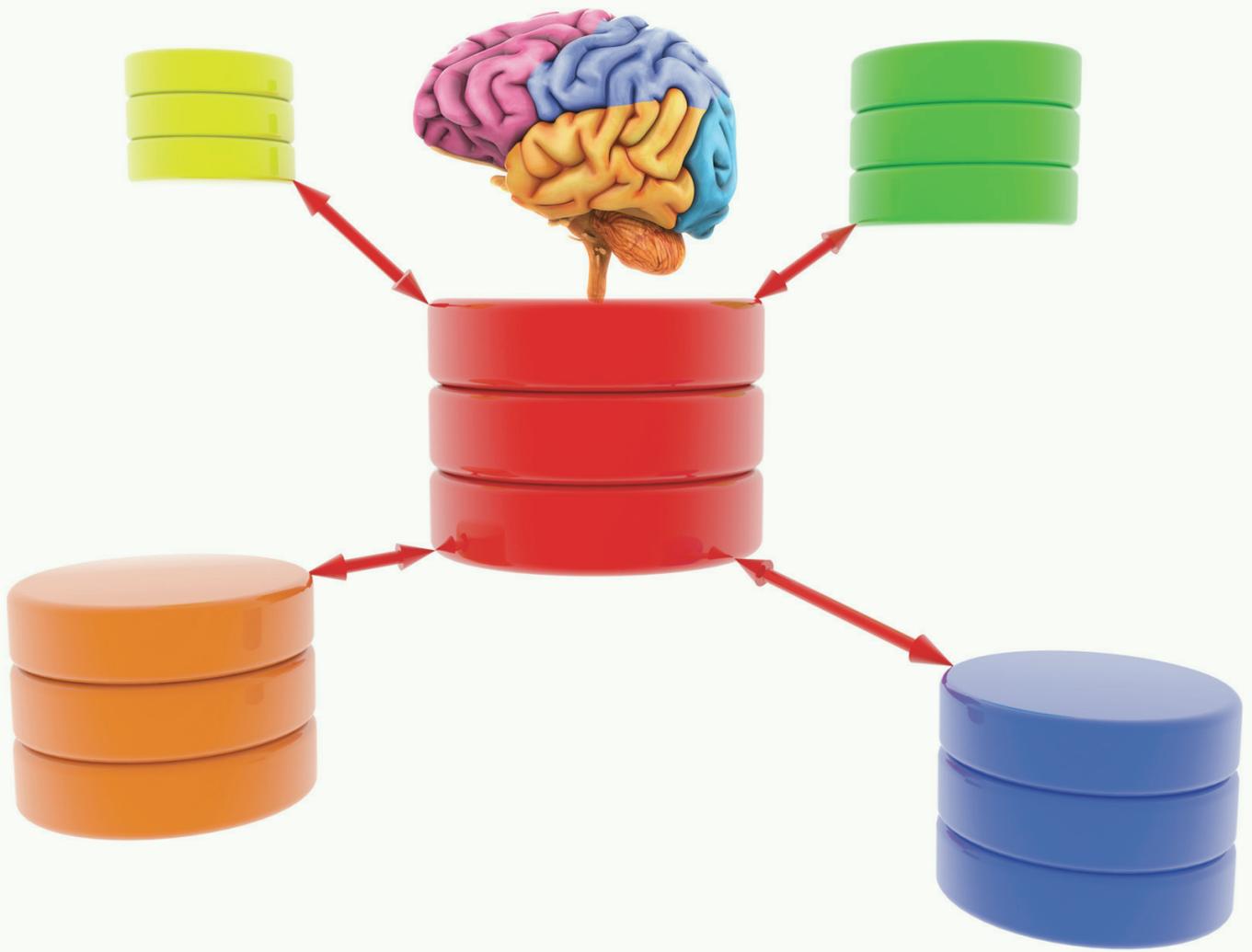


Na nova fronteira? Tratamento por domínios. Disfunção cognitiva no transtorno depressivo maior

Esta atividade educacional é patrocinada por um subsídio educativo independente concedido pela Lundbeck Inc.



www.medscape.org/collection/mdd09

Esta atividade educativa é destinada a um público internacional de profissionais de cuidados de saúde de fora dos EUA, especificamente psiquiatras, médicos de família e neurologistas envolvidos na gestão de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM).

O objetivo desta atividade é aumentar a conscientização sobre os domínios da depressão, as dificuldades funcionais dos pacientes com TDM e disfunção cognitiva e seu impacto econômico.

Após a conclusão desta atividade, os participantes estarão aptos a:

- Discutir a abordagem com base em domínios para tratamento e a sua possibilidade de aplicação na disfunção cognitiva no transtorno depressivo maior (TDM)
- Identificar as necessidades dos pacientes reais para alcançar uma recuperação funcional nos pacientes com TDM e disfunção cognitiva
- Reconhecer o impacto econômico da disfunção cognitiva no TDM

Informações sobre o corpo docente e declarações

A WebMD Global exige que todo indivíduo que tenha controle sobre o teor de uma das suas atividades educativas declare quaisquer relações financeiras relevantes ocorridas nos últimos 12 meses que possam criar um conflito de interesses.

Moderador

Guy M. Goodwin, FMedSci

Professor de Psiquiatria, Departamento de Psiquiatria, Universidade de Oxford, Oxford, Reino Unido

Declaração: **Guy M. Goodwin, FMedSci**, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Teva Neuroscience, Inc.

Atuou como palestrante ou integrante do painel de palestrantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Lundbeck, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: SERVIER

Possui ações, opções de ações, ou títulos de: P1vital

Integrantes do painel

Madhukar H. Trivedi, MD

Emérito Professor de Saúde Mental Betty Jo Hay; Professor de Psiquiatria; Chefe do Setor de Transtornos do Humor, Universidade do Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, EUA

Declaração: **Madhukar H. Trivedi, MD**, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: Abbott Laboratories; Abdi Ibrahim, Alkermes, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; AXON; Bristol-Myers Squibb Company; Cephalon, Inc.; Cerecor Inc.; Concert Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; Evotec Ltd.; Fabre-Kramer Pharmaceuticals, Inc.; Forest Laboratories, Inc.; GlaxoSmithKline; Janssen Global Services LLC; Janssen Pharmaceuticals, Inc.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Libby Laboratories, Inc.; Lundbeck, Inc.; Mead Johnson & Company; MedAvante; Medtronic, Inc.; Merck & Co., Inc.; Mitsubishi Pharma America, Inc.; Naurex Inc.; Neuronetics; Organon Pharmaceuticals USA Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Pamlab, L.L.C.; Parke Davis; Pfizer Inc.; PGxHealth; Phoenix Marketing Solutions; PureTech Ventures Rexahn Pharmaceuticals; Ridge Diagnostics; Roche; Sepracor Inc.; Shire; Sierra Pharmaceuticals Ltd.; SK Biopharmaceuticals Co., Ltd.; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; Tal Medical; Targacept, Inc.; Transcept Pharmaceuticals, Inc.; VantagePoint; VIVUS Inc.; Wyeth Pharmaceuticals Inc.

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); Corcept Therapeutics Inc.; Cyberonics, Inc.; EPIX Pharmaceuticals, Inc.; National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression; National Institute of Mental Health; National Institute on Drug Abuse; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pharmacia; Solvay Pharmaceuticals, Inc.

Eduard Vieta, MD, PhD

Chefe do Departamento de Psiquiatria e Psicologia, Clínica Hospitalar da Universidade de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Espanha

Declaração: **Eduard Vieta, MD, PhD**, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: Almirall Hermal GmbH; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Daiippon Sumitomo Pharma America; Eli Lilly and Company; Esteve; Ferrer; Forest Laboratories, Inc.; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals, Inc.; Jazz Pharmaceuticals, Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Pfizer Inc.; Pierre Fabre; Richter Pharma AG; Roche; Sanofi; SERVIER; Shire; Solvay Pharmaceuticals, Inc.; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; UCB Pharma, Inc.

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Almirall Hermal GmbH; Bristol-Myers Squibb Company; GlaxoSmithKline; European 7th Framework Program; Janssen-Cilag; NARSAD; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Pfizer Inc.; Richter Pharma AG; Roche; Sanofi; Seny Foundation; SERVIER; Ministério da Saúde da Espanha (CIBERSAM); Ministério da Ciência e Educação da Espanha; Stanley Medical Research Institute; Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Comitê diretivo

Guy M. Goodwin, FMedSci

Conforme indicado acima.

John Harrison, CSci, CPsychol

Professor Adjunto, Centro de Alzheimer, Centro Médico da Universidade VU, Amsterdã, Holanda

Declaração: John Harrison, CSci, CPsychol, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: AbbVie Inc.; Amgen Inc.; Anavex Life Sciences Corp.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Avraham Pharmaceuticals; AXON; Biogen Idec Inc.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bracket Global; Catenion; CRF Health; Dendron UK; Eisai Co., Ltd; Eli Lilly and Company; EnVivo Pharmaceuticals; Enzymotec Ltd.; ePharmaSolutions; Heptares; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.; Lundbeck, Inc.; MedAvante; Mind Agilis; MyCognition; Neurocog; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Nutricia; Orion Corporation; Pfizer Inc.; Prana Biotechnology; Pricewise; ProPhase; ProStrakan, Inc.; Reviva Pharmaceuticals Inc.; Roche; SERVIER; Shire; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; TCG; TransTech Pharma; UCB Pharma, Inc.; Velacor

Atuou como palestrante ou integrante do painel de palestrantes para: Lundbeck, Inc.

Possui ações, opções de ações, ou títulos de: Neurotrack

É empregado de uma associação com fins lucrativos: Metis Cognition Ltd

Outros: Recebeu royalties da Oxford University Press & Blackwell Publishers

Siegfried Kasper, MD

Professor e Chefe do Departamento de Psiquiatria e Psicoterapia, Universidade de Medicina de Viena, Viena, Áustria

Declaração: Siegfried Kasper, MD, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: Angelini; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Organon International Inc.; Pfizer Inc.; Pierre Fabre; Schwabe Pharmaceuticals; Sepracor Inc.; SERVIER; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Atuou como palestrante ou integrante do painel de palestrantes para: Angelini; AOP Orphan Pharmaceuticals AG; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Organon International Inc.; Pierre Fabre; Schwabe Pharmaceuticals; SERVIER; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Lundbeck, Inc.

Raymond W. Lam, MD, FRCPC

Professor e Chefe Adjunto de Pesquisa, Departamento de Psiquiatria, Universidade da Colúmbia Britânica; Diretor do Centro para Transtornos do Humor, UBC Hospital, Vancouver Coastal Health; Diretor Executivo da Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá

Declaração: Raymond W. Lam, MD, FRCPC, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Lundbeck, Inc.; Mochida; Pfizer Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Atuou como palestrante ou integrante do painel de palestrantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Lundbeck, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Bristol-Myers Squibb Company; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc.; St. Jude Medical

Outros: Recebeu royalties literários da Cambridge University Press, Oxford University Press, Informa Press

Roger S. McIntyre, MD, FRCPC

Professor de Psiquiatria e Farmacologia, Universidade de Toronto; Chefe da Unidade de Psicofarmacologia dos Transtornos do Humor, University Health Network, Toronto, Ontário, Canadá

Declaração: Roger S. McIntyre, MD, FRCPC, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck & Co., Inc.; Organon Pharmaceuticals USA Inc.; Pfizer Inc.; Shire

Atuou como palestrante ou integrante do painel de palestrantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck & Co., Inc.; Pfizer Inc.

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc.; Shire

David J. Nutt, MD, PhD

Professor de Neuropsicofarmacologia Edmond J. Safra; Chefe do Centro de Neuropsicofarmacologia, Imperial College London, Londres, Reino Unido

Declaração: David J. Nutt, MD, PhD, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Atuou como conselheiro ou consultor para: Eli Lilly and Company; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.

Atuou como palestrante ou integrante do painel de palestrantes para: Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals, Inc.; NalPharm; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: GlaxoSmithKline; Lundbeck, Inc.

Possui ações, opções de ações, ou títulos de: P1vital

Outros: Recebeu honorários por redação: Reckitt Benckiser

Editora

Leanne Fairley, BJ Hon, Diretora Científica, WebMD Global, LLC

Declaração: Leanne Fairley, BJ Hon, declarou ausência de relações financeiras relevantes.

Revisor de conteúdo:

Robert Morris, PharmD

Diretor Clínico Associado de CME [educação médica continuada]

Declaração: Robert Morris, PharmD, declarou ausência de relações financeiras relevantes.



NA NOVA FRONTEIRA? TRATAMENTO POR DOMÍNIOS. DISFUNÇÃO COGNITIVA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Moderador

Guy M. Goodwin, FMedSci

Professor de Psiquiatria

Departamento de Psiquiatria

Universidade de Oxford

Oxford, Reino Unido

Guy M. Goodwin, FMedSci: O meu nome é Guy Goodwin. Sou professor de psiquiatria no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Oxford no Reino Unido. Tenho muita satisfação em dar-lhes as boas-vindas a este programa, *Na nova fronteira? Tratamento por domínios. Disfunção cognitiva no transtorno depressivo maior.*



Corpo docente

Madhukar H. Trivedi, MD

Emérito Professor de Saúde Mental
Betty Jo Hay;
Professor de Psiquiatria;
Chefe da Divisão de Transtornos do Humor
Universidade do Texas Southwestern
Centro Médico
Dallas, Texas, EUA

Eduard Vieta, MD, PhD

Chefe do Departamento de
Psiquiatria e Psicologia;
Clínica Hospitalar
Universidade de Barcelona
IDIBAPS, CIBERSAM
Barcelona, Espanha

Tenho o prazer de receber Madhukar Trivedi, emérito professor de saúde mental Betty Jo Hay e professor de psiquiatria do Centro Médico de Dallas da Universidade do Texas Southwestern, Texas, Estados Unidos.

Tenho também o prazer de receber Eduard Vieta, professor de psiquiatria e chefe do Departamento de Psiquiatria da Clínica Hospitalar da Universidade de Barcelona, Espanha.

Descrição geral do programa

- Os domínios da depressão, particularmente a cognição
- A biologia do comprometimento cognitivo na depressão
- As dificuldades funcionais de pacientes com TDM e disfunção cognitiva
- O ônus e o impacto econômico da depressão

Neste programa, vamos discutir os domínios da depressão e vincular esse conceito à cognição em particular. Também discutiremos brevemente a sua biologia e depois passaremos para as implicações funcionais e econômicas daquela disfunção para pacientes individuais na sociedade mais profunda.

Critérios diagnósticos do DSM-5 para um episódio depressivo maior

Sintomas cognitivos como 1 dos 9 critérios diagnósticos para a depressão:

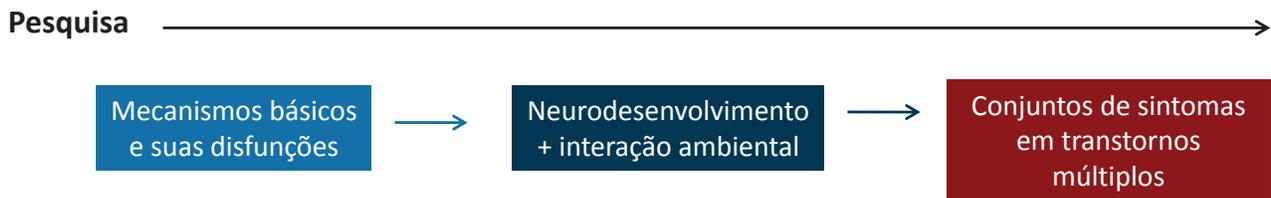
- Humor depressivo
- Redução do interesse no prazer
- Alterações no peso
- Dificuldades de concentração
- Insônia
- Fadiga
- Alterações psicomotoras
- Pensamentos sobre morte
- Sentimento de inutilidade

Associação Americana de Psiquiatria. *DSM-5*. 2013.

Dr. Goodwin: Passaremos agora a discutir uma abordagem com base em domínios para a depressão. O histórico aqui é que, tradicionalmente, a nossa tendência era conversar sobre a depressão maior como se ela fosse uma entidade monolítica: quando dizemos que alguém está deprimido, estamos nos referindo a apenas uma coisa. Gostaria de perguntar ao Dr. Madhukar o que ele acha desta nova maneira de pensar que foi lançada pelo Instituto Nacional de Saúde Mental (National Institute of Mental Health, NIMH) nos Estados Unidos. Eles desenvolveram um modo de pensar ligeiramente diferente sobre todas as doenças psiquiátricas, em particular sobre a depressão maior e, em certo sentido, começaram a desestruturar esse monólito. Dr. Madhukar, qual a sua opinião sobre este desenvolvimento?

Projeto critérios de domínio de pesquisa (Research Domain Criteria, RDoC) do NIMH

- Desenvolve uma nova maneira de classificar os transtornos mentais com base em dimensões comportamentais e medidas neurobiológicas.



- Apresenta uma matriz de dimensões funcionais, agrupadas em 5 domínios amplos; a matriz foi criada durante oficinas compostas por especialistas, dedicadas a cada domínio.
- Incorpora um banco de dados de estudos múltiplos.

NIMH. Research Domain Criteria (RDoC). <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>

Madhukar H. Trivedi, MD: Como você mencionou, sempre soubemos que 2 pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) podiam apresentar sintomas completamente diferentes e mesmo assim atender aos critérios para depressão. Mais importante, os pacientes também podem apresentar certos sintomas complexos que poderiam atender aos critérios para muitos transtornos diferentes. A abordagem do NIMH é bem-vinda para podermos entender 2 coisas fundamentais. A primeira examina os domínios dos sintomas individuais e tenta fazer a correspondência entre o cérebro e o comportamento. A segunda usa esses domínios e dimensões para examinar estes sintomas, uma vez que algumas pessoas apresentam versões mais reduzidas destes sintomas e algumas têm versões mais complexas deles.

Isso nos permite começar a trazer a função cerebral e a estrutura cerebral para dentro do âmbito da psiquiatria. A principal maneira de fazer isso é tomar os domínios individuais destes sintomas (como, por exemplo, anedonia ou valência negativa, etc.) e mapeá-los na forma de mecanismos similares, e então prosseguir para os circuitos neurais e a apresentação dos sintomas. Isso vai começar a nos ajudar a compreender de que maneira a disfunção cerebral ocorre e como ela se apresenta nas diversas doenças. Nossa esperança é que isso nos ajudará a compreender melhor o diagnóstico, a contarmos com melhores classificações de diagnóstico e também nos ajudará a compreender como desenvolver novos tratamentos.

Dr. Goodwin: Você acredita que este termo cognição, que em nosso entender significa a capacidade de pensar claramente, lembrar e executar atividades, se encaixa neste tema de maneira plausível, ou não?

Domínios e conceitos do RDoC do NIMH

5 domínios atuais do RDoC

Sistemas de valência negativa

Sistemas de valência positiva

Sistemas cognitivos

Sistemas para finalidades sociais

Sistemas de excitação/regulatório

Conceitos para sistemas cognitivos

Atenção

Percepção

Memória declarativa

Idioma

Controle cognitivo

Memória de trabalho

- Os domínios refletem o conhecimento contemporâneo sobre os principais sistemas de emoção, cognição, motivação e comportamento social,
 - divididos em conceitos funcionais (conceitos representando uma dimensão funcional de comportamento especificada) caracterizados pelos genes, moléculas, circuitos, etc. usados para medi-los.

NIMH. Research Domain Criteria (RDoC). <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>

Dr. Trivedi: A cognição se encaixa nesta ideia completa de domínios e dimensões de modo muito mais claro que muitos outros sintomas. Isso ocorre porque dificuldades com a cognição (ou seja, a dificuldade de pensar e a dificuldade de realizar funções diárias) permeiam muitos dos nossos transtornos psiquiátricos. Precisamos conseguir compreender melhor a fisiologia cerebral associada com a cognição e então como ela deve ser mudada. Assim, ela realmente se encaixa no tema com base em domínios.

Dr. Goodwin: Eduard, você acredita que esta é uma abordagem universal ou é algo que é feito apenas nos Estados Unidos? Esta é uma iniciativa predominantemente americana.

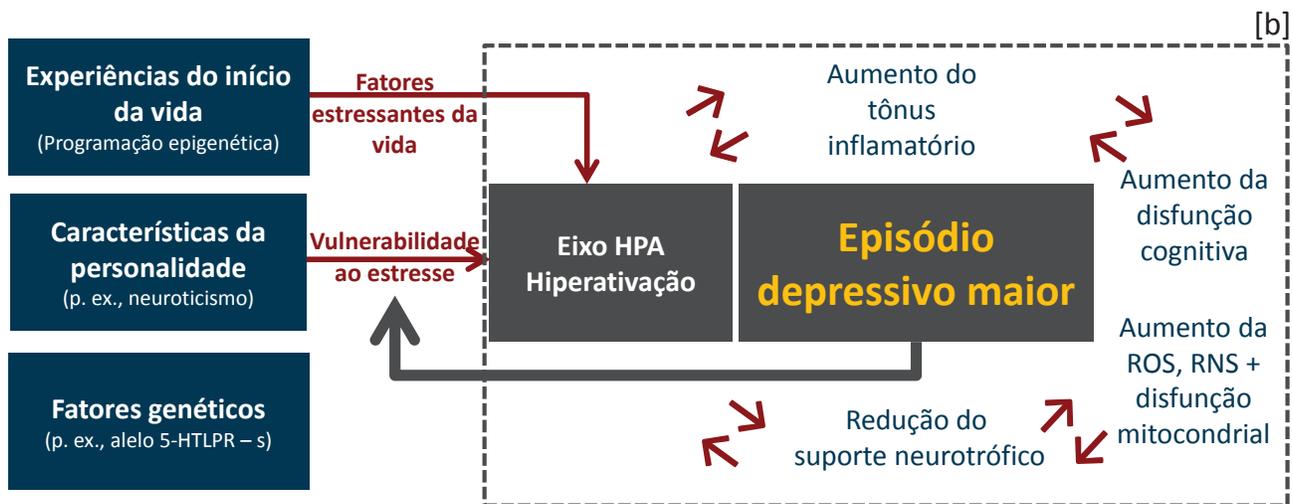
Eduard Vieta, MD, PhD: Embora esta seja uma iniciativa americana, acredito que muitas equipes de pesquisa já começaram a abordar este tema e tomaram a iniciativa de remover, de certa forma, os limites rígidos do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) e outras especificações. A ideia é ir além das referidas especificações ao definir os chamados endofenótipos ou domínios de sintomas que são na verdade transversais em todas as condições em psiquiatria.

Dr. Trivedi: Tentamos fazer isto na prática clínica por muito tempo, ao corresponder certos sintomas com certos tratamentos ou ao descartar certos tratamentos como opções possíveis, na depressão ansiosa ou na depressão melancólica, por exemplo. Tentamos fazer isso de maneira geral de qualquer modo, mas agora penso que a ciência e a pesquisa provavelmente vão igualar este esforço.

Dr. Goodwin: Você mencionou a função cerebral, e a cognição é muito próxima à função cerebral. A função cerebral obviamente é uma parte muito importante nos pensamentos das pessoas que estão tentando desenvolver novos tratamentos. Onde você acha que se encontram as principais pistas que, por um lado, fazem a vinculação do estresse ao cérebro? Como você acha que essa vinculação vai ocorrer?

Cognição no TDM e na função cerebral

- Déficits cognitivos na memória e na tomada de decisões se apresentam no início do curso do TDM
- Podem estar acompanhados de anormalidades estruturais no hipocampo e córtex pré-frontal envolvidas nas funções cognitivas ^[a]



a. Trivedi MH, et al. *J Affect Disord.* 2014;152-154:19-27.

b. Carvalho AF, et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(10):1819-1835.

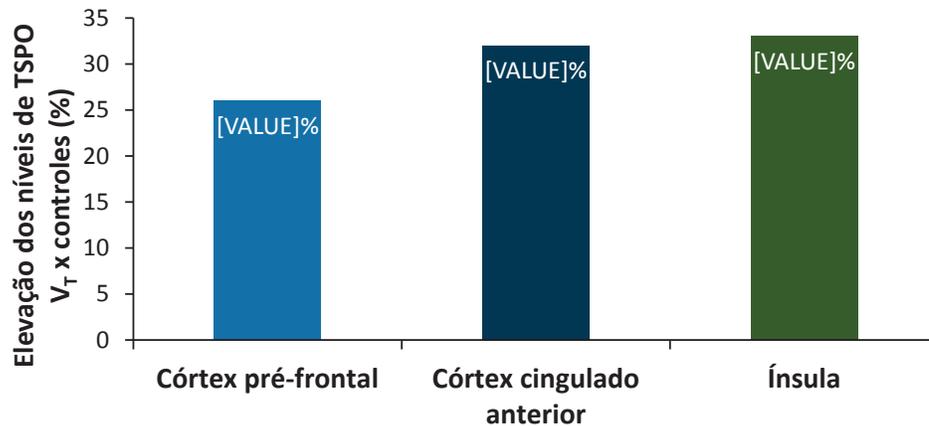
Dr. Trivedi: Essa é uma pergunta muito importante. Tradicionalmente, já sabíamos há muito tempo, e com base em muita pesquisa do seu laboratório e de outros, que a função hipocámpica, por exemplo, bem como a estrutura e o volume do hipocampo, estão associados com a gravidade da doença associada com a função cognitiva.

De maneira similar, a neuroinflamação tem um efeito negativo sobre os mecanismos de recompensa no cérebro. Já contamos com modelos animais muito bons, e obviamente precisamos estudar isso em modelos humanos para compreendermos de que maneira o estresse, a neuroinflamação e o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) afetam a função, de modo que isso é imediatamente refletido na capacidade das pessoas de realizarem funções cognitivas.

Dr. Goodwin: Você prevê a utilização de biomarcadores da depressão em sua prática diária? Eu sei que é algo visionário, mas você acredita que isso poderia ocorrer?

Neuroinflamação na depressão: estudo de exame de neuroimagem com controle de caso

- Níveis elevados de TSPO, um marcador da neuroinflamação, em pacientes com EDM (N = 20) x controles saudáveis (N = 20)



A expressão do polimorfismo do gene rs6971 com ligação de alta afinidade foi associada a uma presença de TSPO V_T significativamente maior.

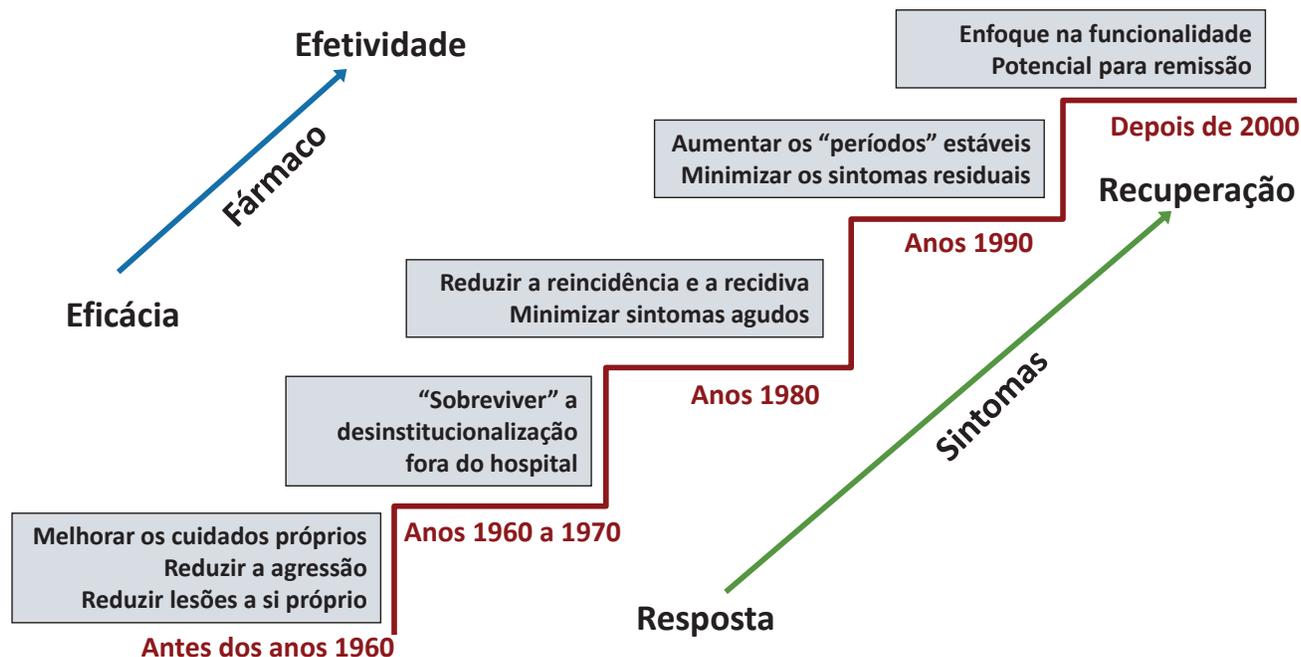
TSPO V_T = densidade da proteína translocadora medida pelo volume de distribuição

Setiawan E, et al. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):268-275.

Dr. Trivedi: Acredito que estamos nos aproximando bastante. Por exemplo, contamos com evidência muito forte para a neuroinflamação. Aproximadamente 10% a 15% de nossos pacientes tem evidência significativa de neuroinflamação e apresentações de sintomas associados como, por exemplo, um comprometimento no desempenho da recompensa. Quando conseguirmos compreender melhor e, quem sabe, vincular isso com os tratamentos, é possível que consigamos avançar ainda mais, não apenas através dos biomarcadores, como também ao equiparar os biomarcadores com os tratamentos.

Dr. Goodwin: Assim, teremos biologia identificada e acreditamos atualmente que isso está muito próximo do paciente individual e da função cerebral. Precisamos mover isso de maneira mais distal no trajeto da doença e passarmos a pensar nos efeitos sobre a função. Eduard, gostaria de conhecer a sua opinião sobre essa progressão em relação ao paciente individual e como isso afeta a nossa compreensão sobre a doença.

Resultados na depressão



Vieta E, et al. *Bipolar and Unipolar Depression*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2012.

Dr. Vieta: Obviamente já avançamos da época em que apenas fazer com que os pacientes e o seu humor melhorassem era suficiente de uma perspectiva clínica. Também avançamos da época em que dávamos mais enfoque à resposta do que à remissão. Parte dessa remissão envolve funcionar de maneira cognitiva. É isso que ouço dos meus pacientes. Eles vêm à clínica e dizem que gostariam de voltar a ser eles mesmos: "Eu gostaria de ser a mesma pessoa que era antes de ter a depressão". Isso não é fácil, uma vez que, por vezes, isso vai além da capacidade do médico. De certa forma estamos chegando lá, porque estamos pelo menos identificando alguns dos alvos. Antigamente, estávamos apenas falando sobre humor, energia e sono. Agora percebemos que a depressão é muito mais do que isso.

Os sintomas cognitivos da depressão afetam negativamente todos os aspectos da vida do paciente

A disfunção cognitiva e o funcionamento geral estão vinculados, e ambos afetam os resultados clínicos



McIntyre RS, et al. *Depress Anxiety*. 2013;30:515-527.
Hammar A, et al. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:26.

Existem diversas dimensões que afetam o funcionamento, e algumas delas estão relacionadas com a profissão e o local de trabalho. A dimensão profissional é muito importante porque ela tem muitas consequências financeiras e econômicas, mas existe também a vida familiar. Os parentes se queixam de que a pessoa que desenvolveu depressão não é a mesma pessoa que eles haviam conhecido ou que tinham em casa antes disto acontecer. Além disso, existe a área de atividades sociais e interação social que está evidentemente comprometida em muitos de nossos pacientes, mesmo além do ponto de remissão. O principal problema é que muitos de nossos pacientes melhoram com a medicação e a terapia, mas eles não recuperam a função por completo. Essa é a principal queixa que ouço.

Dr. Goodwin: Ao vincular isso com o que causa o comprometimento, você vê isso em relação particularmente a este domínio cognitivo que identificamos ou é apenas um resultado dos sintomas residuais? Como você formularia os problemas que os seus pacientes lhe descrevem?

Comprometimento do domínio cognitivo e função executiva na depressão

- Em uma análise da literatura, 14 estudos sobre depressão na fase aguda mostraram evidência de comprometimento na:
 - inibição;
 - capacidade de resolver problemas e fazer planos;
 - flexibilidade mental;
 - fluência verbal;
 - tomada de decisões;
 - memória de trabalho.
- Em estudos longitudinais, a melhora do funcionamento na vida diária não acompanhou uma melhora nos sintomas depressivos na mesma proporção.
- O processamento das informações, a memória e a fluência verbal são fatores preditivos de um mau funcionamento acadêmico, profissional e diário no TDM

Hammar A, et al. *Front Hum Neurosci.* 2009;3:26.

Dr. Vieta: Muitos de nossos pacientes nos contam que se sentem melhor, que a medicação e a terapia funcionaram e que eles estão mais ou menos satisfeitos com o resultado. Entretanto, quando você pergunta sobre outras coisas, por exemplo, como estão as coisas no trabalho, muitos deles admitem que não estão indo tão bem assim. Eles estão se esquecendo de coisas ou cometendo erros. Eles podem estar sendo repreendidos pelos seus chefes porque não trabalham tão bem quanto costumavam. A família diz essencialmente a mesma coisa: “ele se irrita com mais facilidade, não é tão amistoso, fala menos”. Coisas como estas são muito importantes. Acredito que essas coisas estão relacionadas à cognição porque elas claramente se correlacionam com algumas das funções como, por exemplo, funcionamento executivo, memória e atenção, que, juntamente com a velocidade de processamento, são os domínios principais que diversos estudos já indicaram ser afetados pela depressão.

Dr. Goodwin: Isso corresponde com a sua experiência?

Dr. Trivedi: Absolutamente. Observe que os pacientes nem sempre chegam ao consultório e dizem: “Eu tenho anedonia”. Eles chegam se queixando muito sobre a dificuldade no trabalho e com a sua cognição social. A melhora dos sintomas, mas a falta de melhora na cognição, é outra queixa importante relatada pelos pacientes. Isto evidentemente afeta o funcionamento deles e é o que os incomoda, mais ainda que apenas a anedonia.

Dr. Goodwin: Então, existe um domínio da função que chamamos de cognição, que frequentemente é responsável pela continuidade dos problemas e uma depressão mal tratada ou uma depressão moderadamente tratada sem recuperação total. Você percebe a necessidade de incluir medidas para tanto em sua prática? É isso que você faz ou acredita que apenas precisamos fazer as perguntas certas? Como poderemos avançar a ideia de sermos mais sensíveis aos problemas?

Medindo o comprometimento cognitivo na depressão

- O domínio do sistema de tratamento envolve a medição (p. ex., a iniciativa de pesquisa do RDoC)
- Uma medição rotineira da cognição faria com que fosse possível documentar a disfunção, a melhora e as áreas de déficit
- Os clínicos também precisam estar cientes e fazer perguntas aos pacientes que dão ensejo a uma resposta que reflete o verdadeiro funcionamento
 - Você é a mesma pessoa que era antes da sua depressão?
 - Você faz seu trabalho da mesma maneira que costumava?

Dr. Trivedi: A questão das medições está começando a ser muito importante em nosso campo, em termos de sintomas de domínio do transtorno depressivo maior. Acredito que isto se aplica ainda mais à cognição, porque a menos que você meça rotineiramente a função cognitiva, é muito difícil para os pacientes verbalizarem o que os preocupa de fato, embora isso gire ao redor da cognição. Precisamos começar a pensar em medições rotineiras da cognição para que possamos documentar a disfunção, a melhora e, de fato, documentar o que ainda está faltando se eles ainda não estão recuperados.

Dr. Vieta: Concordo com o fato de que precisamos medir. Acredito também que precisamos fazer as perguntas certas. O ato de medir é uma ideia e nem todos têm tempo ou podem fazê-lo. Fazer perguntas é muito importante. Se dedicarmos apenas 5 minutos à entrevista do paciente depois do tratamento, eles podem nos dizer que estão se sentindo muito melhor e isso é suficiente. Quando você dedica mais tempo, então percebe que o paciente está com comprometimentos no funcionamento e na cognição, mas eles não são tão facilmente relatados pelo paciente.

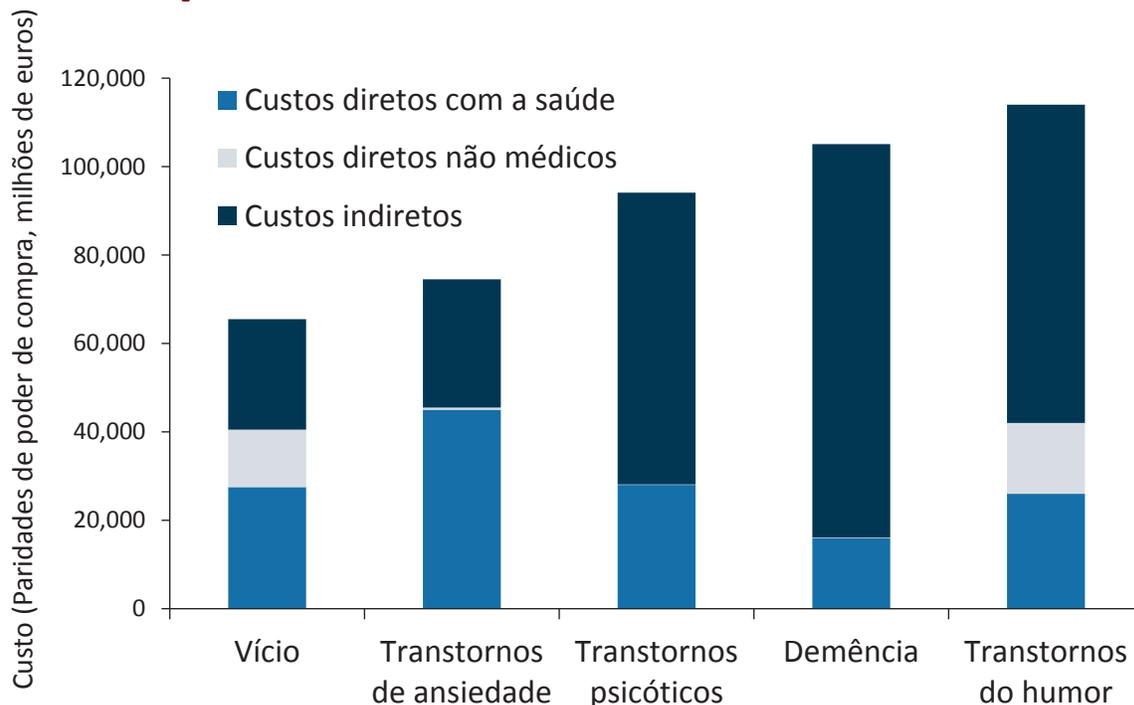
Dr. Goodwin: Você tem algum tipo de lista das coisas que pensa serem perguntas úteis que o clínico praticante deve fazer?

Dr. Vieta: Em minha opinião, a pergunta principal é “Você é a mesma pessoa que era antes de ter a depressão?” Com frequência a resposta não é a que eu gostaria de ouvir.

Dr. Trivedi: Como você mencionou antes, o comprometimento no trabalho é outro aspecto que os pacientes referem. Eles dizem: “Estou melhor. Meus parentes e família conseguem ver a melhora mas, quando vou ao trabalho, não estou totalmente lá. Não estou funcionando a 100% da minha capacidade”. Este é outro exemplo de onde poderíamos usar as medições.

Dr. Goodwin: Vamos passar agora a discutir os problemas econômicos. Nenhum de nós é um economista, mas todos nós temos consciência das implicações econômicas da medicina. Seria útil refletirmos sobre o quanto podem ser medidos o custo e o ônus da doença e quais as medidas que foram tomadas para fazer isso. Tenho conhecimento de uma publicação importante com dados para 2010 na Europa que foi patrocinada pelo Conselho Europeu do Cérebro e produzida também com o Colégio Europeu de Neuropsicofarmacologia (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP).^[1] Em minha opinião, os achados eram muito pertinentes aos transtornos do humor. Eduard, você gostaria de comentar sobre isso?

Os 5 transtornos cerebrais mais dispendiosos na Europa em 2010



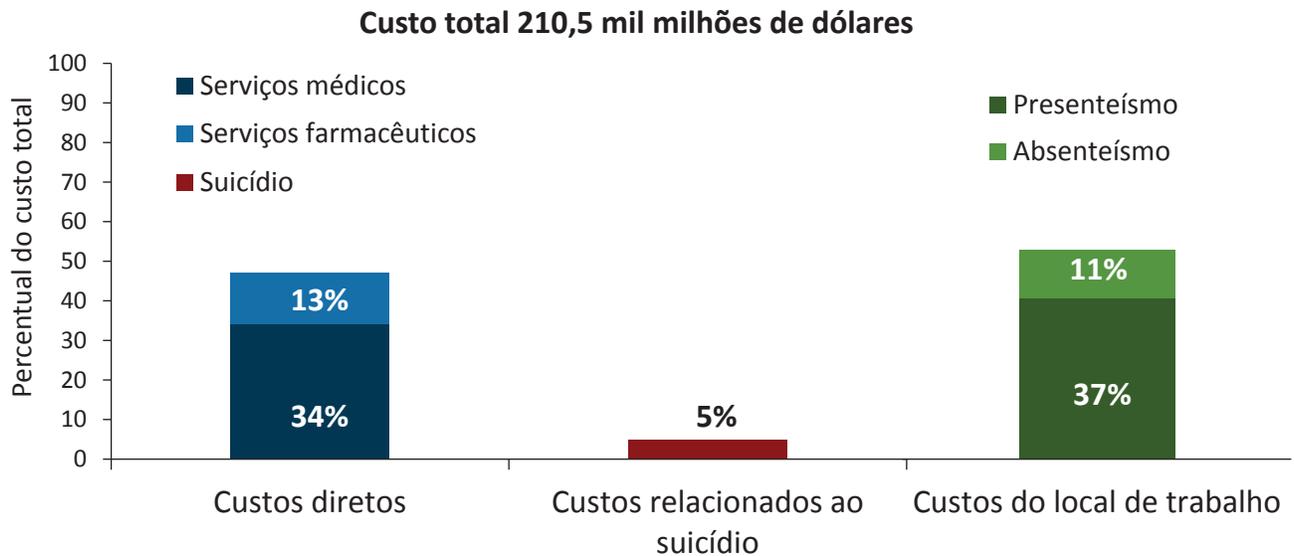
Gustavsson J, et al. *Europ Neuropsychopharmacol.* 2011;21:718-779.

Dr. Vieta: Evidentemente, os custos da depressão são surpreendentes. Não são apenas os custos diretos, que evidentemente têm a ver com as despesas hospitalares e ambulatoriais, como também os custos indiretos, que são enormes. Um exemplo é o absentismo, que é o tempo em que as pessoas gastam sem ir ao trabalho, mas o presenteísmo também é muito importante. Muitas pessoas vão trabalhar porque têm medo de perder os seus empregos, mas não trabalham bem nem têm um bom desempenho.

Dr. Goodwin: O presenteísmo pode não ser um conceito conhecido por todos. Como ele pode ser definido de maneira simples?

Dr. Vieta: Significa que você vai trabalhar mesmo quando não está em condições de ir, particularmente no âmbito cognitivo.

Indivíduos com TDM nos EUA em 2010: ônus econômico incremental



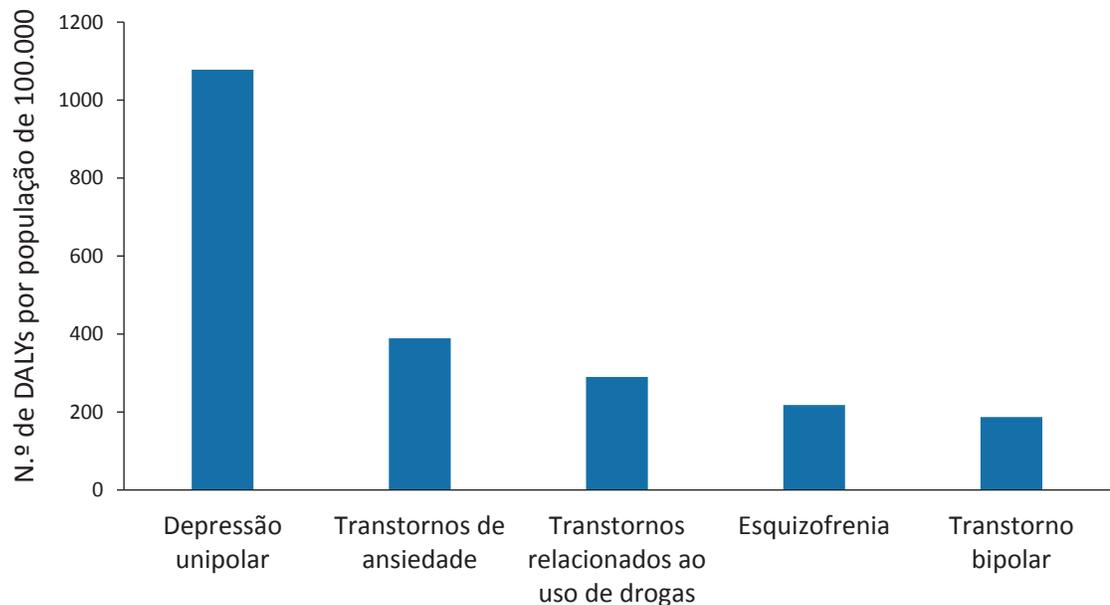
Greenberg J, et al. *Clin Psychiatry* 2015;76(2):155-162.

Dr. Trivedi: O presenteísmo é algo que todos entendemos, mesmo pessoalmente. Quando vamos trabalhar e nos deparamos com pessoas ao nosso redor que não estão dispostas a fazê-lo, frequentemente nos perguntamos por que o trabalho delas não está tão bom quanto o do mês ou do ano passado. Os pacientes também descrevem que são capazes de forçarem-se a ir trabalhar mas, quando estão lá, a velocidade a que eles estão trabalhando, a quantidade de trabalho que eles conseguem realizar ou a exatidão do trabalho que eles fazem são afetadas, e isso os incomoda. Eles não ficam satisfeitos porque conseguem se safar. Sabemos que, de fato, o presenteísmo é responsável pela maioria dos custos da doença, pelo menos em relação ao emprego. Portanto, acredito que o presenteísmo é um problema importante que reflete os efeitos do tratamento.

Dr. Goodwin: Eu fiquei bastante impressionado com o fato de que, no dentro do estudo europeu sobre o “custo do transtorno”, os transtornos do humor eram o transtorno cerebral mais dispendioso e que a maior parte desse custo é indireto.^[2] Acredito que o problema que temos para comunicar a importância da doença é que ela não é incluída nos custos diretos e nos sistemas de saúde, onde todos estão acostumados a medir o custo dos fármacos e dos hospitais, por exemplo. É mais fácil dizer qual é o custo com tumores cerebrais, por exemplo, porque isso está incluído nos serviços hospitalares. Quando isso não acontece, o problema pode ser subestimado e inerentemente enfrentamos esse problema quando defendemos a necessidade de melhorar os tratamentos e os serviços.

Anos de vida ajustados quanto à incapacidade de 2010 a nível mundial

Os DALYs contam quantos anos de vida saudável são perdidos devido a morte e a doenças não fatais ou comprometimento.



Murray CJ, et al. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-2223.

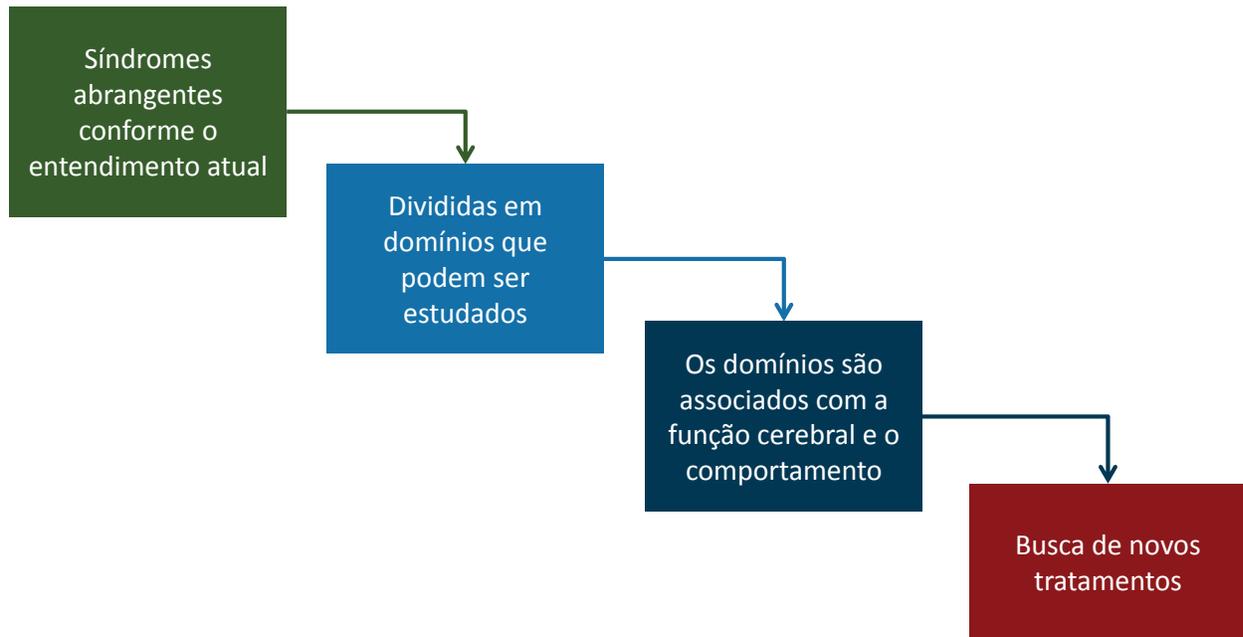
Catalá-López F, et al. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1337-1379.

Dr. Vieta: Muitos desses estudos examinam os anos perdidos devido à incapacidade, que acredito ser algo que faz sentido, em vez de apenas contarmos quantos euros ou dólares são gastos.

Dr. Trivedi: Você tem razão. Nos transtornos mentais, esquecemos que nosso resultado imediato não é a morte, como para outras condições. Ela é prorrogada. Isso dá origem a um estigma sobre por que precisamos gastar dinheiro com esta doença. Acredito que este custo, que é muito maior e vai além do simples gasto com saúde, é algo que precisamos ter em nossas mentes e destacar.

Dr. Goodwin: Sim, e precisamos comunicar isso a outras pessoas, que é o que estamos tentando fazer agora. Você tem outras opiniões sobre como podemos relacionar esta abordagem multidimensional e de domínios múltiplos à pauta de pesquisa no futuro? Se estivermos justificando o aumento dos gastos com pesquisa, temos que pensar de que maneira vamos gastá-los. Você acredita que precisamos ter uma pauta baseada na abordagem que estamos descrevendo, dando enfoque a domínios diferentes e, particularmente, a cognição?

Critérios de domínio de pesquisa: vinculando a biologia ao comportamento



NIMH. Research Domain Criteria (RDoC). <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>

Dr. Trivedi: Acredito que sim. Há duas questões relacionadas aos critérios de domínio da pesquisa do NIMH que mencionamos: 1) estamos desmantelando pedaços grandes de síndromes e tornando-as domínios que podem ser compreendidos e estudados e 2) esses domínios foram associados com a função cerebral e comportamental. Em minha opinião, isso vai dar origem a duas coisas: 1) nos ajudará a compreender estes sintomas ou domínios muito melhor, vinculando-os à biologia e ao comportamento quando possível e 2) mais importante, ele nos ajudará a impulsionar a busca de novos tratamentos.

Tivemos avanços significativos nos últimos vinte ou trinta anos, mas através de mecanismos similares na tentativa de alcançar sistemas monoaminérgicos. Durante o processo, não pudemos de fato capturar a ampla gama de possibilidades no cérebro. A cognição é um modelo muito bom em que não é uma questão de simplesmente mudar a função da serotonina ou da norepinefrina. Isso exigirá compreendermos os circuitos associados e os mecanismos como os que mencionamos para a neuroinflamação, e a resposta ao estresse e às mudanças no eixo HPA. Depois disso, precisaremos de modificar esses circuitos com tratamentos direcionados. A nossa expectativa é que este comportamento associado à biologia que é alvo do tratamento traga um avanço a nosso campo.

Dr. Goodwin: E falando do “presente”, Eduard, você poderia descrever algumas das abordagens para lidar com este problema dos sintomas não resolvidos e os sintomas cognitivos?

Como restaurar a cognição e o funcionamento na depressão?

- Alcançar a remissão depois de episódios agudos
- Tratar a depressão sublimiar
- Tratar as comorbidades
- Atividade física
- Uso racional de fármacos
- Prescrever antidepressantes
- Implementar remediação cognitiva e funcional

Vieta E, et al. *Bipolar and Unipolar Depression*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2012.

Dr. Vieta: Enquanto aguardamos por iniciativas como, por exemplo, o RDoC e outras nos trazerem resultados em termos da neurociência da depressão e cognição e todos esses sintomas, já temos uma oportunidade de tratar nossos pacientes. Em primeiro lugar, precisamos ter certeza de que estamos tratando os sintomas sublimiaries, ou seja, os sintomas subclínicos da depressão. Muitos pacientes apresentam sintomas residuais e eles se correlacionam com alguns dos problemas cognitivos que podemos identificar; assim, é importante tratar os pacientes com a meta de alcançar uma remissão completa. Também é muito importante identificar eventuais comorbidades. Alguns pacientes não nos contam que tomam bebidas alcoólicas em excesso ou até mesmo abusam de benzodiazepínicos. Eles podem ter alguns problemas médicos, síndrome metabólica, hipotireoidismo ou outros problemas que também podem afetar a cognição.

São estas as questões com as quais é importante lidar. Nem todo tratamento é o mesmo. Devemos ser capazes de identificar quais as terapias que são mais seguras em termos de efeitos colaterais cognitivos.^[3]

Análise sistemática: efeitos cognitivos dos tratamentos no TDM

Composto	Principal resultado
Donepezil	<ul style="list-style-type: none"> Melhora na memória Em pacientes com cognição intacta, não houve um benefício evidente para prevenir a progressão até o CCL/demência ou recorrência da depressão
Eritropoietina	<ul style="list-style-type: none"> Modula o processamento neural e cognitivo da expressão facial emocional em pacientes deprimidos Melhora sustentada na lembrança da memória e na atividade de reconhecimento depois de administrações repetidas na forma de medicamento adjuvante
Galantamina	Pode proteger contra comprometimento na retenção de novo aprendizado durante a TEC
Intranasal oxitocina	<ul style="list-style-type: none"> Melhora do desempenho na prova RMET (cognição social) Efeito diferencial no cérebro de sujeitos deprimidos e saudáveis em tarefas de atribuição mental; melhor apreciação cognitiva e emocional
Lisdexanfetamina	O aumento melhorou significativamente a FE e os sintomas depressivos no TDM ligeiro
Modafinil	Melhora significativa na prova de interferência de Stroop (FE) depois de 4 semanas, administrado como medicamento adjuvante
S-adenosil metionina	Pode melhorar, como medicamento adjuvante, os sintomas relacionados à memória na DRT
Vortioxetina	<ul style="list-style-type: none"> Melhora significativa nas medidas objetivas e subjetivas da cognição Efeito positivo em comparação ao placebo na velocidade de processamento e no aprendizado verbal e memória

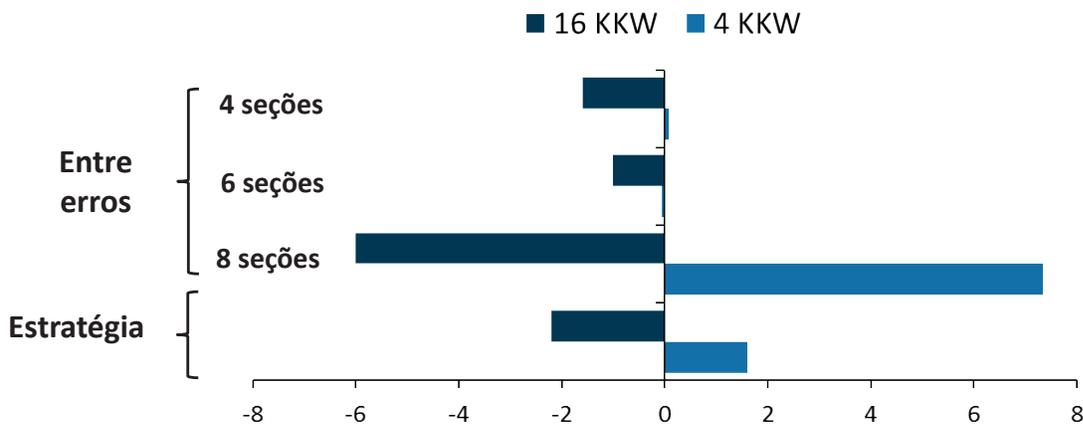
Solé B, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(2):231-247.

Por outro lado, pode haver medicação que é pró-cognitiva. Um exemplo fácil é a cafeína, que não é uma medicação, mas tem alguns efeitos pró-cognitivos.^[4] É possível que no futuro tenhamos alguns fármacos que possam vir a melhorar a nossa capacidade cognitiva além dos sintomas depressivos. Existe também a terapia cognitiva. Existem agora terapias como, por exemplo, a remediação cognitiva, que estão claramente direcionadas para recuperar a cognição na depressão e em outras condições como a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Há também outras estratégias. Exercício é muito importante. O Dr. Madhukar realizou um estudo de pesquisa muito interessante mostrando que o exercício é pró-cognitivo e exerce efeitos positivos na neuroplasticidade.^[5] A dieta é importante, como também são hábitos saudáveis. Dormir bem também é muito importante para a cognição.

Dr. Goodwin: Quão exigente é o programa de exercícios que você quer que as pessoas sigam?

Efeito dependente da dose do exercício sobre a cognição em pacientes com TDM e sintomas cognitivos

Mudanças nos resultados da memória de trabalho espacial no decorrer de 12 semanas de exercício, classificado por grupo de exercício



- Os participantes que foram aleatoriamente designados para realizar altas doses de exercício (16 KKW; N = 19) tiveram um desempenho significativamente melhor na maior parte dos problemas complexos na tarefa de memória de trabalho espacial (8 seções) do que os que realizaram doses baixas de exercício (4 KKW; N = 20).

Greer TL, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(2):248-256.

Dr. Trivedi: Nos estudos que fizemos, a quantidade é similar às doses de saúde pública que são exigidas pela saúde cardiovascular ou pela saúde pública geral. Fizemos a maior parte de nossos estudos usando o intervalo de 12 a 16 quilocalorias por kg de peso corporal por semana. Para uma pessoa que pesa 70 kg, isso representa 1100 ou 1200 quilocalorias, que equivale entre 40 a 45 minutos de exercício três a quatro vezes por semana, que é muito similar ao que é recomendado apenas para manter-se saudável.^[6]

O que o Dr. Vieta está tentando transmitir é algo que realmente precisamos levar em consideração. Por muito tempo, pensávamos que era possível dar um remédio ou terapia e fazer com que a pessoa melhorasse. Assim como com muitas outras doenças médicas crônicas, não é apenas um tratamento. Também vimos isso com os resultados do estudo de alternativas de tratamento sequenciadas para aliviar a depressão (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, STAR*D).^[7] Temos que pensar em uma abordagem de tratamento abrangente. Precisamos de uma abordagem de tratamento multimodal, especialmente para a cognição e os sintomas residuais, e o exercício atende bem essa necessidade. Como mostrado nos nossos estudos anteriores, o próprio exercício pode ser um antidepressivo.^[6]

Dr. Goodwin: Não obstante, ele não é difícil de ser iniciado, mesmo quando é por vezes difícil para um paciente de fato concluí-lo. Como é a adesão ao exercício?

Dr. Trivedi: É um desafio muito grande. Trabalhamos muito com isso porque sabíamos com antecedência que este seria um problema. Obtemos uma adesão muito boa ao exercício, mas isso ocorreu apenas em estudos recentes. Você tem toda razão em dizer que na vida real, e não apenas as pessoas com depressão, como também a maioria dos nossos amigos e colegas que não tem depressão, também têm o mesmo problema de seguir um programa de exercícios regularmente.

Dr. Goodwin: Existe mais alguma coisa disponível sobre a qual devemos refletir? Acredito que cobrimos a maioria das coisas. Obviamente existem terapias especializadas.

Prevenção do comprometimento cognitivo

- Como prevenir o comprometimento cognitivo
 - Farmacoterapia eficaz para evitar a recidiva
 - Psicoeducação
 - Hábitos saudáveis (dieta, exercício, sono, não fumar)
 - Reforçar a reserva cognitiva

Vieta E, et al. *Bipolar and Unipolar Depression*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2012.

Dr. Vieta: Sim, existem terapias especializadas, mas acredito que a prevenção é importante. Qualquer pessoa que já teve um episódio depressivo ou outro transtorno mental por qualquer motivo deveria pensar na prevenção da depressão e também nos efeitos cognitivos da depressão. Fazer o que chamamos de “reforçar a reserva cognitiva”, que é um termo complexo que foi definido na doença de Alzheimer,^[8] embora não seja a mesma situação, funcionaria. Isto inclui fazer exercícios mentais e desafiar a si próprio em termos de memória e leitura. Ler é muito importante.

Dr. Trivedi: Para complementar o que estamos dizendo, abordagens como a ativação comportamental, que dão enfoque em trabalhar de maneira pró-ativa para melhorar a cognição, também podem ser úteis.

Dr. Goodwin: Tudo isto é muito positivo porque reforça o fato de que acreditamos que uma parte desta função pode ser recuperada com intervenção apropriada, que é diferente de outras causas das incapacitações cognitivas. Podemos encerrar de maneira positiva.

Mensagens a serem captadas

- Uma abordagem para tratamento com base em domínios tem implicações para a pesquisa e para a prática clínica
- A depressão pode ser dividida em dimensões, uma das quais é a cognição
- O comprometimento cognitivo causa dificuldades funcionais no mundo real, afetando o trabalho e a capacidade social do paciente, com um impacto econômico significativo
- O elemento cognitivo tem implicações para o tratamento
- A medição prospectiva de qualquer abordagem terapêutica é importante
- Os clínicos devem fazer perguntas aos pacientes sobre sua capacidade de funcionar além de seu humor.

Conversamos sobre uma abordagem para tratamento com base em domínios que tem implicações para a pesquisa, mas também para a prática. Tentamos desestruturar esta abordagem monolítica à depressão que diz que ela é apenas uma coisa. Acreditamos que ela pode ser considerada como sendo diversas coisas. Uma delas é a dimensão cognitiva que, se não for recuperada, dá origem a dificuldades da função. Essas dificuldades da função nos pacientes da vida real são bastante significativas. Elas têm um impacto econômico e social importante, e precisam ser levadas em consideração na gestão plausível de pacientes na atualidade, bem como ao oferecer um enfoque importante para o tratamento no futuro. Algum de vocês tem algo a acrescentar?

Dr. Trivedi: A última coisa que eu acrescentaria seria medir, de maneira prospectiva, qualquer abordagem que você utilizar, na medida do possível.

Dr. Goodwin: Assim, a medição é essencial e precisamos desenvolver isso.

Dr. Vieta: Se pudéssemos medir o funcionamento ou, no mínimo, perguntar sobre o funcionamento, isso seria um grande passo adiante. Não devemos perguntar apenas sobre os humores e sobre como você está se “sentindo”, como também como você está “passando”.

Dr. Goodwin: Por último, precisamos nos lembrar de quão importante esta doença é como problema de saúde, e o quanto devemos levá-la mais a sério tanto em termos de pesquisa como de prestação de serviços.

Muito obrigado.

Esta transcrição foi editada para fins de estilo e clareza.

Acrónimos

CCL	=	comprometimento cognitivo leve
DALY	=	disability-adjusted life year (ano de vida ajustado quanto à incapacidade)
DRT	=	depressão resistente ao tratamento
DSM	=	Diagnostic e Statistical Manual of Mental Disorders (manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais)
EDM	=	episódio depressivo maior
FE	=	função executiva
HPA	=	hipotalâmico-pituitário-adrenal
KKW	=	kcal/kg peso corporal
NIMH	=	National Institute of Mental Health (Instituto Nacional de Saúde Mental)
RDoC	=	Research Domain Criteria (critérios de domínio de pesquisa)
RMET	=	Teste Reading the Mind in the Eyes (ler a mente nos olhos)
RNS	=	reactive nitrogen species (espécie reativa de nitrogênio)
ROS	=	reactive oxygen species (espécie reativa de oxigênio)
TEC	=	terapia eletroconvulsiva
TSPO VT	=	densidade da proteína translocadora medida pelo volume de distribuição

Referências

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-679.
2. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10):718-779.
3. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRI antidepressants. *J Affect Disord*. 2015;173:211-215.
4. Powers ME. Acute stimulant ingestion and neurocognitive performance in healthy participants. *J Athl Train*. 2015;50(5):453-459.
5. Greer TL, Grannemann BD, Chansard M, Karim AI, Trivedi MH. Dose-dependent changes in cognitive function with exercise augmentation for major depression: results from the TREAD study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):248-256.
6. Rethorst CD, Trivedi MH. Evidence-based recommendations for the prescription of exercise for major depressive disorder. *J Psychiatr Pract*. 2013;19(3):204-212.
7. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Primary versus specialty care outcomes for depressed outpatients managed with measurement-based care: results from STAR*D. *J Gen Intern Med*. 2008;23(5):551-560.
8. Henderson VW. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric*. 2014;17(Suppl 2):38-46.

Isenção de responsabilidade

Este documento tem apenas fins educativos. Nenhum crédito em Educação Médica Continuada (CME) será fornecido pela leitura do teor deste documento. Para participar desta atividade, visite www.medscape.org/collection/mdd09

Caso tenha dúvidas sobre o teor desta atividade, entre em contato com o prestador desta atividade educativa no endereço: CME@webmd.net.

Caso precise de assistência técnica, envie um e-mail para CME@medscape.net

A atividade educativa apresentada acima pode envolver situações simuladas baseadas em casos. Os pacientes apresentados nestas situações são fictícios e nenhuma associação com um paciente real é pretendida ou deve ser inferida.

O material apresentado aqui não reflete necessariamente as opiniões da WebMD Global, LLC ou das empresas que apoiam o programa educativo no site medscape.org. Estes materiais podem discutir produtos terapêuticos que não foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos para utilização na Europa e utilizações fora das indicações para produtos aprovados. Um profissional de cuidados de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar qualquer produto terapêutico discutido. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar os pacientes ou empregar quaisquer terapias descritas nesta atividade educativa.

Medscape Education © 2015 WebMD Global, LLC