

Défices Cognitivos na Perturbação Depressiva Major

Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder

Joana Ribeiro^{*,**} , Adriana Pestana-Santos^{*}, Nuno Madeira^{*,**}

RESUMO

Introdução: Os défices cognitivos têm sido extensamente descritos nas perturbações depressivas. Os doentes com perturbação depressiva apresentam frequentemente défices da memória verbal e visual, da fluência verbal, atenção e memória de curto prazo. Além dos défices referidos nas fases agudas, tem sido relatada a manutenção de alguns desses défices depois de alcançadas fases de eutímia.

Objetivos: Rever a literatura actual sobre défices cognitivos na perturbação depressiva major e sua abordagem terapêutica.

Métodos: Revisão não-sistemática da literatura através de pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed utilizando as palavras-chave “depression”, “major depressive disorder”, “cognitive impairment”, “cognitive function”, “cognition”.

Resultados e Conclusões: Alguns estudos relacionaram os défices cognitivos na depressão com o uso de fármacos antidepressivos. No entanto, alterações semelhantes foram encontradas em doentes não medicados que mantêm défices cognitivos residuais com impacto significativo na sua vida, mesmo após tratamento adequado e alcance da eutímia.

Na literatura é ainda reportado que diferentes padrões de défices cognitivos são encontrados em doentes medicados com diferentes antidepressivos e em doentes em remissão após episódio depressivo e não medicados. Os mecanismos subjacentes aos défices cognitivos na perturbação depressiva não estão totalmente compreendidos, mas têm um impacto funcional significativo nas vidas destes doentes. Neste sentido, novas abordagens terapêuticas têm sido ensaiadas, das quais é exemplo a remediação cognitiva, tradicionalmente aplicada em indivíduos com esquizofrenia ou doença bipolar.

Palavras-Chave: Depressão; Défice Cognitivo; Cognição.

ABSTRACT

Background: Cognitive deficits have been widely reported in major depressive disorder. It is well known that patients with depression often have deficits in verbal and visual memory, verbal fluency, attention and short-term memory. Some of these deficits have also been reported to be maintained beyond acute phases, during clinical remission and euthymia.

* Centro de Responsabilidade Integrado de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; joanavsribeiro@gmail.com.

 <http://orcid.org/0000-0002-0701-3803>

** Instituto de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Recebido / Received: 08/08/2017 • Aceite / Accepted: 25/03/2018

Aims: *To review current literature on cognitive deficits in major depressive disorder and its therapeutic approach.*

Methods: *Non-systematic review of the literature available in the PubMed database using the keywords “depression”, “major depressive disorder”, “cognitive impairment”, “cognitive function”, “cognition”.*

Results and Conclusions: *In some studies cognitive deficits in depression have been related with the use of antidepressant drugs. However, similar deficits were found in non-medicated patients who maintain residual cognitive deficits, even after adequate treatment and achievement of euthymia, with significant functional impairment. Variable patterns of cognitive deficits are found in patients receiving different antidepressants, when in remission of depressive episodes and without medication. The mechanisms underlying cognitive deficits in major depressive disorder are not fully understood, but undoubtedly significantly impact patients’ lives. New therapeutic approaches towards cognitive complaints have been applied in these patients, such as cognitive remediation, previously used in patients with schizophrenia or bipolar disorder.*

Key-Words: *Depression; Cognitive Deficits; Cognition.*

INTRODUÇÃO

A perturbação depressiva major (PDM) é uma das doenças psiquiátricas mais prevalentes a nível mundial, atingindo milhões de pessoas em todo o mundo^{1,2}. É a quarta causa

mundial de incapacidade ajustada aos anos de vida, sendo essa incapacidade atribuível a défices funcionais, dificuldades psicossociais e a mortalidade prematura³. Segundo a Organização Mundial de Saúde 11% dos anos de vida nos doentes com PDM são vividos com incapacidade global. Além disso, estes doentes têm 40% maior risco de morte prematura. O suicídio, largamente associado à patologia depressiva, contribui significativamente para esse risco, sendo considerado a segunda causa mais frequente de morte nos jovens a nível mundial⁴.

Clinicamente, a PDM é caracterizada por humor deprimido, diminuição do interesse nas atividades habituais, alterações dos ritmos biológicos, sentimentos de desvalorização ou culpa, diminuição da concentração e da capacidade de pensar/decidir sobre determinado assunto, entre outros sintomas⁵. Apesar de nos critérios da 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5) os únicos sintomas explicitamente de carácter cognitivo descritos serem os acima referidos, a cognição pode estar afetada em vários outros domínios, como a velocidade de processamento, a atenção ou as funções executivas^{5,6}.

Os sintomas cognitivos são, portanto, sintomas centrais na PDM, com um impacto importante no desempenho funcional de cada doente em diferentes domínios da sua vida, como a nível académico, laboral e relacional.

OBJECTIVOS

Rever a literatura actual sobre défices cognitivos na perturbação depressiva major e sua abordagem terapêutica.

MÉTODOS

Revisão não-sistemática da literatura através de pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed utilizando as palavras-chave “Depression”, “Major Depressive Disorder”, “Cognitive Impairment”, “Cognitive Function”, “Cognition”.

RESULTADOS

Défices Cognitivos na Perturbação Depressiva Major

Atualmente é aceite pela comunidade científica e clínica que os doentes com PDM apresentam défices cognitivos em diversos domínios^{1,7}. Os domínios cognitivos mais frequentemente descritos como afetados incluem memória verbal e visual, atenção sustentada e seletiva e funções executivas^{2,7}.

Alguns estudos colocaram a hipótese de que, em doentes medicados com antidepressivos, estes défices estivessem em parte relacionados com efeitos desses fármacos. Foram encontrados padrões de défices mais acentuados em doentes medicados com determinados antidepressivos do que em doentes em remissão do episódio depressivo e não medicados². Contudo, estes défices têm sido descritos também em doentes não medicados e com critérios clínicos de remissão do episódio depressivo. Nagane *et al* compararam o perfil cognitivo entre doentes medicados com antidepressivos, doentes em remissão não medicados e controlos saudáveis, demonstrando que os doentes não medicados apresentavam menos défices que os doentes sintomáticos e medicados com antidepressivos, mas défices mais acentuados que os controlos saudáveis. Surgiu assim a hipótese de que parte dos défices

que os doentes apresentam durante o episódio agudo se mantém após o alcance da eutímia, com impacto substancial na sua vida quotidiana². Embora já amplamente descritos e aceites, conforme referido, os mecanismos subjacentes a estes défices ainda não são completamente compreendidos. Em fases agudas da doença são frequentemente reportadas uma variedade de alterações relacionadas com a atenção, especialmente a velocidade de processamento e a atenção seletiva. No que concerne à memória foram identificados défices em vários domínios, incluindo memória visuo-espacial e memória verbal de curto e longo prazo. No domínio das funções executivas são encontrados défices na resolução de problemas, planeamento, flexibilidade cognitiva, fluência verbal, tomada de decisão e capacidade de inibir um estímulo de modo a facilitar o processamento de outra fonte de informação⁹. Tem sido hipotetizado que as alterações encontradas ao nível da memória verbal poderão estar relacionadas com o risco futuro para quadros neurodegenerativos nos doentes deprimidos⁸.

A manutenção dos défices cognitivos em fases de remissão da doença tem sido também reportada e cada vez mais aceite quer no seio da comunidade científica quer na clínica. Os domínios que mais frequentemente têm sido descritos como deficitários são a atenção e as funções executivas⁷. À semelhança do que se encontra descrito para outras doenças mentais, nos episódios recorrentes verifica-se também um agravamento cumulativo das funções cognitivas que parece ser proporcional ao número de episódios^{1,8}. Por outro lado, um início mais tardio da doença prediz maior impacto cognitivo, quer na fase aguda, quer na fase de eutímia⁸.

Vários estudos anatómicos e de neuroimagem têm revelado alterações funcionais nas áreas fronto-estriatais, que modulam estruturas límbicas e do tronco cerebral envolvidas na regulação do comportamento e emoções. Diversas áreas do córtex pré-frontal (CPF) encontram-se sub-activadas em doentes com PDM, particularmente o CPF dorso-lateral, o córtex orbito-frontal e o CPF medial, refletindo alterações progressivas dos circuitos cortico-estriado-pálido-talâmico já identificadas na PDM. Estes défices podem ser em parte atribuídos a alterações de origem microvascular encontradas na substância branca cerebral destes doentes^{8,10}.

A amígdala, como estrutura central do sistema límbico, desempenha um papel crucial no binómio comportamento-emoções. Em doentes com PDM verifica-se um aumento do fluxo sanguíneo e do metabolismo de glicose na amígdala. Tais elevações relacionam-se positivamente com a gravidade da depressão. O aumento do metabolismo de glicose, associado à estimulação amigdalina excessiva de estruturas corticais envolvidas na memória declarativa parece estar relacionado com as rumações intrusivas evidenciadas pelos doentes com PDM¹¹. A sobreactivação ao nível da amígdala tem sido reportada mesmo após a remissão dos episódios depressivos, sendo um provável mecanismo mediador para a manutenção da sintomatologia cognitiva e inclusive para a ocorrência de futuros episódios depressivos.

Abordagem Terapêutica na Perturbação Depressiva Major e Défices Cognitivos

A base fundamental da terapêutica da PDM é o uso de fármacos antidepressivos, sendo actualmente os mais utilizados os inibidores

seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da noradrenalina e serotonina (ISRNS) e inibidores seletivos da recaptção da dopamina (ISRD). Os antidepressivos tricíclicos, largamente utilizados no passado, têm vindo a perder protagonismo face ao seu perfil de segurança¹². Terapêuticas farmacológicas adjuvantes para controlo de sintomas, como por exemplo as alterações do sono, são também frequentemente utilizadas. Adicionalmente, e apesar dos avanços psicofarmacológicos, as abordagens não farmacológicas, como psicoterapia, mantêm um papel importante no tratamento destes doentes^{10,13}.

Vários estudos têm procurado determinar quais os efeitos dos fármacos antidepressivos no tratamento dos défices cognitivos na PDM. Essa tem sido uma tarefa dificultada pela grande variabilidade entre amostras e metodologias implementadas nos diferentes estudos, que apresentam resultados contraditórios⁶. Keefe *et al*, numa revisão sistemática, concluíram que apesar da grande variabilidade entre as amostras dos diferentes estudos, bem como das metodologias aplicadas, haveria benefício da performance cognitiva nos doentes medicados com antidepressivos em dose otimizada⁶. Por outro lado, alguns estudos têm revelado que a incapacidade para as atividades de vida diária e para o trabalho nos doentes com PDM é mediada por défices nas funções executivas. Tendo em conta que uma parte significativa dos doentes, após atingir uma fase de eutímia, mantêm queixas de dificuldades nas atividades diárias, que implicam o envolvimento das funções executivas, coloca-se a hipótese de tais sintomas serem mediados por défices cognitivos residuais¹. Neste sentido, torna-se premen-

te a estruturação de estratégias terapêuticas que melhorem a performance cognitiva destes doentes e, conseqüentemente, a sua qualidade de vida. De facto, com a introdução de antidepressivos mais recentes, ocorreu uma melhoria do desempenho cognitivo destes doentes, comparativamente com o uso de antidepressivos tricíclicos. Segundo Nagane *et al.*, essa melhoria é assinalável sobretudo nas áreas da memória verbal e representação visual². No entanto, comparando os doentes em remissão não medicados com os doentes sintomáticos e medicados, uma parte significativa dos doentes manteve défices a nível da memória verbal, semelhantes aos doentes medicados. No que se refere aos défices da função executiva, não foram encontradas alterações significativas nos doentes não medicados e medicados com ISRS ou ISRNS em relação ao grupo controlo², ao contrário do verificado em doentes medicados com antidepressivos tricíclicos nos quais foram identificados défices significativos². As alterações das funções executivas com a toma dos antidepressivos tricíclicos podem ser explicadas pela sua elevada afinidade pelos recetores muscarínicos¹⁴.

A evidência sugere um efeito positivo no desempenho cognitivo em doentes medicados com ISRS, ISRNS e ISRD, sugerindo ainda que intervenções terapêuticas que atuam simultaneamente em várias vias neuroquímicas tenham um impacto positivo na cognição superior comparativamente com fármacos que têm uma acção mais específica. Neste sentido, na prática clínica é comum a associação a outras intervenções como a activação comportamental ou a psicoterapia, revelando benefícios superiores ao tratamento farmacológico isolado¹⁵.

No entanto, atualmente ainda não existe qualquer fármaco aprovado para utilização dirigida aos défices cognitivos da PDM. Não há, portanto, consenso quanto à melhor abordagem a adotar nestes doentes¹⁵. Recentemente, e à semelhança do que é já feito em doentes com esquizofrenia e doença bipolar, têm sido utilizados programas de reabilitação cognitiva mais alargados e completos, sendo exemplo a remediação cognitiva¹⁰. Embora os estudos de eficácia acerca desta técnica de tratamento na PDM sejam escassos, trata-se de uma terapia que se tem revelado eficaz em múltiplas situações. Para além das patologias supra-referenciadas, verificou ser eficaz em doentes com demência ou em doentes com alterações cognitivas após traumatismos crâneo-encefálicos. Uma meta-análise de McGurk *et al.* sugeriu a existência de melhorias na função cognitiva com um impacto moderado a elevado¹⁶. Outros estudos em doentes com esquizofrenia demonstraram ainda melhorias na memória de curto prazo e cognição social^{17,18}. Na PDM existe igualmente evidência de melhorias consideráveis na atenção, memória verbal, velocidade psicomotora e funções executivas¹⁰. Estes resultados traduzem-se em melhorias significativas nas atividades de vida diária, com melhor planeamento e execução das tarefas, aquisição de mais competências sociais, bem como, em alguns casos, a possibilidade de regresso ao trabalho¹³.

CONCLUSÕES

Os défices cognitivos fazem parte do quadro sintomático de um episódio depressivo major. Contudo, conforme foi descrito, uma

parte importante dos doentes mantém défices cognitivos residuais. Esses défices têm um importante papel na recuperação funcional dos doentes, pois condicionam um impacto negativo importante na vida dos doentes, muitas vezes interferindo nas atividades de vida diária, com o regresso à vida social e laboral, mas também funcionando como fator perpetuador de sofrimento, que aumenta o risco de recorrência dos episódios depressivos¹⁹. Atualmente não existe nenhum tratamento aprovado dirigido especificamente aos défices cognitivos na PDM, em parte devido ao pouco consenso quanto ao padrão de défices cognitivos característico destes quadros e à possível influência de terapêuticas prévias como fatores favorecedores.

No futuro, será importante a realização de estudos com metodologias mais robustas, que nos permitam tirar conclusões acerca de melhores opções terapêuticas. Não obstante, existem já formas de abordagem terapêutica possíveis nestes doentes, que têm demonstrado um efeito positivo, à semelhança do que acontece com outros doentes com doença mental grave. Estas abordagens incluem reabilitação cognitiva, com treino de competências, capacitando novamente o doente para as suas atividades habituais, de modo a permitir a sua melhor reintegração na comunidade e a melhorar a sua qualidade de vida.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / *References*

1. Baune BT, Miller R, Mcafoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res.* 2010;176(2-3):183-189.
2. Nagane A, Baba H, Nakano Y, et al. Comparative study of cognitive impairment between medicated and medication-free patients with remitted major depression: Class-specific influence by tricyclic antidepressants and newer antidepressants. *Psychiatry Res.* 2014:1-5.
3. Kikuchi T, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K. Association between antidepressant side effects and functional impairment in patients with major depressive disorders. *Psychiatry Res.* 2013:1-7.
4. World Health Organization, Mental Health Action Plan 2013-2020. 2013.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* 5th Edition. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
6. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive Effects of Pharmacotherapy for Major Depressive Disorder: A systematic Review. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(8):864-876.
7. Paelecke-habermann Y, Pohl J, Lepplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord.* 2005;89:125-135.

8. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder : a meta analysis. *Psychol Med*. 2013.
9. Murrrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu D V. Neurobiology of Learning and Memory Cognitive dysfunction in depression : Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96(4):553-563.
10. Porter RJ, Bowie CR, Jordan J, Malhi GS. Cognitive remediation as a treatment for major depression: A rationale, review of evidence and recommendations for future research. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2013;47(12):1165-1175.
11. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression : implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:240-249.
12. Wagner S, Engel A, Engelmann J, Herzog D, Dreimüller N, Müller MB. Early improvement as a resilience signal predicting later remission to antidepressant treatment in patients with Major Depressive Disorder : Systematic review and meta-analysis. 2017;94:96-106.
13. Salagre E, Solé B, Tomioka Y, Fernandes BS, Hidalgo-mazzei D, Garriga M. Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression : A systematic review and future perspectives. *J Affect Disord*. 2017;221:205-221.
14. Owens MJ, Morgan W., Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283(3):1305-1322.
15. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive Deficits and Functional Outcomes in Major Depressive Disorder: Determinants, Substrates, and Treatment Interventions. *Depress Anxiety*. 2013;30:515-527.
16. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1791-1802.
17. Wykes T, Brammer M, Mellers J, et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2002;181:144-152.
18. Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, et al. Cognitive Enhancement Therapy Protects Against Gray Matter Loss in Early Schizophrenia: Results From a Two-Year Randomized Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(7):674-682.
19. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, et al. Cognitive remission : a novel objective for the treatment of major depression ? *BMC Med*. 2016;14(9):1-18.