



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Défices cognitivos na Depressão em remissão – uma revisão sistemática

Marta Ribeiro

Junho 2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Défices cognitivos na Depressão em remissão – uma revisão sistemática

Marta Ribeiro

Orientado por:

Prof. Dr. Frederico Simões Couto

Junho 2020

Resumo

A Perturbação Depressiva Major é uma das doenças mentais mais comuns com uma prevalência global de aproximadamente 4,4%. Trata-se de uma doença com uma grande carga debilitante e com impacto significativo no funcionamento neuropsíquico, não só devido aos sintomas de humor que apresenta, mas também, devido à presença de défices cognitivos cujo grau é muito variável entre indivíduos. Estes défices parecem persistir mesmo quando a doença entra em remissão, condicionando a vida quotidiana destes indivíduos. Assim, torna-se importante perceber qual a origem neurobiológica destes défices e o porquê da sua persistência pós-remissão, de modo a direcionar a pesquisa de novos alvos terapêuticos, que permitam uma remissão completa dos sintomas. Nesta linha de pensamento, neste trabalho revêem-se as descobertas da literatura mais recente no que toca às bases neuroanatomofisiológicas subjacentes aos défices cognitivos associados à Perturbação Depressiva Major, assim como possíveis novos alvos terapêuticos.

Para este efeito, foram pesquisadas as palavras-chave inframencionadas nas bases de dados PUBMED, Research Gate e ScienceDirect, tendo sido selecionada literatura desde janeiro do ano de 2014 até à atualidade.

Após esta revisão, conclui-se que os resultados mais recentes apontam para a existência de uma disfunção auto-perpetuada nos sistemas monoaminérgico, colinérgico e glutaminérgico secundários a eventos promotores de stress celular, nomeadamente inflamação, como base fisiopatológica da manutenção de défices cognitivos na Perturbação Depressiva Major em remissão. Neste sentido, os alvos terapêuticos com maior promessa de resultados positivos são aqueles que apresentam propriedades anti-inflamatórias, anti-oxidantes e/ou moduladoras dos sistemas acima referidos.

Major Depressive disorder is one of the most common mental disorders in the world with an estimated prevalence of about 4,4%. It is a debilitating disorder with a very significant impact on the neuropsychic functioning of the individuals, not only due to the mood related symptoms but also to the cognitive deficits present in variable degrees. These deficits seem to persist into the disease's remission period, highly conditioning patient's quotidian. As such, it is of the utmost importance to understand (what is) the underlying cause of these deficits and why they persist into remission, as a means to better steer research towards new therapeutic targets that may allow for complete symptomatic remission. This paper aims to review the most recent findings regarding the

neurobiological basis of the cognitive deficits present in Major Depressive Disorder, as well as the most recent therapeutic targets available.

To this end, the key words mentioned below were introduced in PUBMED, Research Gate and ScienceDirect databases and the relevant literature from January 2014 onwards was selected.

After reviewing the selected articles, the most recent findings seem to indicate that there is a self-perpetuating dysfunction in monoaminergic, cholinergic and glutamatergic pathways secondary to cellular stress events primarily due to inflammation as the basis for the cognitive dysfunction in Remitted Major Depressive Disorder. Accordingly, the most promising therapeutic targets have anti-inflammatory, antioxidative and/or modulator properties on the above-mentioned pathways.

Palavras-Chave: perturbação depressiva major em remissão; déficit cognitivo; neurotoxicidade; substrato neurobiológico; novos alvos terapêuticos

Key Words: Remitted Major Depressive Disorder; cognitive deficits; neurotoxicity; neurobiologic substrate; novel therapeutic targets

O Trabalho Final de Mestrado exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução.....	4
Materiais e Métodos	11
Défices Cognitivos na PDM.....	14
Alvos Terapêuticos.....	18
Limitações.....	26
Conclusão.....	27
Agradecimentos	28
Referências.....	29

Introdução

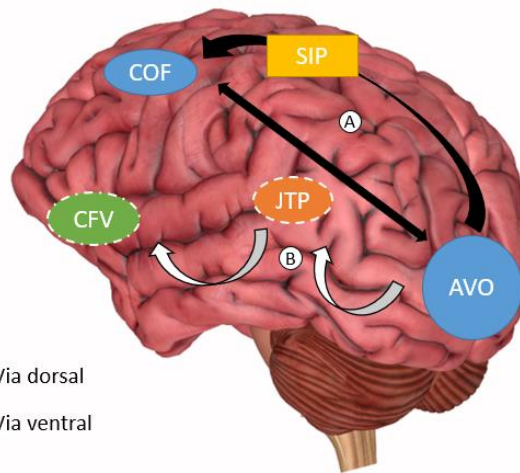
A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma perturbação mental comum, sendo que cerca de 322 milhões de pessoas sofrem desta patologia a nível mundial e a prevalência global tem vindo a aumentar, sendo já de 4.4%¹. Trata-se de uma doença debilitante com impacto funcional na vida quotidiana, tanto a nível pessoal como profissional^{2,3}. Segundo dados da OMS de 2017, a PDM é o principal contribuidor único mundial para a incapacidade e contribui, também, em grande parte, para a carga global da doença, em termos de anos vividos com incapacidade (DALYs) (7.5% dos anos vividos com incapacidade em 2015¹).

Este impacto advém, não só dos sintomas depressivos nucleares que caracterizam a PDM (humor depressivo, anergia, baixa auto-estima, anorexia e perturbações do sono), mas também da presença de défices cognitivos⁴ persistentes. Os sintomas cognitivos podem existir em pelo menos uma área cognitiva, como a atenção, memória ou aprendizagem⁴, e traduzem-se clinicamente como dificuldade de concentração ou de tomar decisões. Quanto mais marcado é o défice cognitivo, maior o risco de recaída e pior o prognóstico funcional⁴. Pode, ainda, falar-se em erros cognitivos associados a estes sintomas, como pensamentos auto-depreciativos recorrentes e pensamentos de ruminação que refletem um viés no processamento da informação com valências negativas, e que contribuem para a manutenção do estado depressivo e para a carga de incapacidade funcional⁵. A distinção entre estes dois conceitos nem sempre é clara nem a sua relação de interdependência.

Para melhor compreender esta temática, é necessário contextualizar algumas das funções cognitivas que estão afectadas na PDM, nomeadamente, os domínios da atenção (incluindo as funções executivas) e o da memória.

A atenção define-se como o processo de manutenção da concentração num dado aspecto, assunto, objecto, actividade ou informação percebida (Mosby's Medical Dictionary, 2009). Uma das principais teorias da fisiologia da atenção é a de Posner (1990). Michael Posner⁶ propôs, numa das suas revisões, que o sistema atencional do ser humano se divide em três pilares: manutenção do estado de alerta, orientação para a informação sensorial e processamento executivo.

O estado de alerta e vigília é controlado, principalmente, pela formação reticular no tronco cerebral e as suas respetivas conexões com o tálamo e hemisfério direito do córtex. Este sistema responde a estímulos preditivos do ambiente*¹, de modo que haja uma mudança no estado basal para um estado



- (A) Via dorsal
- (B) Via ventral

Figura 1: Vias do sistema de orientação. COF – Campo ocular frontal; CFV – Córtex frontal ventral; SIP – Sulco intraparietal; JTP – Junção temporoparietal; AVO – Área visual occipital
Adaptado de *Hot and Cold Cognition* (2013)

de alerta em relação a estímulos externos e pensa-se que este circuito seja, maioritariamente, noradrenérgico^{7,8}. O tal estímulo preditivo (que pode ser de qualquer natureza sensorial) é integrado na formação reticular através de aferências corticais, límbicas, hipotalâmicas, medulares e dos núcleos dos pares cranianos localizados no tronco cerebral e promove a libertação de noradrenalina (NA) no *locus coeruleus* (um dos núcleos da formação reticular)⁹. Daqui seguem projecções neuroadrenérgicas já referidas para o neocórtex e medula, permitindo a manutenção do estado de alerta.¹⁰

- ① Projeções Noradrenérgicas do Locus Cereulus

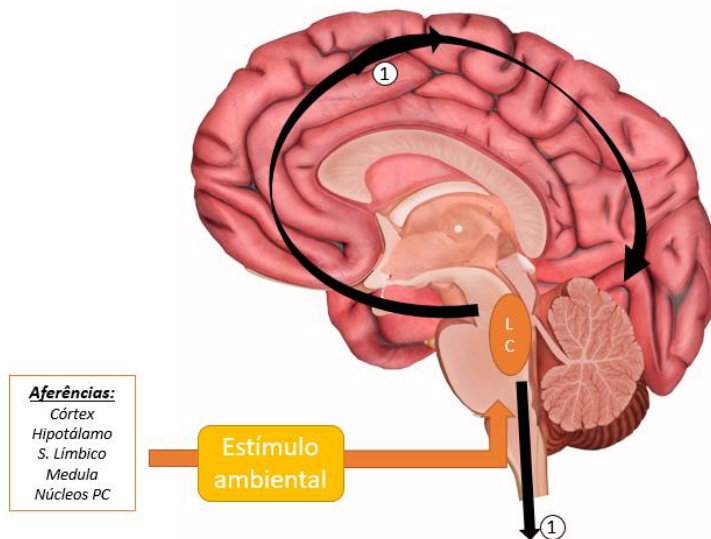


Figura 2: Sistema de manutenção do estado de alerta. LC – Locus Cereulus; PC – Pares cranianos

O segundo subsistema da atenção é a orientação para a informação sensorial. Esta função permite direcionar e a manter a atenção no alvo em questão. Para isto são recrutadas áreas do córtex frontal nomeadamente o Córtex Ocular Frontal (COF) e do córtex parietal superior. Corbetta & Shulman (2002)¹¹ e, mais recentemente, Vossel & Fink (2014)¹², com recurso a

¹ * Corresponde a um estímulo sensorial que permite ao indivíduo detectar situações que necessitam a sua atenção (ex: situações de perigo, como ouvir um alarme de incêndio). Isto permite diminuir o tempo de reação do indivíduo ou tomar decisões relacionadas com o contexto em questão (ex: fugir, chamar ajudar, etc..).

estudos de neuroimagem, demonstraram, que a orientação para estímulos preditivos externos depende de dois circuitos, que estão ambos centrados na área visual occipital. Um dorsal, bihemisférico, que a interconecta ao campo ocular frontal (área 8 de Broadman) e sulco intraparietal e está associado ao processamento de estímulos externos previsíveis (ex.: pesquisa com o olhar); e um ventral, lateralizado à direita, que inclui o córtex pré-frontal ventro-lateral e a junção temporoparietal, e que está mais direccionada para a manutenção da atenção num alvo inesperado. Esta última via é parcialmente inibida aquando da activação da via dorsal, no sentido de manter a atenção focada num objectivo. Como a inibição é apenas parcial, existe sempre a possibilidade de mudança do alvo da atenção. Estes dois circuitos estão interligados por conexões recíprocas múltiplas de substância branca que permitem uma acção conjugada. Pensa-se que estes circuitos sejam maioritariamente colinérgicos⁸.

O terceiro e último subsistema é o processamento executivo, também chamado de atenção focal, que determina a consciencialização das consequências das acções, e, portanto, o autocontrolo de pensamentos, sentimentos e comportamentos. As áreas corticais correspondentes não estão totalmente identificadas, mas sabe-se que este sistema está dependente de conexões múltiplas oriundas das estruturas da linha média do córtex frontal, nomeadamente do córtex pré-frontal dorso-lateral, ínsula e córtex cingulado anterior.⁶ Pensa-se que este sistema seja mediado por neurónios dopaminérgicos⁷.

A memória define-se como a capacidade de reter e evocar informação e experiências prévias. Existem vários tipos de memória, mas a que tem tido mais relevância para a caracterização dos defeitos cognitivos associados à depressão tem sido a memória episódica. A memória episódica

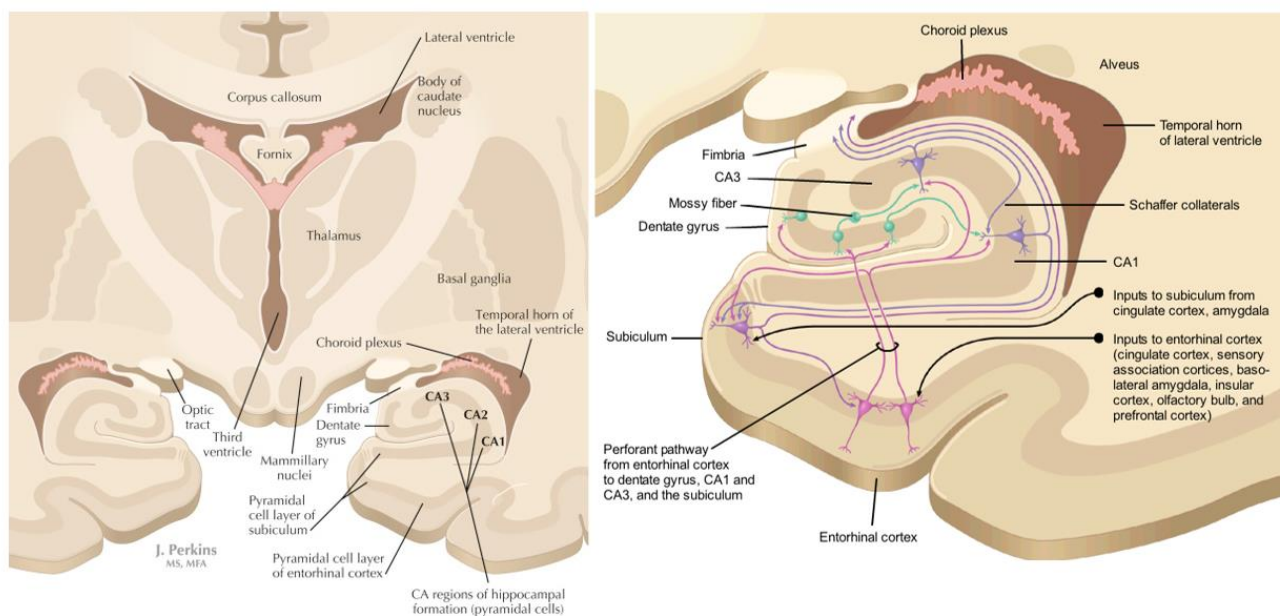


Figura 3: Estruturas do hipocampo e suas conexões neuronais in Netter Images

está especialmente relacionada com estruturas temporais, nomeadamente com o hipocampo. O

hipocampo do ser humano está organizado de tal forma que exista um circuito unidirecional cujo neurotransmissor mais relevante é o glutamato¹³. Este circuito inclui o hipocampo propriamente dito (áreas CA3, CA2 e CA1), a circunvolução dentada e o subiculum, que se continua com o córtex entorrinal. Este último constitui um centro de integração de informação sensorial¹⁴. Assim, existem, essencialmente duas vias que importa termos em conta: uma em que a informação obtida no córtex entorrinal leva à excitação sequencial dos neurónios da circunvolução dentada e do hipocampo propriamente dito e, conseqüentemente, os neurónios do subiculum – que está na base da formação de memórias – e uma segunda em que, em vez do subiculum, são os neurónios do córtex entorrinal que são excitados novamente – que está na base da evocação de memória¹⁵.

O DSM-IV e o DSM 5 definem como um dos critérios major da PDM a “*capacidade diminuída para pensar ou concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas)*”. Isto acontece porque existe uma alteração da percepção e da interação com o ambiente externo e, conseqüentemente, alteração no processamento da informação.

Um dos modelos explicativos mais recentes para a fisiopatologia da PDM determina a existência de dois tipos de cognição distintos cuja integração determina os sintomas cognitivos observados em indivíduos com PDM. Estes dois tipos denominam-se de cognição “fria” e cognição “quente”.¹⁶

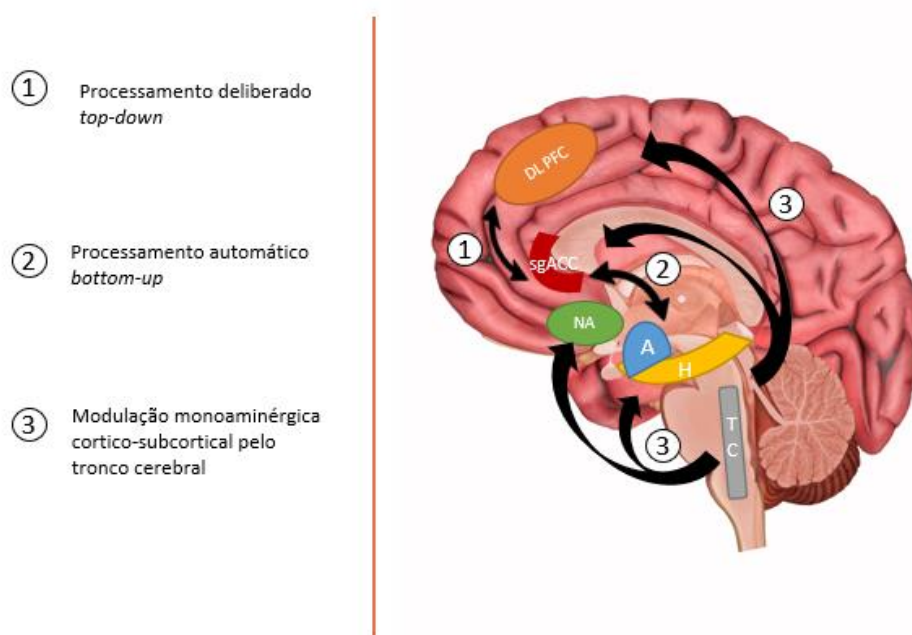


Figura 4: Circuitos neuronais da cognição fria. DLPFC – córtex pré-frontal dorsolateral; sgACC – córtex cingular anterior subgenual; NA – núcleo accumbens; A – amígdala cerebral; H – hipocampo; TC – tronco cerebral Adaptado de *Hot and Cold Cognition* (2013)

A cognição fria é referente ao processamento de informação independente do *input* emocional; envolve, essencialmente, três circuitos neuronais (Figura 1) e é activada em resposta a estímulos emocionalmente neutros. No fundo, esta é uma representação da integração dos sistemas de atenção, memória e recompensa num contexto em que não existe significado emocional para os estímulos captados – *bottom-up* ou *data-driven*. Este é o tipo de cognição que utilizamos quando elaboramos, por exemplo, uma lista de tarefas e que está directamente ligada aos défices cognitivos.

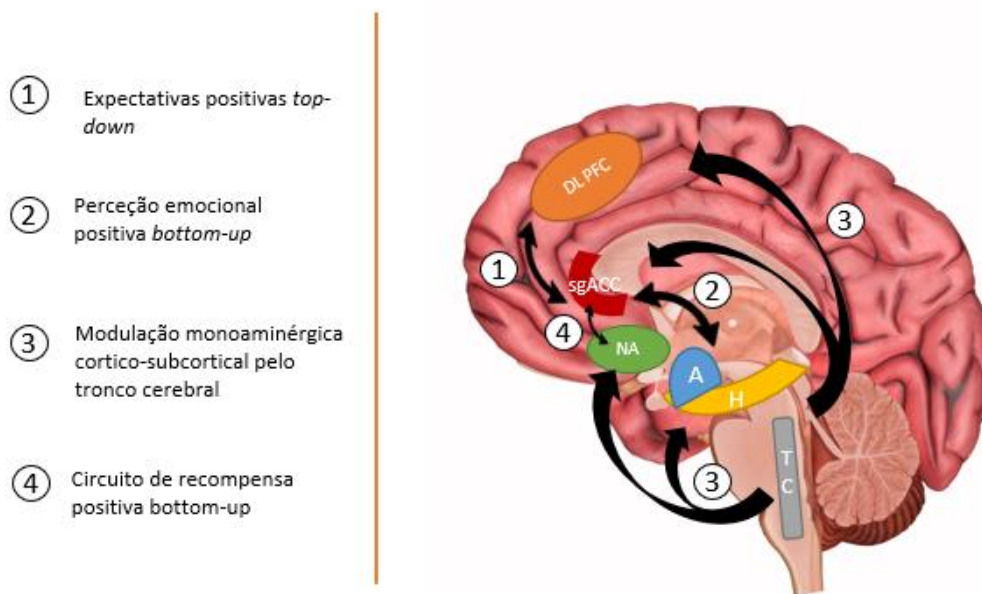


Figura 5: Circuitos neuronais da cognição quente saudável. DLPFC – córtex pré-frontal dorsolateral; sgACC – córtex cingular anterior subgenual; NA – núcleo accumbens; A – amígdala cerebral; H – hipocampo; TC – tronco cerebral Adaptado de *Hot and Cold Cognition* (2013)

A cognição quente refere-se ao processamento de informação dependente de emoções e que pode, assim, sofrer modulação – *top-down* - consoante a valência emocional associada (positiva ou negativa). Este é o tipo de cognição que utilizamos para tomar decisões baseadas em risco vs. recompensa, por exemplo, sair com amigos vs. estudar para um exame. Num indivíduo com PDM estes circuitos tornam-se disfuncionais, havendo uma predisposição para associar significados negativos aos estímulos recebidos do ambiente. Em termos práticos, isto implica que estes indivíduos prestem mais atenção a informação associada a estímulos emocionais negativos do que positivos, culminando em processos de ruminação¹⁷ de pensamento e hipersensibilidade a *feedback* negativo auto-perpetuados, independentes do controlo *top-down*. Assim, um indivíduo com PDM que receba *feedback* negativo de certa tarefa irá ter mais tendência para alterar a sua conduta. Para além disso, verifica-se uma resposta mais lenta a estímulos positivos (imagens, palavras, etc...) em relação a negativos assim como menor tendência para tomar decisões arriscadas. Isto acontece porque os circuitos de expectativa-percepção emocional são negativamente influenciados pelos sintomas depressivos. Neste tipo de cognição, a distinção entre défice e erro cognitivo não é tão

simples e é frequentemente mal interpretada, uma vez que a componente emocional está intimamente relacionada com esta.

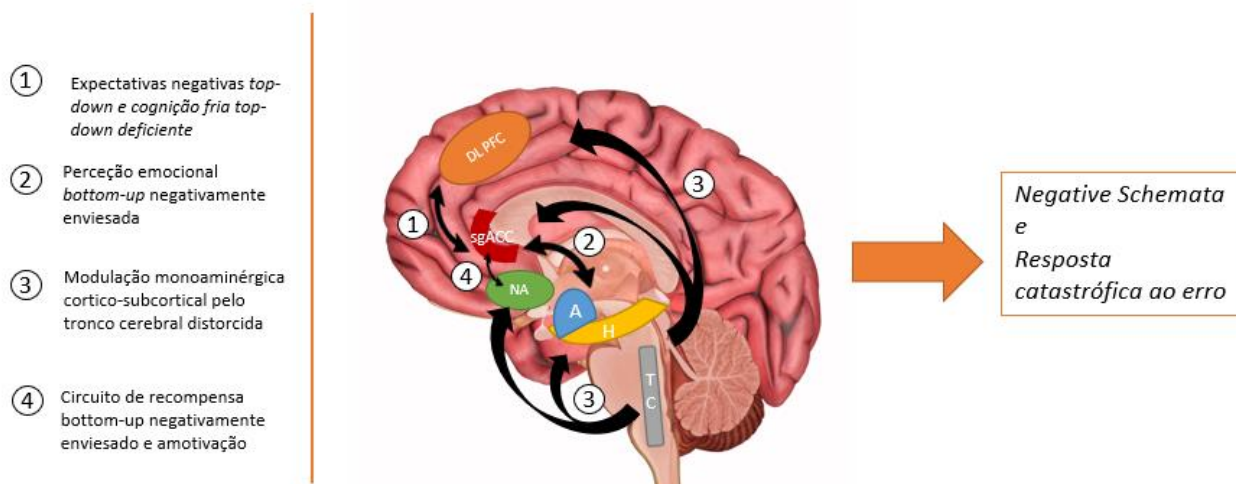


Figura 6: Circuitos neuronais da cognição quente na PDM. DLPFC – córtex pré-frontal dorsolateral; sgACC – córtex cingular anterior subgenual; NA – núcleo accumbens; A – amígdala cerebral; H – hipocampo; TC – tronco cerebral Adaptado de *Hot and Cold Cognition* (2013)

Na PDM, considera-se que os sintomas reflectem alterações progressivas no funcionamento dos vários circuitos neuronais expostos anteriormente e diminuição da respectiva actividade (por perda de substância cinzenta, elementos celulares ou actividade de recetores ou proteínas¹⁸). As alterações supracitadas parecem ser consequência de exposição ao stress, que é inductor de neurotoxicidade, sobre as várias vias que vão ser exploradas ao longo desta dissertação, e que estarão na base dos défices cognitivos.

Importa referir que apenas cerca de 40%¹⁹ dos indivíduos com PDM atinge remissão sintomática após terapêutica com antidepressivos, sendo que a maioria nunca chega a regredir para o nível de funcionamento psicossocial pré-doença. Para além disto, parece existir evidência de que os sintomas cognitivos (especialmente a cognição “fria”) persistem de forma crónica no período de remissão²⁰, independentemente dos sintomas de humor e que a sua magnitude aumenta com a cronicidade da doença (nº de episódios, idade de início, entre outros factores)⁴.

Com o objectivo de minimizar os sintomas cognitivos e, tendo em conta que a recuperação funcional tem um papel preponderante na remissão da doença, torna-se muito relevante que o tratamento seja redireccionado para este âmbito²¹. Neste contexto, tem havido vários incentivos no sentido de explorar terapêuticas alternativas que possam ter efeito sobre a função cognitiva, de modo a reduzir a carga global da doença e respetivo impacto nas actividades de vida diárias.

Atendendo a que a última revisão sistemática acerca deste tema foi realizada em 2014 propõe-se, neste trabalho, uma revisão da literatura existente e exploração das bases neuroanatomofisiológicas subjacentes aos défices cognitivos associados à PDM, as suas implicações terapêuticas, assim como possíveis novos alvos terapêuticos.

Materiais e Métodos

Esta revisão foi realizada segundo as normas do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

Foram procurados artigos relativos a população de idade adulta com PDM em remissão e alterações da função cognitiva, com o objectivo de perceber a sua origem, implicações e possíveis abordagens terapêuticas.

Foi feita pesquisa de publicações nas bases de dados do PUBMED, Research Gate e ScienceDirect, tendo sido seleccionada literatura desde Janeiro do ano de 2014 até à atualidade, com base no cruzamento dos seguintes termos: *major depressive disorder, major depressive disorder in remission/euthimic major depressive disorder, cognition/cognitive function/ cognitive deficits, executive function, memory, physiopathology, neurobiology/neurobiologic substrate, new therapeutic options/novel treatments*. As publicações relevantes foram colecionadas e a sua bibliografia analisada, com o intuito de seleccionar outras referências originais que cumprissem os mesmos critérios.

Obteve-se um total de 26 artigos, cujos sumários foram, posteriormente, analisados manualmente por um investigador, com o objectivo de eliminar estudos com *outcomes* primários divergentes do pretendido. Foi excluído 1 artigo por não enquadrar os défices cognitivos na doença psiquiátrica.

As restantes 25 publicações foram novamente revistas na íntegra para identificar, ensaios clínicos (RCTs), meta-análises ou revisões sistemáticas que incidissem sobre a presença de défices cognitivos na PDM em remissão, os seus substractos neurobiológicos e/ou terapêutica dirigida a esses défices.

Em relação à subtemática dos substratos neurobiológicos, foram incluídas publicações, incluindo, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos experimentais ou de evidência imagiológica funcional, que apresentassem hipóteses explicativas para a presença de défices cognitivos na PDM.

As publicações foram seleccionadas se incluíssem os seguintes critérios de inclusão: 1) indivíduos com diagnóstico de PDM estabelecido com base nos critérios do DSM-IV ou 5 ou ICD-9 ou 10; 2) indivíduos de idade adulta (>18 anos); 3) doença em remissão avaliada clinicamente através das escalas de HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) (<8) ou MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) (<12); 4) medição objectiva da função cognitiva

(ex.: através de testes neuropsicológicos). Para a inclusão de revisões sistemáticas narrativas aplicou-se o critério da relevância, independentemente da presença dos critérios supracitados.

No que diz respeito à terapêutica, foram incluídos artigos dirigidos ao estudo do uso de novas abordagens na redução das alterações cognitivas na PDM que a) apresentassem um grupo de controlo de indivíduos sem doença psiquiátrica ou demência documentada; b) estudos com uma amostra de $n > 10$ indivíduos ou c) que correspondessem a revisões sistemáticas ou meta-análises acerca das novidades terapêuticas dirigidas à disfunção cognitiva na PDM.

Foram excluídas publicações referentes a perturbação disfórica; com indivíduos com outro tipo de doença orgânica passível de causar alterações cognitivas (ex.: demência) ou a tomar medicação passível de interferir na actividade cognitiva e que não preenchessem os critérios de inclusão acima definidos. Na presença de sobreposição das populações em estudo, foi mantida a publicação mais recente.

No final 19 artigos corresponderam a estes critérios. Procedeu-se à remoção de duplicados e artigos cujo conteúdo fosse sobreponível, prevalecendo o mais recente, sendo que a amostra final consistiu em 18 artigos, incluindo 1 meta-análise, 9 revisões sistemáticas e 8 estudos experimentais (Figura 7).

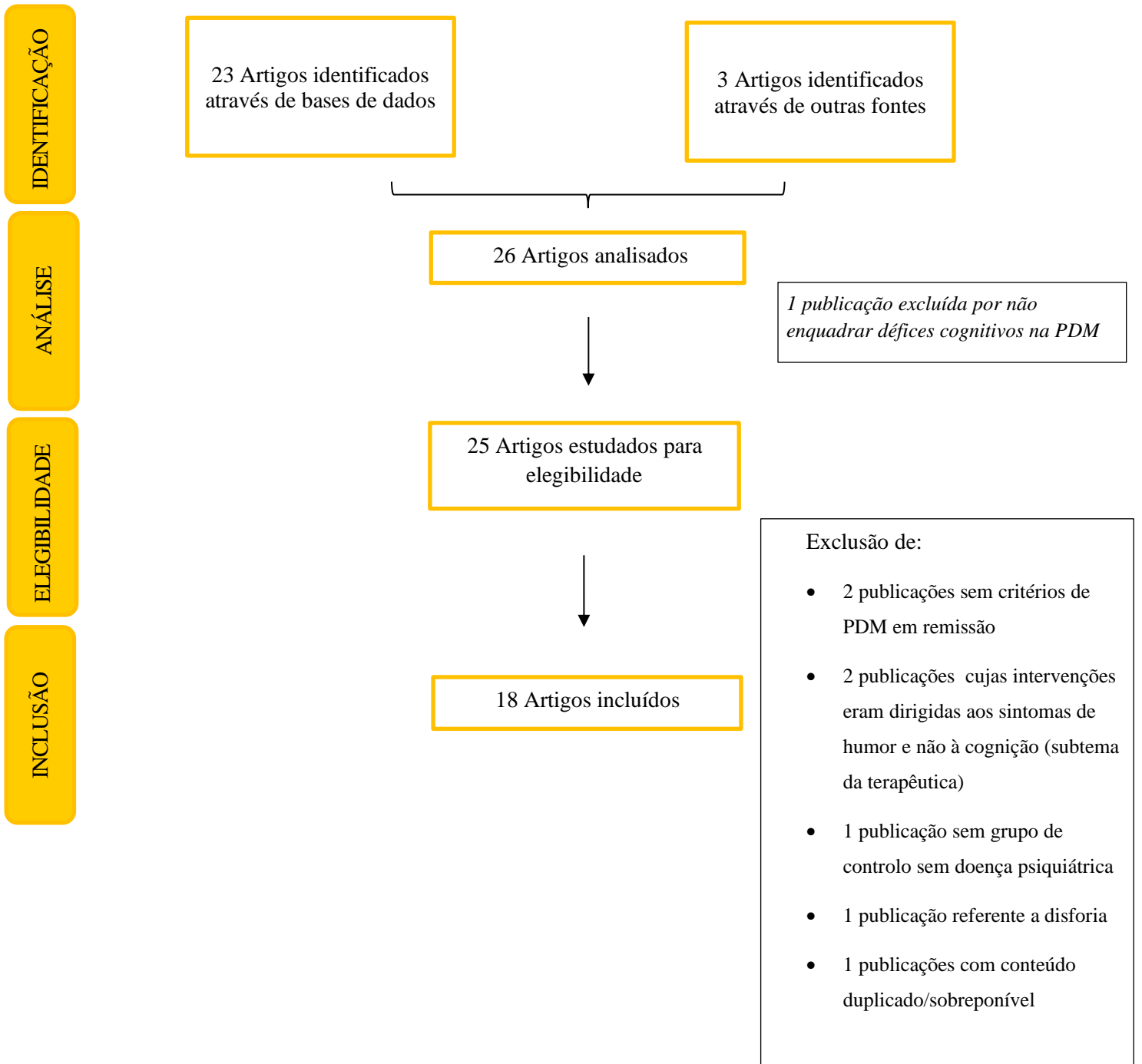


Figura 7: Métodos, versão esquematizada

Défices Cognitivos na PDM

Como já foi referido, a PDM é uma doença que além dos clássicos sintomas afectivos e vegetativos, afeta a cognição em vários domínios, incluindo atenção, memória, funções executivas e velocidade de processamento de informação. E, embora exista a concepção de que os sintomas cognitivos fazem parte do fenótipo da PDM, recentemente, Rock & Poisier demonstram que estes podem persistir no estado eutímico (PDMr).⁴

Estes défices podem vir a interferir com o potencial benefício da psicoterapia, pelo que perceber o substracto neurobiológico destas alterações cognitivas se torna imperativo, no sentido de otimizar o tratamento da PDM e o impacto funcional da doença.

Neste sentido, e em concordância com os conceitos anteriormente expostos, os sistemas cognitivos mais relevantes e melhor estudados na PDM são os domínios da atenção e função executiva e, em menor escala, da memória.⁴

Para além dos circuitos atencionais já abordados, existe outro componente que modula os processos cognitivos denominado de *default mode network*. Este circuito está intrinsecamente activado em repouso e inactivado em tarefas que implicam atenção direccionada (denominado para efeitos de simplificação de nómima de *working memory network*).

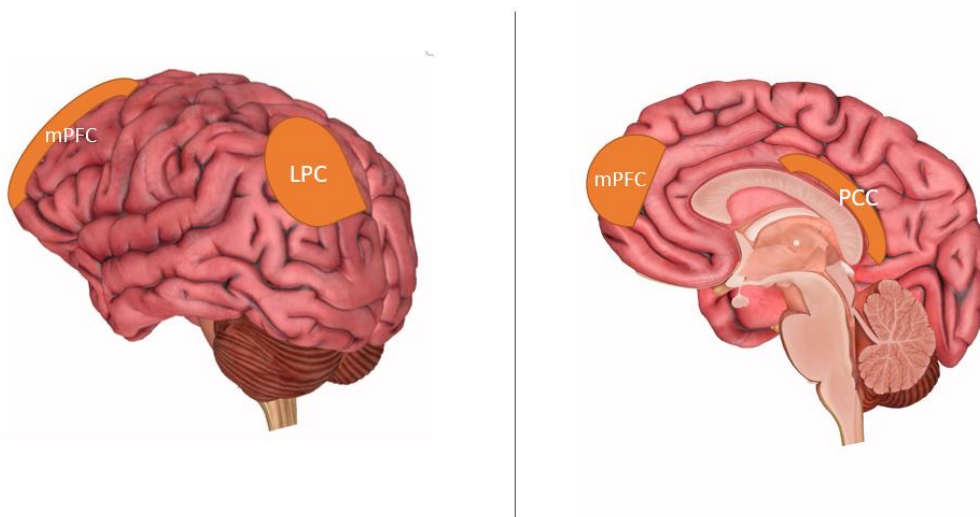


Figura 8: Regiões da *Default mode network*. mPFC – córtex pré-frontal medial; LPC – córtex parietal lateral; PCC – córtex cingular posterior
Adaptada de *Reduced default mode network suppression during a working memory task in remitted major depression (2015)*

Na sequência de estudos neuroimagiológicos, Bartova et Al. (2014)²² verificaram que, ao avaliar activação e “*functional connectivity*” em adultos com PDMr, estes mostravam menor inativação da DMN, sobretudo ao nível do CPF, quando comparados com um grupo de controlo saudável. Assim sendo, puseram a hipótese de que, na PDMr, exista supressão ineficaz da DMN em tarefas que carecem de atenção direccionada. Esta disfunção facilitaria a intrusão de “funções independentes do objectivo” (*goal irrelevant functions*) como pensamento auto-referenciado,

ruminação e pensamento introspectivo, fazendo-se aqui um paralelismo com os circuitos mencionados anteriormente. Este trabalho sugere que exista uma disfunção no CPF na PDMr (cuja etiologia ainda carece de explicação) e que esta disfunção preconize um aumento da actividade neuronal nesta região que parece interferir com o processo de inibição recíproca entre a DMN e WMN, culminando na tal intrusão de funções independentes do objectivo.²² Há, assim um défice nas *goal oriented functions* que se traduz em “dificuldades cognitivas” (sobretudo para imagens com valências negativas) e dando aso à intrusão de *schemas* inconscientes e ao tal viés no processamento de informação. Aqui se vê a interdependência entre os défices e erros cognitivos e o porquê de ser tão difícil clarificar a diferença entre os conceitos.²³

Relativamente ao domínio da memória, parece haver particular interesse na memória de trabalho por esta incluir processos de manutenção e manipulação de informação em resposta ao ambiente. Mingfan et al. (2017)²⁴ sugerem que na PDMr existe menor capacidade de “expulsar” informação irrelevante negativa, levando a dificuldade na manutenção da atenção na tarefa actual, e, ainda, em reorganizar e actualizar a informação necessária para completá-la, sendo possível observar latência nas respostas. Esta conclusão é baseada na aplicação de tarefas de manipulação de memória de trabalho visual a indivíduos com PDMr e um grupo de controlo saudável, tendo-se verificado um aumento de amplitude nas ondas P3b (permite extrapolar a dificuldade de uma tarefa pelo tempo de latência da onda) e SW (normalmente indicativa de lesão cerebral (ex: neurodegeneração) no EEG no primeiro grupo.

Estas novas descobertas implicam uma mudança do paradigma cognitivo clássico da depressão. Contrariamente ao que se pensava - que as alterações cognitivas na PDM derivavam somente de uma disfunção na cognição quente e da existência de expectativas negativas *top-down* - estes resultados apontam para que exista uma afecção primária da atenção. Esta alteração levará ao processamento alterado de estímulos emocionais e formação de percepções negativas do ambiente externo e, portanto, à existência de erros cognitivos (padrões de pensamento negativos - *negative schemata* - (ex: pensamentos auto-depreciativos)) que influenciam a cognição fria e, portanto a capacidade de tomar decisões racionais, que corresponde aos défices cognitivos descritos na literatura. Estes dois fenómenos autoalimentam-se num ciclo vicioso até que o processo se torna independente dos sintomas depressivos, pelo que se põe a hipótese de que esta seja a razão subjacente à manutenção dos défices cognitivos na PDM em remissão, mesmo após terapêutica antidepressiva optimizada. Esta visão é suportada por estudos de neuroimagem que revelaram alta actividade do córtex pré-frontal em testes de memória de trabalho após medicação com ISRSs, indicativa de maior “*esforço cognitivo*”.

Mas o que está na base da disfunção monoaminérgica que se pensa ser responsável pelos défices cognitivos na PDM e PDMr? A. Carvalho et al.(2014)²⁵ descreveram a PDM como uma doença neuroprogressiva, partindo do pressuposto que existem episódios neurotóxicos que culminam na diminuição de volume hipocampal, pré-frontal, órbito-frontal, e subcortical e que contribuem para a disfunção monoaminérgica supracitada. Esta neurotoxicidade tem como principal desencadeante o stress²⁶. A exposição crónica a corticóides endógenos derivada de eventos de stress repetidos, associada a factores genéticos, epigenéticos, ambientais (ex: trauma precoce) e personalidade prévia faz com que haja activação recorrente do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e, conseqüentemente, hipersecreção de cortisol. Esta irá, por sua vez, preconizar uma hiperactivação de recetores neuronais NMDA no hipocampo e áreas cerebrais relacionadas.²⁵

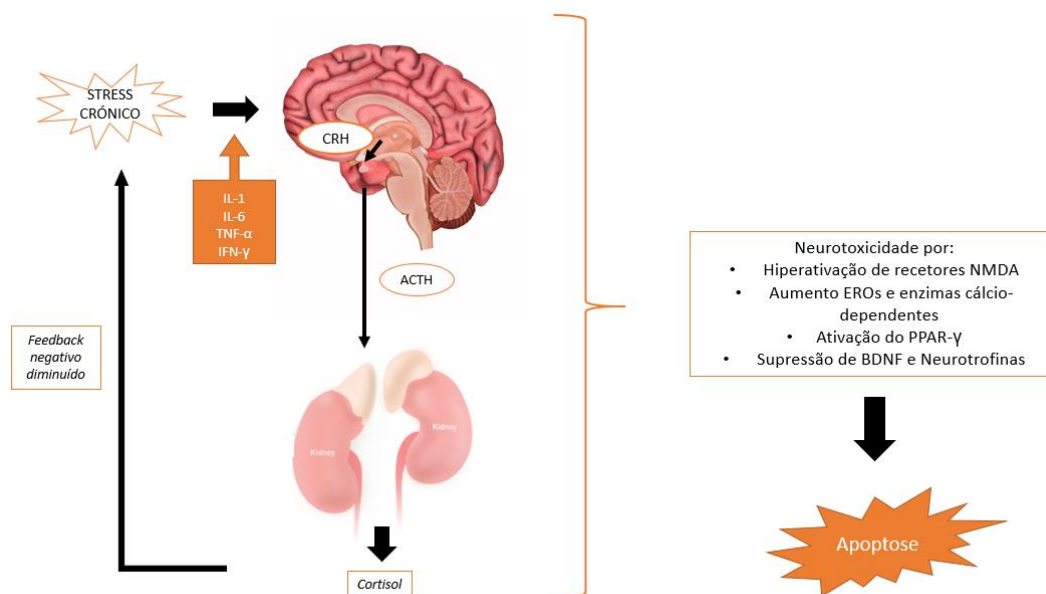


Figura 9: Eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e neurotoxicidade na PDM. CRH – hormona reguladora da corticotrofina; ACTH – adrenocorticotrofina

A activação destes recetores tem acções em vários subsistemas, sistematizados na Figura 6. No seu conjunto, estas alterações vão iniciar processos apoptóticos (e conseqüente perda de volume de substância cinzenta) que estão na base dos défices cognitivos.

Outro componente deste sistema, intimamente ligado ao stress, é a parainflamação.²⁵⁻²⁹ Uma vez que, concomitantemente à libertação de cortisol, vamos ter libertação de citocinas inflamatórias que perpetuam o estado de *stress* celular e induzem a aumento de neurotoxinas, nomeadamente TRYCATs (catabolitos do triptofano).

Ainda associado à parainflamação, a produção de espécies reativas de oxigénio e azoto (ROS e RNS), a partir do metabolismo mitocondrial aumentado, também contribui para o dano nitroxidativo das membranas e a indução do processo apoptótico.²⁵⁻²⁶ Evidentemente, terá que existir diminuição dos agentes anti-oxidantes para que este desequilíbrio se torne patológico. Este desequilíbrio já foi documentado em estudos não só na PDM, mas também na PDMr^{25,26}.

Por último, estes componentes do *stress* e parainflamação levam a uma *down-regulation* de neurotrofinas e BDNF²⁵⁻²⁷ e, conseqüentemente, diminuição da neurogênese, nomeadamente no hipocampo e córtex pré-frontal, contribuindo, também, para os défices cognitivos documentados. Duman et al (2017)²⁶, postularam, ainda, que esta *down-regulation* e alterações metabólicas encefálicas (ex: resistência à insulina) causem um

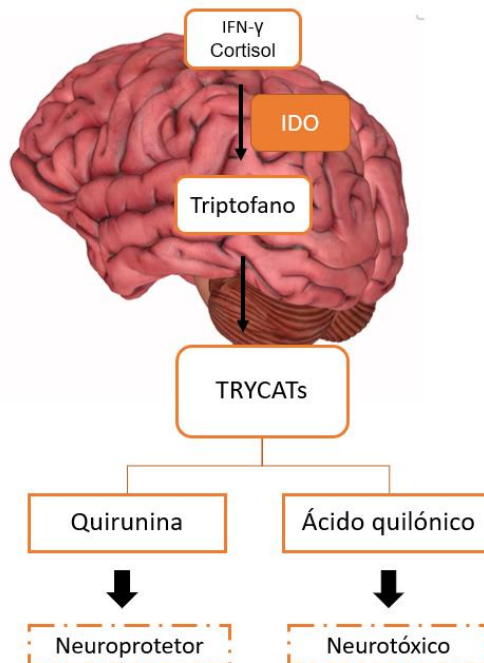


Figura 10: Efeitos da parainflamação nos neurónios e metabolismo do triptofano. IFN-γ – Interferão gama; IDO – indoleamina 2,3-deoxigenase; TRYCATs – catabolitos do triptofano Adaptado de *Hot and Cold Cognition* (2013)

desequilíbrio no balanço mTORC1/REDD1 (inibidor) e seja essa a causa molecular da perda de sinapses documentada em ratinhos e, portanto, o real substracto dos défices cognitivos. Estes efeitos são exacerbados pelo aumento de glicocorticóides e citocinas.

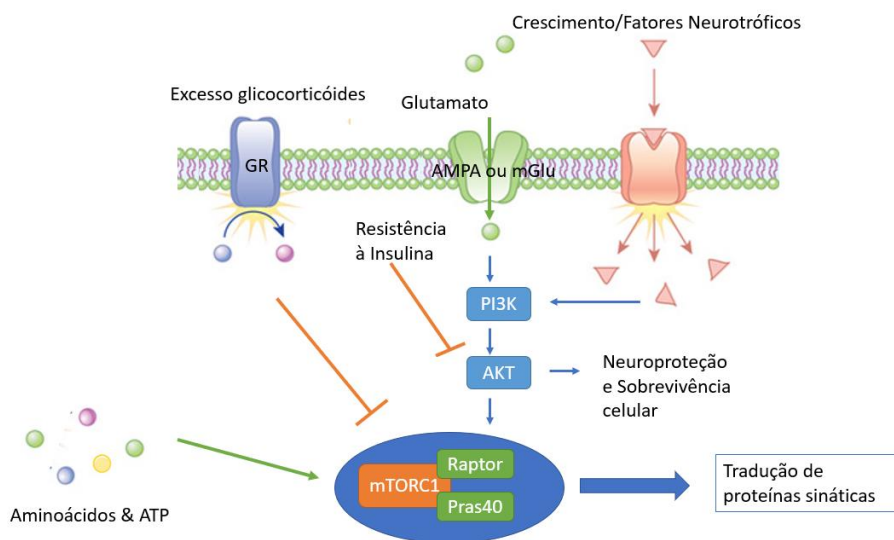


Figura 11: Vias intracelulares que contribuem para perda de sinapses na PDM. Adaptado de *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants* (2016)

Resumindo, os défices cognitivos na PDMr derivam de eventos promotores de *stress* e as suas respectivas conseqüências moleculares e celulares nos sistemas monoaminérgico, colinérgico e glutaminérgico.

Alvos Terapêuticos

Como já foi referido, uma proporção significativa dos indivíduos com PDM não reverte aos níveis de funcionamento pré-mórbido no que refere ao domínio da cognição, mesmo que atinjam os critérios convencionais de remissão (score <7 na escala de HDRS) e mesmo após tratamento *standard* com antidepressivos. Por essa razão, recentemente, o objectivo primário da terapêutica da PDM foi ajustado para obter não só resposta clínica, mas também remissão cognitiva. Dentro deste conceito, é de particular interesse o campo das funções executivas, por englobar funções superiores como resolução de problemas, definição de objectivos e planeamento, e, por isso, ter maior impacto na funcionalidade diária dos indivíduos.³⁰

Numa meta-análise de 9 RCTs (2015)³⁰, Rosenblat et al. concluíram que os efeitos cognitivos dos antidepressivos são geralmente benéficos, nomeadamente, nos domínios da velocidade de processamento, função executiva e memória.³⁰

Nesta linha de pensamento, Bartolato et al. (2016)¹⁹ revêem esta temática e vêm acrescentar que os efeitos benéficos dos antidepressivos na cognição serão em grande parte, mediados pela melhoria dos sintomas de humor. No entanto, a sua magnitude é pequena e o *design* dos estudos não permite diferenciar efeitos indirectos (relacionados com a remissão sintomática) e eventuais efeitos pró-cognitivos directos; nem comparar, com boa significância, fármacos com mecanismos distintos. Outra grande limitação destes estudos é a sobre-representação da população idosa (>65 anos) que limita a sua validade, uma vez que os resultados são negativamente influenciados pelas co-morbilidades associadas à idade. Outra limitação foi a inconsistência no estudo da cognição como *outcome* primário. Independentemente da sua acção pró-cognitiva teórica, a terapêutica antidepressiva parece não ser suficiente para colmatar os défices cognitivos na sua totalidade.

Face a estas descobertas e, não obstante as possíveis propriedades benéficas dos antidepressivos convencionais, importa explorar possíveis novos alvos terapêuticos dada a importância desta temática. Dito isto, e apesar de uma grande variedade de novos compostos com potencial terapêutico cognitivo, ainda não existem muitas opções de tratamento. Alguns destes compostos têm mostrado resultados promissores em estudos pré-clínicos pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuro-protectoras, mas ainda se encontram em fase preliminar de estudo (Tabela 1).^{25,27,28}

Composto	Mecanismo de acção	Estudos	Limitações
Minociclina (antibiótico tetracíclico)	Ação antioxidante, anti-apoptótica e anti-inflamatória através da down-regulation da produção de citocinas inflamatórias, aumento da neurogénese, modulação da transmissão glutaminérgica e diminuição glutatotoxicidade. ³¹⁻⁴⁰	Estudo clínico NRCT com 25 doentes com PDM psicótica mostra eficácia e boa tolerabilidade da minociclina como adjuvante. ⁴¹	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr. O estudo não inclui medições objectivas da cognição.
Anti-inflamatórios	Inativação da via Nf-K β , anticorpos anti-citocinas. ^{42,43}	Meta-análise de 14 RCTs demonstra aumento do efeito numa terapêutica conjunta de antidepressivo + AINE ⁴⁴ , especialmente com celocoxib para PDM. Estudos em modelo animal demonstram provável ação benéfica do celocoxib na aprendizagem e memória. ^{45,46} Estudos clínicos com anticorpos anti-citocinas em doentes com demência com resultados díspares. ^{47,48}	Os estudos realizados até à data não incluem medição da função cognitiva objectiva. Não existem estudos acerca de anticorpos anti-citocinas na PDM. Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
N-Acetilcisteína	Potenciação da glutatona, regulação transmissão monoaminérgica e glutaminérgica, regulação de citocinas inflamatórias, metabolismo mitocondrial e apoptose. ^{49, 50}	Meta-análise* e revisão sistemática de RCTS em doentes psiquiátricos demonstra melhoria dos sintomas de humor e funcionalidade. ⁵¹ RCT em indivíduos com D. Alzheimer mostra aumento da fluência em doentes com demência. ⁵² RCT em doentes com Doença Bipolar sem resultados na cognição. ⁵³	Não foram investigados em nenhum dos estudos* outcomes cognitivos. Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.

Tabela 1: Novos compostos em investigação

Composto	Mecanismo de ação	Estudos	Limitações
N-Acetilcisteína	Potenciação da glutatona, regulação transmissão monoaminérgica e glutaminérgica, regulação de citocinas inflamatórias, metabolismo mitocondrial e apoptose. ^{49, 50}	Meta-análise* e revisão sistemática de RCTS em doentes psiquiátricos demonstra melhoria dos sintomas de humor e funcionalidade. ⁵¹ RCT em indivíduos com D. Alzheimer mostra aumento da fluência em doentes com demência. ⁵² RCT em doentes com Doença Bipolar sem resultados na cognição. ⁵³	Não foram investigados em nenhum dos estudos* outcomes cognitivos. Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
Melatonina	Regulação de citocinas inflamatórias e da via NO sintase e do Ac. araquidônico, diminuição da toxicidade glutaminérgica e antioxidante. ⁵⁴⁻⁵⁷	Evidência de melhoria cognitiva e de humor ⁵⁸ em modelo animal. RCT mostra superioridade da melatonina + buspirona versus buspirona em monoterapia para o tratamento da disfunção cognitiva na PDM. ⁵⁹ RCT em indivíduos com D. Alzheimer mostrou benefício na cognição de terapêutica adjuvante com melatonina. ⁶⁰	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
Eritropoietina	Estimulador endógeno do BDNF, regulador de citocinas inflamatória, estimulador da neurogenese no hipocampo e antioxidante. ⁶¹⁻⁶⁵	Estudo clínico demonstra melhoria cognitiva no domínio da memória independente dos sintomas de humor, assim como aumento do volume hipocampo ⁶⁶ e, mais recentemente, melhoria da velocidade de processamento cognitivo na PDM. ⁶⁷ RCT em indivíduos com PDM resistente ao tratamento mostra melhoria na memória e aprendizagem. ⁶⁸ RCT em indivíduos com PDM ou Perturbação bipolar em remissão parcial mostrou melhoria cognitiva (memória) e reversão da perda de massa cerebral independente dos sintomas de humor vs. Placebo. ⁶⁹	Necessitam de reprodução em larga escala. Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.

Tabela 1: Novos compostos em investigação

Composto	Mecanismo de acção	Estudos	Limitações
Curcuminho	Inibição da IDO, regulação da transmissão monoaminérgica e estimulação de neurotrofinas, regulação de citocinas inflamatórias por down-regulation de da via do NF- κ B, antioxidante e estimulador da neurogénese. ⁷⁰⁻⁷⁵	Meta-análise corrobora a hipótese de que o curcuminho como adjuvante melhora os sintomas de humor ⁷⁶ e mais tarde num RCT. ⁷⁷ Evidência de melhoria cognitiva no domínio da memória em modelos animais ^{78,79} e em indivíduos saudáveis. ⁸⁰ Estudo em ratinhos mostra modulação positiva da neuroplasticidade. ⁸¹	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
S-Adenosilmetionina	Dador de grupos metil na formação de neurotransmissores. Regulação da síntese de neurotrofinas e de glutatona (como precursor). ⁸²	RCT suporta a eficácia deste composto como adjuvante na PDM resistente à terapêutica ⁸² e eventualmente na disfunção cognitiva. ⁸³	A medição da cognição não constituiu um outcome primário. Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
Monohidrato de creatina	Precursor da fosfocreatina, antioxidante. ²⁵	RCT mostra melhoria da cognição em indivíduos saudáveis após 24h de privação de sono. ⁸⁴	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
Lítio	Diminuição da perda de volume hipocampal através de mecanismo desconhecido, antioxidante, anti-apoptótico e modulador da neuroplasticidade. ²⁵	RCTs demonstram possível efeito protetor contra demência. ⁸⁵ Meta-análise indica possível proteção contra diminuição do volume hipocampal na Perturbação Bipolar. ⁸⁶	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.

Tabela 1: Novos compostos em investigação

Composto	Mecanismo de ação	Estudos	Limitações
Acetil-L-Carnitina	Elemento envolvido no metabolismo lipídico e glicídico e que medeia a resistência à insulina. ²⁹	RCT mostra superioridade em relação ao placebo na terapêutica da disfunção cognitiva ligeira ,no contexto de demência. ⁸⁷	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
Ácido α -lipoico	Cofator dos complexos desidrogenase que regula o metabolismo celular, antioxidante e anti-inflamatório. ⁸⁸	Estudo pré-clínico documenta possível ação pró-cognitiva na D. Alzheimer. ⁸⁹	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
Coenzima Q10	Composto presente em todas as células e é modulador redox, estabilizador de membrana e um cofator da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial. ⁹⁰ Supressão via $\text{NF-}\kappa\text{B}$ e JAK/STAT pró-inflamatórios. ⁹¹	Estudos em modelo animal reportam efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas (demências). ^{92,93}	Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.

Tabela 1: Novos compostos em investigação

Mecanismo de acção		Estudos	Limitações
Composto			
Dimesilato de Lisdexanfetamina	Pró-fármaco derivado da D- anfetamina. ²⁹	RCT em indivíduos com PDMr demonstra benefício na área da função executiva de adição deste composto a terapêutica com ISRSs vs.placebo. ⁹⁴	Apenas foi feita medição subjectiva da cognição. Incerteza se se trata de efeito directo ou indirecto, secundário à melhoria dos sintomas cognitivos
Anti-diabéticos orais	Modulação da plasticidade sináptica, aumento da neurogénesis e efeitos anti-apoptóticos no hipocampo e modulação da transmissão monoaminérgica através de regulação da homeostase da insulina: glicose. ⁹⁵	RCT e várias RS a favor do potencial pró-cognitivo em doenças neuropsiquiátricas, nomeadamente demências. ⁹⁶⁻⁹⁹ RS acerca do potencial pró-cognitivo da metformina não mostra resultados promissores, mas não exclui a possibilidade. ¹⁰⁰ Possível efeito negativo na cognição por acumulação de proteína Tau.	Possível viés devido a inclusão de estudos com indivíduos com antecedentes de co-morbidades metabólicas. Nos estudos em que esta não existe, apenas foram avaliados efeitos nos sintomas de humor e não na cognição. Sem estudos dirigidos a indivíduos com PDMr.
Modafinil	Neuroestimulante modulador da transmissão noradrenérgica e dopaminérgica no CPF; e glutaminérgica no hipocampo. ¹⁰⁸	RS em indivíduos saudáveis mostra resultados promissores. ¹⁰⁷ RCT em indivíduos com PDMr mostrou resultados positivos no domínio da memória após administração de modafinil. ¹⁰⁸	

Tabela 1: Novos compostos em investigação

Composto Mecanismo de acção

Estudos

Limitações

Ómega –3
PUFAs Anti-inflamatório e
antioxidante.^{25,27}

Estudos pré-clínicos apoiam dieta rica em ómega-3 PUFAs
atenua disfunção cognitiva em ratinhos.^{101,102}

No geral, informação discrepante e inconclusiva entre estudos.

RCT em indivíduos saudáveis mostra melhoria na
cognição vs. Placebo.¹⁰³

RCT em indivíduos com PDM sem diferenças
significativas entre intervenções.¹⁰⁴

RCT em indivíduos com PDMr relativo ao papel dos
ómega-3 PUFAs na modulação do processamento
emocional de informação não mostra resultados positivos
na cognição.¹⁰⁵

RCT em indivíduos com PDMr correlaciona positivamente
a concentração de ómega-3 PUFAs com a performance
neurocognitiva.¹⁰⁶

Tabela 1: Novos compostos em investigação

À parte dos novos compostos em investigação supracitados, que ainda estão longe do seu possível uso clínico, foi proposta por Pehrson et al. (2014)¹⁰⁹ uma nova estratégia para colmatar os défices cognitivos através da modulação serotoninérgica da transmissão glutaminérgica. O sistema glutaminérgico (NMDAr, AMPAr, mGlu5) é o sistema excitatório predominante do encéfalo e que é essencial à cognição. Para além disto, pensa-se também que múltiplos receptores serotoninérgicos modulem a transmissão glutaminérgica, pelo que ajustes na terapêutica antidepressiva podem ajudar a colmatar esta falha no *target* terapêutico referente à cognição. A limitação major desta estratégia é o equilíbrio na modulação do glutamato que, em excesso, é neurotóxico e pode até piorar a função cognitiva. Nesta sequência, tem sido estudada a vortioxetina como aplicação prática desta estratégia. Este fármaco é um antidepressivo multimodal antagonista dos receptores 5-HT₃ e 7 e 5HT_{1D}, agonista parcial do receptor 5HT_{1B} e agonista total do receptor 5HT_{1A}. Este mecanismo de acção permite a tal modulação da transmissão glutaminérgica e, assim, diminuir a disfunção cognitiva. Também derivado deste mecanismo, a vortioxetina pode influenciar a aprendizagem e memória através da modulação positiva da plasticidade sináptica hipocampal, como demonstrado em estudos pré-clínicos.¹⁰⁹

Numa meta-análise de 2016¹¹⁰, McIntyre et al. mostrou que a vortioxetina apresentou os melhores resultados pró-cognitivos, de entre os fármacos estudados, sobretudo na faixa etária abaixo dos 65 anos. As limitações desta meta-análise foram essencialmente a grande heterogeneidade de tipo de estudos, de classes farmacológicas e alguns fármacos não terem sido avaliados para todos os domínios da cognição.

Num RCT de 2012¹¹¹, em 2014¹¹² e, mais tarde em 2015¹¹³, foi documentada eficácia e boa tolerância deste fármaco para o tratamento da disfunção cognitiva na PDM, quer em medições objectivas quer em medições subjectivas, embora nem sempre como *outcome* primário. Importa referir que também não existem estudos deste composto dirigidos à PDMr.

Limitações

Importa referir que muitos dos estudos apresentam resultados meramente preliminares, sendo necessária esclarecer esta eficácia em estudos com modelos mais robustos, como RCTs bem desenhados, com amostras significativas e em que a intervenção na função cognitiva na PDMr seja um *outcome* primário.

Para além disto, a ausência de um consenso referente à forma de medição da função cognitiva torna difícil a interpretação global da informação obtida nos estudos. A maioria das publicações em que se baseia esta revisão apenas consideram a medição objectiva da cognição, mas não têm em conta a impressão subjectiva da mesma (também designada de metacognição) de cada indivíduo. Mais ainda, a grande diversidade de ferramentas de *screening* e testes neuropsicológicos também pode dificultar a comparação analítica entre estudos. É, também, pertinente mencionar que alguns dos estudos não apresentam tempo de seguimento suficiente para avaliar os efeitos na vida quotidiana. Por último, escassos são os estudos que utilizaram metodologia estatística que permita distinguir efeitos pró-cognitivos directos *versus* efeitos indirectos secundários à melhoria clínica sintomática.

Outra limitação encontrada é a heterogeneidade demográfica (idade, nível educacional, etc...) e clínica (nº de episódios, idade de *onset*, resposta à terapêutica) entre estudos. Um último factor importante, que nem sempre é tido em conta, é o nível de funcionamento pré-mórbido que pode dificultar a detecção de défices em indivíduos com capacidade cognitiva acima do normal.

Conclusão

Desde a última revisão, percebeu-se que o principal mediador dos défices cognitivos neste contexto é a inflamação associada ao *stress* crónico e respectiva neurotoxicidade. O achado mais interessante será talvez o carácter de auto-perpetuação dos défices, afectando não só os aspectos emocionais da cognição (cognição quente), mas também a cognição fria. Relativamente às novas opções terapêuticas, apresentam-se apenas resultados inconclusivos, embora, ainda em fases preliminares.

Esta revisão apresentou como limitações principais a vastidão do tema que, aliada ao facto de que os estudos publicados até à actualidade serem bastante específicos no seu objectivo, dificultou a pesquisa de informação pertinente e a extrapolação de conclusões generalizáveis a todos os indivíduos com PDMr. Infere-se aqui a necessidade de realizar estudos com critérios mais abrangentes, tendo em conta a heterogenidade dos indivíduos com PDMr. E, acima de tudo, de idealizar estudos em que a avaliação da função cognitiva seja um *outcome* primário.

No futuro, seria interessante associar investigação acerca das aplicações terapêuticas dos novos compostos com neuroimagem, de modo a melhor caracterizar as possíveis alterações positivas na cognição. Mais ainda, poder-se-ia comparar os efeitos cognitivos dos compostos vs. dos antidepressivos.

Esta revisão apresenta uma visão abrangente dos vários tipos de terapêutica alternativa em investigação permitindo perceber quais os compostos com resultados mais promissores. Este trabalho serve de ponto de situação, de forma que, ao aumentarmos o conhecimento acerca dos substractos neurobiológicos subjacentes aos défices cognitivos na PDMr, se faça uma investigação futura mais dirigida de opções terapêuticas com propriedades anti-inflamatórias ou semelhantes na promoção da remissão completa da PDM, com o intuito de repôr o funcionamento quotidiano dos indivíduos com PDMr.

Agradecimentos

Deixo um agradecimento formal ao Professor Doutor Frederico Simões do Couto pela sua ajuda e orientação no desenvolvimento deste trabalho.

Um agradecimento especial à minha colega Andreia Filipa Cavaco Afonso pela ajuda na revisão final deste trabalho.

Referências

1. WHO, Depression and other common mental disorders- Global Health Estimates, 2017
2. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. 2013, Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 30 (6): 515-527
3. Evans VC, Iverson GL, Yatham LN, Lam RW. 2014 The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 75(12): 1359-1370
4. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. 2014 Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44 (10): 2029-2040
5. Disner, S. et al. 2011 Neural mechanisms of the cognitive model of depression, *Nat Rev Neurosci*. 12 (8): 467-477
6. Posner, MI and Petersen, SE 1990 The attention system of the human brain, *Annu Rev Neurosci* 13: 25-42
7. Raz, Amir, 2004 Anatomy of Attentional Networks, *Anat Rec B New Anat* 281 (1): 21-36
8. Steven E. Petersen and Michael I., 2012 The Attention System of the Human Brain: 20 Years After Posner, *Annu Rev Neurosci* 35: 73-89
9. Aston-Jones & Cohen, 2005 An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance, *Annu Rev Neurosci* 28: 403-450
10. Machado, A. 2000 *Neuroanatomia Fundamental 2ª Edição*, Cap. 20, 195-200
11. Corbetta, M., Shulmann, GL. 2002 Control of goal-oriented and stimulus-driven attention in the brain, *Nat Rev Neurosci*. 3(3):201-15
12. Simone Vossel, Joy J. Geng and Gereon R. Fink, 2014 Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles, *Neuroscientist*. 20 (2): 150-159
13. Myhrer, T 2003 Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioural test *Brain Res Brain Res Rev*. 41(2-3):268-87
14. Dheeraj S. Roy, Takashi Kitamura, Teruhiro Okuyama, Sachie K. Ogawa, Chen Sun, Yuichi Obata, Atsushi Yoshiki, and Susumu Tonegawa, 2017 Distinct neural circuits for the formation and retrieval of episodic memories, *Cell* 170 (5): 1000-1012
15. Lopes da Silva, FH et al. 1978 Physiology of the hippocampus and related structures *Annu Rev Physiol* 40: 185-216
16. Roiser & Sahakian, 2013 Hot and cold cognition in depression, *CNS Spectr* 18 (3): 138-149
17. Nejad et al., 2013 Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression, *Front Hum Neurosci* 10 (7): 666
18. Price, Joseph & Drevets, 2010 Wayne, Neurocircuitry of mood disorders, *Neuropsychopharmacology Rev* 35 (1): 192-216
19. Bortolato, B. et. Al., 2016 Cognitive remission: a novel objective for treatment of Major Depression, *BMC Med* 14:9
20. Hasselbalch, B. et al. 2010 Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review, *J Affect Disord* 134 (1-3): 20-31
21. Trivedi & Greer, 2014 Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment, *J Affect Disord* 152-154: 19-27

22. Bartova et al 2015 Reduced default mode network suppression during a working memory task in remitted major depression, *J Psychiatr Res* 64: 9-18
23. Belzung, C. et al. 2015 Depression: from psychopathology to pathophysiology, *Curr Opin Neurobiol* 30:24-30
24. Mingfan Liu et. Al. 2017 Deficient manipulation of working memory in remitted depressed individuals: behavioral and electrophysiological evidence, *Clinical Neurophysiology* 128 (7): 1206-1213
25. Carvalho, A., 2014 Cognitive dysfunction in depression- pathophysiology and novel targets, *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13 (10): 1819-1835
26. Duman, RS. Et al. 2016 *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants*, *Nat Med*. 22(3):238-49
27. Duma net al. 2014 Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections, *Dialogues Clin Neurosci* 16 (1): 11-27
28. Misiak et al 2017 Cytokine alterations and cognitive impairment in major depressive disorder: From putative mechanisms to novel treatment targets *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 80:177-188
29. Réus, GZ et al. 2015 Kynurine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: evidence from animal and human studies, *J Psychiatr Res* 68:316-28
30. Rosenblat, J., et. Al., 2015 The cognitive effects of antidepressants in Major Depressive Disorder: a systematic review and meta-analysis of RCTs, *Int J Neuropsychopharmacol* 19(2): pii: pyv082
31. Tai et al 2013 Minocycline modulates cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibiting I κ B kinase α/β phosphorylation, *Transl Res* 161 (2): 99-109
32. McKim et al 2016 Neuroinflammatory Dynamics Underlie Memory Impairments after Repeated Social Defeat, *J Neurosci* 36 (9): 2590-2604
33. Lee et al 2004 Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation, *Science* 304 (5672): 839-843
34. Kraus et al. 2005 Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity, *J Neurochem* 94 (3): 819-827
35. Gonzalez et al 2007 Neuroprotectant minocycline depresses glutamatergic neurotransmission and Ca²⁺ signalling in hippocampal neurons, *Eur J Neurosci* 26 (9): 2481-2495
36. Dean OM et al 2012 Minocycline: therapeutic potential in psychiatry, *CNS Drugs* 26 (5): 391-401
37. Marimoto N et al, 2005 Minocycline inhibits oxidative stress and decreases in vitro and in vivo ischemic neuronal damage, *Brain Res* 1044 (1): 8-15
38. Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, et al. 2012 Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res*; 235(2): 302-17
39. Baptiste DC, Hartwick AT, Jollimore CA, Baldrige WH, Seigel GM, Kelly ME. 2004 An investigation of the neuroprotective effects of tetracycline derivatives in experimental models of retinal cell death. *Mol Pharmacol*. 66(5):1113-1122
40. Araki, T., Horiguchi, J., 2012. Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 37, 222-226

41. Miyaoka et al., 2012 Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 37 (2): 222-226
42. Wang YP et al., 2011 Aspirin-triggered lipoxin A4 attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses by inhibiting activation of NF- κ B and MAPKs in BV-2 microglial cells, *J Neuroinflammation* 8:95
43. Kim SW, Jeong JY, Kim HJ, et al. 2010 Combination treatment with ethyl pyruvate and aspirin enhances neuroprotection in the postischemic brain. *Neurotox Res*; 17(1): 39-49.
44. Kohler O et al., 2014 Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *JAMA Psychiatry* 71 (12): 1381-1391
45. Borre Y et al., 2012 Celecoxib delays cognitive decline in an animal model of neurodegeneration, *Behav Brain Res* 234 (2): 285-291
46. Syed H et al., 2015 Cyclooxygenase I and II inhibitors distinctly enhance hippocampal- and cortex-dependent cognitive functions in mice, *Mol Med Rep* 12 (5): 7649-7656
47. Tobinick E., 2012 Deciphering the physiology underlying the rapid clinical effects of perispinal etanercept in Alzheimer's disease, *Curr Alzheimer Res* 9 (1): 99-109
48. Butchart J et al., 2015 Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial, *Neurology* 84 (21): 2161-2168
49. Samuni Y et al., 2013 The chemistry and biological activities of N-Acetylcysteine, *Biochem Biophys Acta* 1830 (8): 4117-4129
50. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. 2013 The promise of Nacetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci*; 34(3): 167-77
51. Fernandes B. S. et al., 2016 N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis, *J Clin Psychiatry* 77 (4): e457-466
52. Adair J.C. et al., 2001 Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease, *Neurology* 57 (8): 1515-1517
53. Dean OM, Bush AI, Copolov DL, et al. 2012 Effects of N-acetyl cysteine on cognitive function in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*; 66(6): 514-7
54. Mauriz J.L. et al., 2013 A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives, *J Pineal Res* 54 (1): 1-14
55. Galano A. et al., 2011 Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination, *J Pineal Res* 51 (1): 1-16
56. Tocharus C. et al., 2014 Melatonin enhances adult rat hippocampal progenitor cell proliferation via ERK signaling pathway through melatonin receptor, *Neuroscience* 275:314-321
57. Juan WS, Huang SY, Chang CC, et al. Melatonin improves neuroplasticity by upregulating the growth-associated protein-43 (GAP-43) and NMDAR postsynaptic density-95 (PSD-95) proteins in cultured neurons exposed to glutamate excitotoxicity and in rats subjected to transient focal cerebral ischemia even during a longterm recovery period. *J Pineal Res* 2014; [Epub ahead of print]
58. Haridas S. et al., 2013 Melatonin ameliorates chronic mild stress induced behavioral dysfunctions in mice, *Physiol Behav* 119: 201-207
59. Targum S.D. et al., 2015 Changes in cognitive symptoms after a buspirone-melatonin combination treatment for Major Depressive Disorder, *J Psychiatry Res* 68: 392-396

60. Wade AG et al., 2014 Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial, *Clin Interv Aging* 9:947-961
61. Vinberg M. et al., 2015 The effect of recombinant erythropoietin on plasma brain derived neurotrophic factor levels in patients with affective disorders: a randomised controlled study, *PLoS One* 10 (5): e0127629
62. Nairz M. et al., 2012 The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation, *Microbes Infect* 14 (3): 238-246
63. Sargin D, Friedrichs H, El-Kordi A, Ehrenreich H. 2010 Erythropoietin as neuroprotective and neuroregenerative treatment strategy: comprehensive overview of 12 years of preclinical and clinical research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*; 24(4): 573-94
64. Hassouna L. et al., 2016 Revisiting adult neurogenesis and the role of erythropoietin for neuronal and oligodendroglial differentiation in the hippocampus, *Mol Psychiatry* 21 (12): 1752-1767
65. Bailey D.M. et al., 2014 On the antioxidant properties of erythropoietin and its association with the oxidative-nitrosative stress response to hypoxia in humans, *Acta Physiol (Oxf)* 212 (2):175-187
66. Miskowiak KW et al., 2014 Differential effects of erythropoietin on neural and cognitive measures of executive function 3 and 7 days post-administration, *Exp Brain Res* 184 (3): 313-321
67. Ott C.V. et al., 2016 The effect of erythropoietin on cognition in affective disorders - Associations with baseline deficits and change in subjective cognitive complaints, *Eur Neuropsychopharmacol* 26 (8): 1264-1273
68. Miskowak KW et al., 2014 Recombinant Human Erythropoietin for Treating Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial, *Neuropsychopharmacology* 39 (6): 1399-1408
69. Miskowak, KW. et al. 2015 Effects of erythropoietin on hippocampal volume and memory in mood disorders, *Biol Psychiatry*. 15;78(4):270-7
70. Pluta R. et al., 2015 Neurogenesis and neuroprotection in postischemic brain neurodegeneration with Alzheimer phenotype: is there a role for curcumin?, *Folia Neuropathol* 53 (2): 89-99
71. Maes M et al., 2012 New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates–Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors, *Inflampharmacology* 20 (3): 127-50
72. Kaufmann F.N. et al., 2016 Curcumin in depressive disorders: An overview of potential mechanisms, preclinical and clinical findings, *Eur J Pharmacol* 784: 192-198
73. Buhmann C. et al., 2011 Curcumin modulates nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway, *J Biol Chem* 286 (32): 28556-28566
74. Olivera A. et al., 2012 Inhibition of the NF-κB signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties, *Int Immunopharmacol* 12 (2):368-377
75. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. 2012 Multiple antidepressant potential modes of action of curcumin: a review of its antiinflammatory, monoaminergic, antioxidant, immune-modulating and neuroprotective effects. *J Psychopharmacol*; 26(12): 1512-24
76. Al-Karawi D. et al., 2016 The Role of Curcumin Administration in Patients with Major Depressive Disorder: Mini Meta-Analysis of Clinical Trials, *Phytother Res* 30 (2): 175-183
77. Lopresti and Drummond, 2016 Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study, *J Affect Disord* 207: 188-196

78. Belviranlı M. et al., 2013 Curcumin improves spatial memory and decreases oxidative damage in aged female rats, *Biogerontology* 14 (2): 187-196
79. Liu D. et al., 2014 Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress, *Behav Brain Res* 271: 116-121
80. Cox K.H. et al., 2015 Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population, *J Psychopharmacology* 29 (5): 642-651
81. Dong S, Zeng Q, Mitchell ES, et al. 2012 Curcumin enhances neurogenesis and cognition in aged rats: implications for transcriptional interactions related to growth and synaptic plasticity. *PLoS One*; 7(2): e31211
82. Papakostas G.I. et al. 2010 S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial, *Am J Psychiatry* 167 (8): 942-948
83. Levkovitz Y. et al., 2012 Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder, *Eur Psychiatry* 27 (7): 518-521
84. McMorris, T et al., 2006 Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol, *Psychopharmacol (Berl)* 185 (1): 93-103
85. Mauer S. et al., 2014 Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits, *Aust NZ J Psychiatry* 48 (9): 809-818
86. Hajek, T et al., 2012 Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: a meta-analysis, *J Psychiatry Neurosci* 37 (5): 333-343
87. Malaguamera, M et al., 2011 Acetyl-L-carnitine improves cognitive functions in severe hepatic encephalopathy: a randomized and controlled clinical trial, *Metab Brain Dis* 26 (4): 281-289
88. Shinto, L et al., 2014 A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease, *Alzheimers Dis* 38 (1): 111-120
89. Soczynska, JK et al., 2008 Acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid: possible neurotherapeutic agents for mood disorders? *Expert Opin Investig Drugs* 17 (6): 827-843
90. Morris, G et al., 2013 Coenzyme Q10 depletion in medical and neuropsychiatric disorders: potential repercussions and therapeutic implications, *Mol Neurobiol* 48 (3): 883-903
91. Shmelzer, C et al., 2008 Functions of coenzyme Q10 in inflammation and gene expression, *Biofactors* 32 (1-4):179-183
92. Chaturvedi, RK et al., 2008 Mitochondrial approaches for neuroprotection, *Ann NY Acad Sci* 1147: 395-412
93. Sikorska, M et al., 2014 Nanomicellar formulation of coenzyme Q10(Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease, *Neurobiol Aging* 35 (10): 2329-2346
94. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH, et al. 2014 Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol* 39 (6): 1388-1398
95. Spielman, LJ et al., 2014 Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration, *J Neuroimmunol* 273 (1-2): 8-21

96. Shemesh, E et al., 2012 Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review, *J Clin Endocrinol Metab* 97(2): 366-376
97. McIntyre, RS et al., 2012 A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder, *Bipolar Disord* 14 (7): 697-706
98. McIntyre RS et Al., 2007 Thiazolidinediones: novel treatments for cognitive deficits in mood disorders, *Expert Opin Pharmacother* 8 (11): 1615-1628
99. Menendez-Gutierrez, MP et al., 2012 Biology and therapeutic applications of peroxisome proliferator- activated receptors, *Curr Top Med Chem* 12 (6): 548-584
100. Ying, MA et al., 2014 Metformin: repurposing opportunities for cognitive and mood dysfunction, *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13 (10): 1836-1845
101. Song, C et al., 2004 Ethyl-eicosapentaenoic acid ingestion prevents corticosterone-mediated memory impairment induced by central administration of interleukin-1beta in rats, *Mol psychiatry* 9 (6): 630-638
102. Zhang, W et al., 2010 Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Confers Long-Term Neuroprotection Against Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury Through Anti-Inflammatory Actions, *Stroke* 41 (10): 2341-2347
103. Nilsson, A et al., 2012 Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study, *Nutr J* 11: 99
104. Rogers, PJ et al., 2008 No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial, *Br J Nutr* 99 (2): 421-431
105. Antypa, N., et. Al., 2015 Effects of omega-3 fatty acid supplementation on mood and emotional information processing in recovered depressed individuals, *J Psychopharmacol* 26 (5): 738-743
106. Chiu, C.C. et al., 2012 Associations between n-3 PUFA concentrations and cognitive function after recovery from late-life depression, *Am J Clin Nutr* 95 (2): 420-427
107. Battleday, RM et al., 2015 Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep deprived subjects: a systematic review, *Eur Neuropsychopharmacology* 25 (11): 1865-1881
108. Kaser et al 2017 Modafinil improves episodic memory and working memory cognition in patients with remitted depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Biol Psychiatry Cogn Neurosci NeuroImaging* 2 (2): 115-122
109. Pehrson AL, Sanchez C. 2014 Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr.* 19(2): 121–133
110. McIntyre et al. 2016 The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with MDD: a meta-analysis of three RCTs, *Int J Neuropsychopharmacol* 24. pii: pyw055
111. Katona, C et Al., 2012 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* 27(4):215-23
112. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. 2014 A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 17(10):1557-67
113. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. 2015 A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol* 40(8):2025-37

