.^[46]

Dois compostos recentemente aprovados para o TDM, vilazodone e vortioxetina, são chamados de “antidepressivos multimodais”, que significa que eles têm uma combinação de ações em um único sistema de neurotransmissores. O vilazodone é um agonista parcial de SSRI e 5-HT_{1A},^[47] enquanto o vortioxetina é um SSRI que é também um agonista de 5-HT_{1A}, um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1B} e um antagonista de receptores 5-HT_{1D}, 5-HT₃ and 5-HT₇.^[35,48,49] Outros compostos também estão atualmente em desenvolvimento, os quais têm mecanismos de ação multimodal (por ex., brexpiprazol e amitafadina).^[4]

Para a vilazodona, a inibição do autoreceptor 5-HT_{1A} juntamente com uma ação de SSRI resulta em um aumento mais rápido nos níveis de serotonina em comparação com um SSRI sozinho e, portanto, poderia ser previsto para ter um início mais rápido de ação. No entanto, devido a efeitos secundários gastrointestinais, a vilazodona tem de ser titulada acima da dose terapêutica, inicialmente a partir de um 10 mg de dose durante 1 semana, em seguida, 20 mg por 1 semana, subindo para 40 mg de dose terapêutica após 2 semanas, e é incerto se o início mais rápido da ação será observado clinicamente. São necessários estudos comparativos entre a vilazodona e outros SSRIs.^[4,47]

Estudos pré-clínicos demonstraram que a vortioxetina pode aumentar a serotonina, a noradrenalina e a dopamina no córtex pré-frontal e no hipocampo ventral em ratos, sugerindo uma ação ampla sobre neurotransmissores de monoamina. A ocupação de 40% do SERT foi necessária para produzir um aumento significativo nos níveis de serotonina, ao contrário de outros SSRI e SNRI que têm sido relatados como exigindo 80% de ocupação.^[33] No entanto, diferenças na afinidade de ligação da vortioxetina entre receptores humanos e de ratos e os efeitos diversos que poderiam ocorrer por sua multiplicidade de ações sobre o sistema serotoninérgico torna a tradução para estudos clínicos desafiadora.^[33] Em estudos com animais, a vortioxetina produz efeitos pró-cognitivos. Isso poderia ser mediado pela sua capacidade de aumentar os níveis cerebrais de acetilcolina e histamina, também, como já foi referido, a vortioxetina é um antagonista do receptor 5-HT₇, e, em animais, antagonistas do receptor 5-HT₇ selecionados são pró-cognitivos.^[49,50] Estudos regulatórios indicam que a vortioxetina é superior ao placebo em um intervalo de dose de 5-20 mg no tratamento de primeira linha de TDM.^[35-37]

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3 comparando a vortioxetina, a duloxetina, e o placebo em pacientes idosos (≥ 65 anos) com TDM recorrente, tanto a vortioxetina quanto a duloxetina melhoraram significativamente o humor vs placebo após 8 semanas de tratamento.^[35] A função cognitiva foi medida no início do estudo e na última avaliação utilizando dois testes cognitivos neuropsicológicos, o RAVLT e o DSST. No RAVLT, os pacientes têm 3 tentativas para aprender 15 substantivos comuns. A pontuação de aquisição é o número total de substantivos corretamente lembrados e a pontuação da recordação tardia é o número de nomes lembrados depois de um atraso (normalmente, enquanto outros testes cognitivos são administrados). Esse teste mede a aprendizagem verbal e a memória. O DSST envolve a substituição de símbolos por dígitos e mede quantas substituições corretas são feitas durante um período de 2 minutos. Esse teste mede a velocidade de processamento, o funcionamento executivo e a atenção. A duloxetina e a vortioxetina melhoraram significativamente o desempenho vs placebo no RAVLT, enquanto apenas a vortioxetina melhorou o desempenho no DSST.^[35] A análise confirmatória sugeriu que a melhora no déficit cognitivo produzido pela vortioxetina foi um efeito direto de 83% no DSST, 71% na aquisição e 72% na recordação tardia no RAVLT com o benefício restante sendo mediado via melhora no humor.^[35]

Um segundo estudo duplo-cego, randomizado de fase 3, controlado por placebo, avaliando a eficácia da vortioxetina (10 mg e 20 mg) em 598 pacientes com idade entre 18-65 anos, com TDM recorrente apoiou as conclusões anteriores em pacientes idosos de a que vortioxetina melhora a função cognitiva.^[37] Ambas as doses de vortioxetina foram estatística e significativamente superiores ao placebo para o endpoint primário de pontuação composta no DSST e no RAVLT. Ambas as doses de vortioxetina também foram significativamente superiores ao placebo na análise secundária-chave do DSST, mas para o TAAVR, a aquisição das diferenças não foi significativa. Em todas as medidas da função cognitiva, a vortioxetina apresentou diferenças em comparação com o placebo ($P < 0,05$), com exceção de vortioxetina 20mg no RAVLT (aquisição) e no CRT. (Figura 3). Houve uma melhora cognitiva subjetiva significativa para as pontuações totais e subescalas tanto no PDQ na semana 8 (Figura 4) e ambas as doses de vortioxetina melhoraram significativamente os sintomas depressivos (tanto de resposta e remissão) vs placebo (Figura 5).^[37]

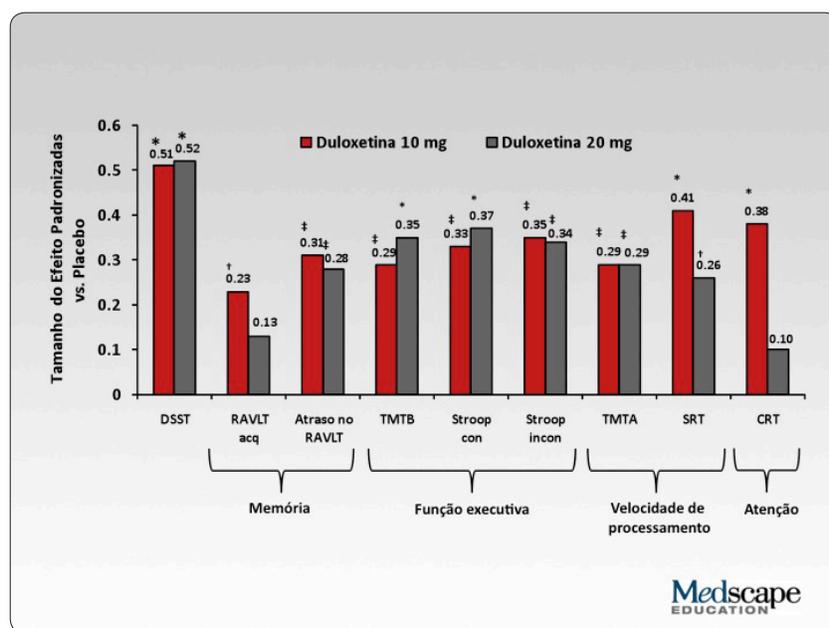


Figura 3. Tamanhos de efeito padronizados (d de Cohen) para os testes neuropsicológicos (conjunto de análise completa, casos observados). CRT = tarefa de tempo de reação de escolha (choice reaction time task); DSST = Teste de Substituição de Símbolo de Dígito (Digit Symbol Substitution Test); RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test); SRT = tarefa de tempo de reação simples (simple reaction time task); TMT = Teste das Trilhas (Trail Making Test). * $P < 0,001$, † $P < 0,05$, ‡ $P < 0,01$, vs placebo; o valores P para TMT, Stroop, SRT e CRT não são corrigidos quanto a multiplicidade.^[37]

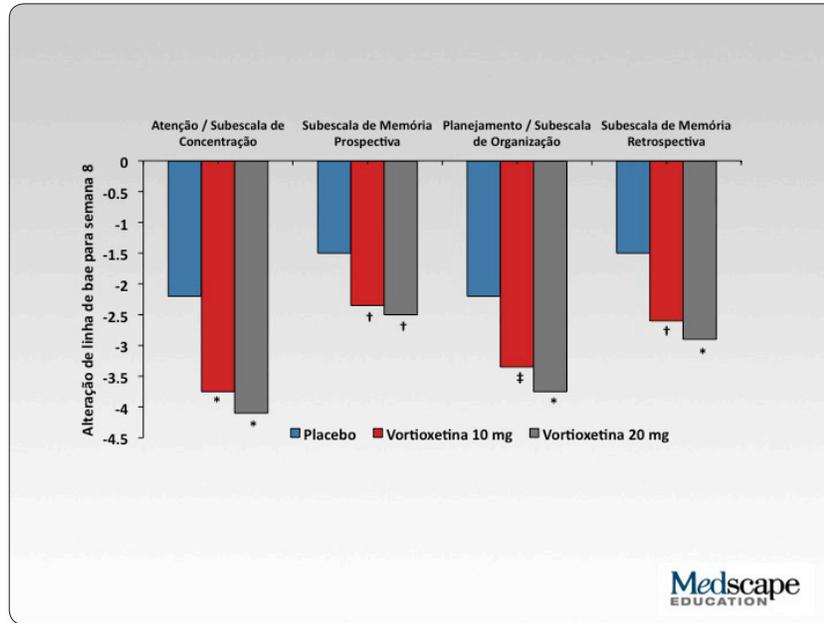


Figura 4. Mudança da média da linha de base para a semana 8 para cada grupo de tratamento nas subescalas do Questionário de Déficit Percebido. * $P < 0,001$ † $P < 0,01$, ‡ $P < 0,05$, vs placebo. Valores P não corrigidos para multiplicidade.^[37]

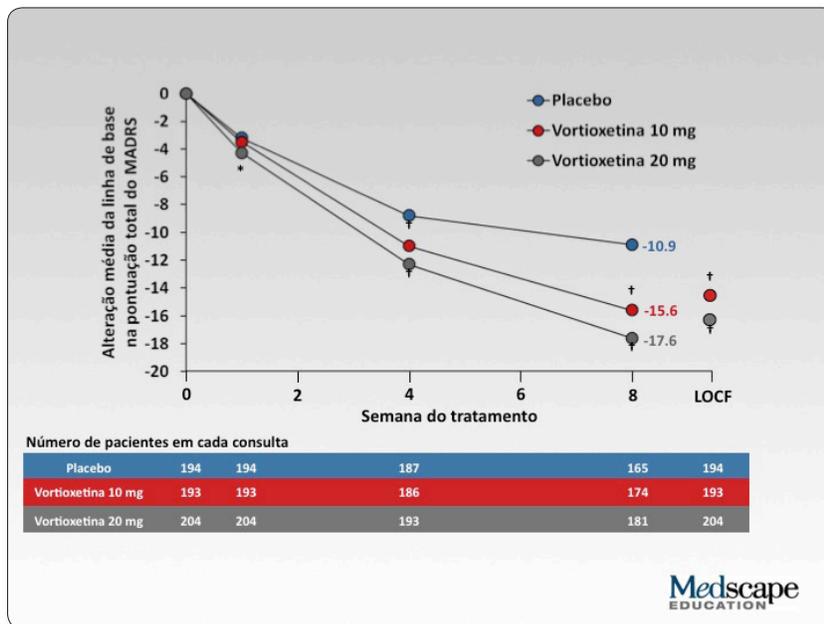


Figura 5. Pontuações totais estimadas de MADRS da linha de base para a semana 8 (conjunto de análise completa, modelo misto para medidas repetidas por consulta) e última observação realizada (conjunto de análise completa, ANCOVA). LOCF = última observação realizada (last observation carried forward). * $P < 0,01$; † $P < 0,001$ vs placebo; valores P não corrigidos quanto a multiplicidade.^[37]

A análise da trilha sugeriu que, após correção do efeito sobre os sintomas depressivos (pontuação MADRS), ambas as doses de vortioxetina (10 mg e 20 mg) tiveram um efeito direto sobre a cognição (64% e 48%, respectivamente) em comparação com o placebo.^[37] Além disso, a vortioxetina teve um efeito positivo na função cognitiva independente da melhora na pontuação MADRS em pacientes com transtorno depressivo maior que não responderam, bem como naqueles que não conseguiram alcançar a remissão. Tanto os sintomas cognitivos e neuropsicológicos e os próprios auto-relatados do paciente melhoram após o tratamento com o vortioxetina. A retirada devido a eventos adversos foi similar em todos os três regimes. A náusea foi o evento adverso mais comum (vortioxetina 10 mg, 16,4%; vortioxetina 20 mg, 20,8%; placebo: 4,1%).^[37] No entanto, este foi um estudo de curto prazo de 8 semanas, sem controle ativo. Estudos adicionais são necessários para avaliar se as melhorias observadas na função cognitiva e os sintomas depressivos podem ser melhorados e mantidos com o tratamento a longo prazo, e também para determinar se as melhorias nas tarefas cognitivas têm consequências de “mundo real” em termos de desempenho no trabalho e na vida social.

7. Avaliação da resposta ao tratamento e estratégias de troca de tratamento

Após aproximadamente 4 semanas de tratamento com um antidepressivo, um doente deve experimentar uma melhoria na sintomatologia depressiva, no entanto, se o paciente não estiver em remissão por 6-8 semanas, a dose deve ser aumentada se os efeitos secundários forem aceitáveis.^[2,8] Se o paciente ainda não atingir a remissão, então, trocar para outro antidepressivo de geração mais recente geralmente tem vantagens sobre antidepressivos mais antigos em termos de eventos adversos mais baixos e menor toxicidade em overdose.^[8] A fluoxetina tem uma meia-vida longa e requer cuidado ao mudar para outro antidepressivo.^[8]

No entanto, mesmo após o tratamento adequado para a depressão ser alcançado, a disfunção cognitiva frequentemente persiste após a melhora do humor, o que indica que muitas vezes há um déficit cognitivo residual que os tratamentos padrão não tratam.^[13,19] O uso de questionários de auto-relato de resultados, como o PDQ-D ou a versão mais curta do PDQ-5 poderia ser uma opção possível para monitorar disfunção cognitiva no início do estudo, durante e após o tratamento para medir o efeito do tratamento. Os médicos também devem usar entrevistas de pacientes para avaliar se o paciente tem problemas cognitivos e, se sim, como isso impacta na qualidade de vida. Outras abordagens, como a reabilitação cognitiva, são usados para outros distúrbios de saúde mental (por exemplo, esquizofrenia) e podem ser úteis para melhorar os déficits cognitivos em pacientes com TDM.^[1]

8. Gestão de longo prazo

Para evitar a recaída, é necessário e importante monitorar o progresso, assim como avaliar os efeitos adversos e adesão do paciente. A recomendação é que os pacientes sejam avaliados a cada 2-4 semanas nos primeiros 3 meses após o diagnóstico inicial de EDM, e depois em intervalos regulares. O paciente deve ser encorajado a tomar a sua medicação antidepressiva por um período mínimo de 6 meses depois de terem atingido a remissão. Para aqueles com alto risco de recaída, esse período pode ser prorrogado por dois anos ou mais. É necessária a educação do paciente para estimular a adesão ao tratamento, enfatizando para o paciente que a administração a longo prazo irá reduzir o risco de recaída.^[8]

Estratégias para prevenir a recaída devem incluir monitorização regular dos problemas cognitivos, pois o comprometimento funcional é um preditor robusto de recaída.^[20] Finalmente, quando o paciente deixa de tomar antidepressivos, para reduzir o risco de sintomas de abstinência e de monitoramento de recaída sintomática, a dose deve ser reduzida gradualmente ao longo de um período mínimo de 4 semanas.^[8]

9. Conclusão

Reconhece-se que os problemas cognitivos são um componente importante de um episódio depressivo e que os antidepressivos convencionais não resolvem satisfatoriamente. Estudos estão em andamento para avaliar se alguns antidepressivos multimodais mais novos têm um benefício adicional em problemas cognitivos em um EDM. Em pacientes em remissão, déficits cognitivos estão entre os sintomas mais frequentes residuais e contribuem para as deficiências funcionais que tais pacientes experimental, principalmente no que diz respeito ao desempenho deficiente no trabalho e o mal funcionamento social. Défices cognitivos também aumentam o risco de recaídas. A gestão da depressão deveria, idealmente, abordar tanto o humor quanto os problemas cognitivos, o que deve melhorar os resultados funcionais e ajudar a evitar a recaída.

Referências

- McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013;30(6):515-527.
- Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(1):57-66.
- Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH. Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*. 2010;24(4):267-284.
- Richelson E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:1433-1442.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, 2013.
- American Psychiatric Association. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5, 2013. <http://www.dsm5.org>. Accessed February 14, 2014.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines, 2010. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>. Accessed February 14, 2014.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. The treatment and management of depression in adults. NICE clinical guideline 90. October 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf>. Accessed February 14, 2014.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults (Full guideline), 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45896/45896.pdf>. Accessed February 14, 2014.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ on behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biological Psych*. 2013; 14: 334-385.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917.
- Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011;41(6):1165-1174.
- Fava M, Graves LM, Benazzi F, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1754-1759.
- Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(6):451-458.
- Millan MJ, Agid Y, Brune M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(2):141-168.
- Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(2):139-147.
- Schaefer A, Collette F, Philippot P, et al. Neural correlates of "hot" and "cold" emotional processing: a multilevel approach to the functional anatomy of emotion. *Neuroimage*. 2003;18(4):938-949.
- Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013. [Epub ahead of print].
- Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med*. 2012;42(5):967-980.
- Fehnel SE, Forsyth BH, Dibenedetti DB, et al. Patient-centered assessment of cognitive symptoms of depression. *CNS Spectr*. 2013. [Epub ahead of print]
- Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *J Affect Disord*. 2014;152-154:19-27.
- Schmid M, Hammar A. A follow-up study of first episode major depressive disorder. Impairment in inhibition and semantic fluency-potential predictors for relapse? *Front Psychol*. 2013;4:633. doi:10.3389/fpsyg.2013.00633. [epub ahead of print]
- Belgaid W, Samp J, Vimont A, et al. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):133-141.
- European Medicines Agency. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf. Accessed February 14, 2014.
- Sullivan M, Edgley K, Dehoux E. A survey of multiple sclerosis, part 1: perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Can J Rehabilitation*. 1990;4:99-105.
- Naismith SL, Longley WA, Scott EM, Hickie IB. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry*. 2007;7:32-38.
- Norbury R, Godlewska B, Cowen PJ. When less is more: a functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in remitted depressed patients. *Psychol Med*. 2013. [Epub ahead of print]
- Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2006;145(1):39-48.
- Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008;22(4):343-396.
- Aikens JE, Kroenke K, Nease DE, Jr., Klinkman MS, Sen A. Trajectories of improvement for six depression-related outcomes. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(1):26-31.
- Cowen P, Sherwood AC. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol*. 2013;27(7):575-583.
- Mork A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(3):666-675.
- Airaksinen E, Wahlin A, Forsell Y, Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(6):458-465.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(4):215-223.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(5):589-600.
- McIntyre R, Lophaven S, Olsen C. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:S380-S381.
- Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):281-288.
- Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):802-809.
- Shelton RC, Sloan Manning J, Barrentine LW, Tipa EV. Assessing effects of L-methylfolate in depression management: results of a real-world patient experience trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(4). pii: PCC.13m01520.
- McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, Barakat M, Miguez M. Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014;156: 1-7.

42. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(7):457-465.
43. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):689-701.
44. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2009;43(9):855-863.
45. Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre E, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2010;177(3):323-329.
46. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):900-909.
47. Singh M, Schwartz TL. Clinical utility of vilazodone for the treatment of adults with major depressive disorder and theoretical implications for future clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:123-130.
48. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem*. 2011;54(9):3206-3221.
49. Mork A, Montezinho LP, Miller S, et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;105:41-50.
50. Meneses A. Effects of the 5-HT7 receptor antagonists SB-269970 and DR 4004 in autoshaping Pavlovian/instrumental learning task. *Behav Brain Res*. 2004;155(2):275-282.