

[https://doi.org/10.24245/mim.v42iSupl\\_2.11388](https://doi.org/10.24245/mim.v42iSupl_2.11388)

## Muito além da remissão: vortioxetina e a recuperação funcional do paciente com depressão

Marcia Rozenthal

### Resumo

O transtorno depressivo maior (TDM) é frequentemente acompanhado por déficits cognitivos em domínios como atenção, memória e tomada de decisões, que persistem mesmo após a remissão dos sintomas afetivos, impactando significativamente o funcionamento diário.<sup>1,2</sup> Este artigo revisa o impacto dos antidepressivos na função cognitiva em pacientes com TDM, explorando tanto os potenciais efeitos benéficos quanto os neutros ou adversos.<sup>3</sup> Serão discutidos os mecanismos neurobiológicos subjacentes envolvidos, com foco na modulação de neurotransmissores (serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina), e o engajamento de regiões cerebrais-chave. Uma comparação entre as principais classes de antidepressivos será apresentada, destacando seus respectivos perfis cognitivos, com especial atenção à vortioxetina, que tem demonstrado um aspecto pró-cognitivo em estudos e revisões<sup>4-8</sup>, incluindo metanálises focadas em seu impacto.<sup>9,10</sup> A relação intrínseca entre depressão, disfunção cognitiva e tratamento farmacológico será examinada a partir de evidências de estudos clínicos, incluindo grandes ensaios de resultados de tratamento.<sup>11</sup> Finalmente, as implicações clínicas desses achados para o manejo otimizado de pacientes depressivos serão abordadas, enfatizando a importância da avaliação cognitiva no plano de tratamento para uma recuperação funcional abrangente, especialmente no contexto dos desafios impostos pela depressão de difícil tratamento<sup>12</sup> e em populações com comorbidades cognitivas.<sup>13</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** antidepressivos; cognição; depressão; função executiva; memória; atenção.

### Abstract

Major depressive disorder (MDD) is frequently accompanied by cognitive deficits in domains such as attention, memory, and decision-making, which often persist even after remission of affective symptoms, significantly impairing daily functioning.<sup>1,2</sup> This article reviews the impact of antidepressants on cognitive function in patients with MDD, exploring both their potential beneficial effects and their neutral or adverse effects.<sup>3</sup> The underlying neurobiological mechanisms are discussed, with a particular focus on the modulation of neurotransmitters (serotonin, norepinephrine, dopamine, and acetylcholine) and the involvement of key brain regions. A comparison of the major classes of antidepressants is presented, highlighting their respective cognitive profiles, with special emphasis on vortioxetine, which has demonstrated procognitive effects in clinical studies and review articles,<sup>4-8</sup> including meta-analyses evaluating its impact.<sup>9,10</sup> The intrinsic relationship between depression, cognitive dysfunction, and pharmacological treatment is examined based on evidence from clinical studies, including large treatment outcome trials.<sup>11</sup> Finally, the clinical implications of these findings for optimizing the management of patients with depression are discussed, emphasizing the importance of cognitive assessment within the treatment plan to achieve comprehensive functional recovery, particularly in the context of difficult-to-treat depression<sup>12</sup> and in populations with cognitive comorbidities.<sup>13</sup>

**KEYWORDS:** antidepressants; cognition; depression; executive function; memory; attention.

- Doutora em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ).
- Pós-doutorado em Engenharia de Sistemas e Computação pela Coordenação dos Programas de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da UFRJ.
- Professora Associada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
- Idealizadora e coordenadora da disciplina Envelhecimento e Saúde, obrigatória no curso de graduação em Saúde.
- Experiência como consultora da Universidade Politécnica de Madrid (UPM) em projeto da União Europeia, na área de Inteligência Ambiental.
- Idealizou e coordenou, junto ao Ministério da Educação (MEC – Secretaria de Educação Superior) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), projeto na área de Educação Superior e Envelhecimento Populacional no Brasil.
- CEO da Clínica Márcia Rozenthal – Neuropsiquiatria, Avaliação Neuropsicológica e Reabilitação Cognitiva.

**Recebido:** 06 de novembro de 2025

**Aceito:** 10 de agosto de 2026

### Correspondência

projetos@gruposbn.com.br

### Este artigo deve ser citado como:

Rozenthal M. Muito além da remissão: vortioxetina e a recuperação funcional do paciente com depressão. Med Int Méx. 2026; 42 (Supl 2): e11388.

## INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição psiquiátrica debilitante, caracterizada não apenas por sintomas afetivos como humor deprimido e anedonia, mas também por uma significativa carga de déficits cognitivos.<sup>2</sup> Esses déficits, que incluem prejuízos na atenção, memória, velocidade de processamento, função executiva e tomada de decisões, são prevalentes na fase aguda da doença, persistem em remissão e contribuem substancialmente para o comprometimento funcional e a qualidade de vida dos pacientes.<sup>1,14</sup> Metanálises recentes de ensaios clínicos randomizados reforçam a importância de abordar e compreender os efeitos do tratamento sobre esses déficits.<sup>9,10</sup> Embora os antidepressivos sejam a pedra angular do tratamento para os sintomas afetivos do TDM, o seu impacto sobre a cognição tem sido um campo de investigação complexo e muitas vezes contraditório.<sup>1,6</sup>

### Por que estudar a cognição?

A compreensão de como diferentes classes e agentes antidepressivos modulam a função cognitiva é crucial para otimizar os resultados terapêuticos e para o manejo holístico dos pacientes.

### Objetivo do artigo

Este artigo visa sintetizar o conhecimento atual sobre a relação entre antidepressivos e cognição, abordando os efeitos observados, os mecanismos neurobiológicos propostos, as distinções entre as classes de medicamentos, a evidência de estudos clínicos sobre mudanças cognitivas em pacientes tratados e as implicações clínicas desses achados para a prática psiquiátrica.

## Desenvolvimento

### Efeitos dos antidepressivos na função cognitiva: uma visão geral

Os efeitos dos antidepressivos na cognição são multifacetados e podem variar desde melhorias significativas até nenhum efeito ou, em alguns casos, piora. Uma recente revisão sistemática com metanálise examinou a extensão desses efeitos em pacientes com TDM.<sup>3,9</sup> É fundamental reconhecer que a própria depressão está intrinsecamente ligada à disfunção cognitiva, que pode se manifestar em diversos domínios e trazer implicações significativas para o prognóstico e a resposta ao tratamento.<sup>2</sup> A melhora cognitiva observada com o tratamento antidepressivo é, em parte, atribuída à remissão dos sintomas depressivos subjacentes, que por si só podem prejudicar a cognição.<sup>15</sup> No entanto, evidências crescentes sugerem que alguns antidepressivos podem ter efeitos pró-cognitivos diretos, independentemente da melhora do humor.<sup>9,10</sup> Tais efeitos são particularmente relevantes para déficits em domínios como a atenção sustentada, a memória de trabalho e a velocidade de processamento de informações.<sup>9,10</sup>

Atenção, memória e tomada de decisões são funções cognitivas complexas frequentemente comprometidas na depressão.<sup>1</sup> A atenção, em suas diferentes facetas (seletiva, sustentada, dividida), é fundamental para o processamento de informações.<sup>16</sup> A memória, especialmente a episódica e a de trabalho, é essencial para a aprendizagem e a resolução de problemas.<sup>16</sup> A tomada de decisões, que envolve a avaliação de riscos e recompensas, é crucial para o funcionamento diário.<sup>16</sup> A pesquisa indica que a melhora nessas áreas é um preditor importante de recuperação funcional no TDM.<sup>17</sup>

### Mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos cognitivos dos antidepressivos

Os mecanismos pelos quais os antidepressivos influenciam a cognição são complexos e envolvem a modulação de múltiplos sistemas neurotransmissores e circuitos cerebrais.<sup>3</sup>

- **Neurotransmissores:**

- Serotonina (5-HT): a modulação da 5-HT, especialmente por meio dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>4</sub> e 5-HT<sub>6</sub>, está ligada à plasticidade sináptica e à neurogênese no hipocampo, regiões cruciais para a memória e o aprendizado. A ativação dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> pode ter efeitos complexos, por vezes associados à disfunção cognitiva em alguns indivíduos.<sup>18</sup>
- Noradrenalina (NA): a NA desempenha um papel fundamental na atenção, alerta e velocidade de processamento, atuando via receptores alfa-1 e alfa-2 adrenérgicos no córtex pré-frontal e em outras áreas. O aumento da neurotransmissão noradrenérgica pode, portanto, melhorar esses domínios cognitivos.<sup>19</sup>
- Dopamina (DA): a DA é crucial para a função executiva, memória de trabalho, motivação e recompensa. Antidepressivos que aumentam a dopamina no córtex pré-frontal podem ter efeitos benéficos significativos sobre a cognição,<sup>20</sup> especialmente em pacientes com anedonia e fadiga proeminentes.
- Acetilcolina (ACh): embora menos diretamente visada pelos antidepressivos típicos, a ACh é vital para a atenção e a memória.<sup>21</sup> Antidepressivos com atividade anticolinérgica significativa (como os tricíclicos) podem prejudicar a cognição,

especialmente em populações mais vulneráveis, como os idosos.<sup>22</sup>

- Glutamato e GABA: a modulação indireta desses neurotransmissores excitatórios e inibitórios, respectivamente, por meio da ação em monoaminas pode influenciar a excitabilidade cortical e a plasticidade sináptica, contribuindo para os efeitos cognitivos.<sup>23</sup>

- **Regiões cerebrais envolvidas:**

- Córtex pré-frontal (CPF): fundamental para funções executivas, atenção e memória de trabalho. Antidepressivos podem restaurar a conectividade e a atividade neuronal no CPF.<sup>24</sup>
- Hipocampo: essencial para a memória e a regulação emocional. A neurogênese hipocampal, estimulada por alguns antidepressivos, tem sido associada à melhora cognitiva.<sup>24,25</sup> Além disso, a vortioxetina, por exemplo, demonstrou em estudos pré-clínicos a capacidade de desinibir a função das células piramidais e aumentar a plasticidade sináptica no hipocampo de ratos, o que é um mecanismo crucial para o aprendizado e a formação de memória.<sup>25</sup>
- Amígdala: embora primariamente associada à emoção, sua interação com o CPF e o hipocampo influencia o processamento de informações emocionalmente salientes e, conseqüentemente, a cognição social.<sup>24</sup>
- Circuitos neurais: a restauração da conectividade funcional em redes neuronais envolvidas na cognição (por exemplo, rede de modo-padrão, rede de saliência, rede executiva central) é um mecanismo-chave pelo qual os antidepressivos podem exercer seus efeitos pró-cognitivos.<sup>26</sup>

- Neuroproteção e inflamação: além da modulação neurotransmissora clássica, alguns antidepressivos, como a vortioxetina, têm demonstrado capacidade de exercer efeitos neuroprotetores diretos e impactar processos inflamatórios no cérebro.<sup>8</sup> Por exemplo, foi observado que a vortioxetina pode prevenir o comprometimento da memória induzido por lipopolissacarídeos (LPS), um modelo de inflamação, sem inibir diretamente a cascata inflamatória inicial, sugerindo mecanismos neuroprotetores independentes da modulação da inflamação aguda.<sup>8</sup> Essa ação pode contribuir para a melhora cognitiva ao proteger as estruturas neurais de danos e otimizar a função sináptica.<sup>8</sup>

O perfil cognitivo dos antidepressivos varia consideravelmente entre as classes, influenciando de maneiras distintas os domínios cognitivos em pacientes com TDM. Veja nas **Tabelas 1 e 2**.

**Relação entre depressão, cognição e tratamento antidepressivo: evidências de estudos**

A depressão é caracterizada por déficits cognitivos persistentes em uma significativa proporção de pacientes, mesmo durante a remissão dos

sintomas afetivos, e a compreensão desses déficits é crucial para o manejo.<sup>2</sup> Estudos indicam a presença de comprometimento em domínios como atenção, memória e função executiva, mesmo durante a remissão dos sintomas afetivos<sup>1</sup>. Essa “disfunção cognitiva residual” é um importante preditor de recaída e um obstáculo à recuperação funcional completa.<sup>1</sup>

A compreensão dos efeitos dos antidepressivos na cognição tem sido aprofundada por diversas revisões sistemáticas<sup>3,4</sup> e, mais recentemente, por metanálises de ensaios clínicos randomizados,<sup>9,29</sup> que consolidam os achados de múltiplos estudos. Grandes estudos de coorte sobre desfechos em longo prazo, como o STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), demonstraram a complexidade da remissão da depressão e a importância de múltiplos passos de tratamento para alcançar a resposta completa.<sup>11</sup> Embora o STAR\*D não tenha focado diretamente na cognição, ele enfatiza a necessidade de uma remissão robusta dos sintomas para resultados funcionais, o que indiretamente beneficia a função cognitiva.

Estudos controlados com placebo têm demonstrado que antidepressivos podem melhorar domínios cognitivos específicos em pacientes

**Tabela 1.** Comparação entre diferentes classes de antidepressivos e seus impactos na cognição

| Classes de antidepressivos                               | Detalhamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antidepressivos mais tradicionais (ISRSs e IRSNs)</b> | São como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), embora sejam eficazes no tratamento dos sintomas depressivos e levem a alguma melhora cognitiva secundária à remissão do humor, podem apresentar efeitos mistos na cognição. <sup>15,27</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>• Os <b>ISRSs</b>, em alguns casos, podem estar associados a uma leve redução na velocidade de processamento ou impactos na memória.<sup>27</sup></li><li>• Os <b>IRSNs</b> frequentemente demonstram melhorias mais consistentes em atenção e função executiva devido à sua ação noradrenérgica.<sup>15</sup></li></ul> |
| <b>Antidepressivos mais antigos</b>                      | Como os tricíclicos, esses antidepressivos são notórios pelos seus potentes efeitos anticolinérgicos, que podem prejudicar significativamente a memória e a atenção, especialmente em populações vulneráveis, como os idosos. <sup>22</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>IMAOs e atípicos</b>                                  | Outras classes, como os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e diversos agentes atípicos, possuem perfis cognitivos variados, alguns com potencial benéfico em domínios específicos e outros com efeitos neutros ou até sedativos. <sup>27,28</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Tabela 2.** Vortioxetina – perfil cognitivo de evidências

| Aspecto                                    | Detalhamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mecanismo</b>                           | Representa uma classe emergente, com um mecanismo de ação multimodal, combinando inibição da recaptação de serotonina com modulação direta de múltiplos receptores serotoninérgicos (5-HT <sub>1A</sub> , 5-HT <sub>1B</sub> , 5-HT <sub>3</sub> , 5-HT <sub>7</sub> , 5-HT <sub>1D</sub> ). <sup>7</sup>                                                                                                                                     |
| <b>Reconhecimento</b>                      | É amplamente reconhecida como um novo agente antidepressivo com propriedades pró-cognitivas. <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Evidências</b>                          | Diversos estudos clínicos, bem como revisões abrangentes <sup>4,5</sup> e metanálises recentes, tanto sobre antidepressivos em geral <sup>29</sup> quanto especificamente sobre a vortioxetina, <sup>9,10</sup> têm consistentemente demonstrado que a vortioxetina promove uma melhora significativa em domínios cognitivos, como função executiva, velocidade de processamento e atenção em pacientes com depressão. <sup>4,5,9,10,29</sup> |
| <b>Independência dos sintomas afetivos</b> | Importante salientar que esses efeitos pró-cognitivos são observados independentemente da melhora dos sintomas afetivos, <sup>6,30</sup> sendo igualmente evidentes em populações mais vulneráveis, como os idosos. <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Neuroproteção</b>                       | Além disso, sua capacidade de prevenir o comprometimento da memória por meio de ações de neuroproteção <sup>8</sup> e de otimizar a função neuronal em estruturas-chave, como o hipocampo, por meio do aumento da plasticidade sináptica, <sup>25</sup> reforça seu perfil cognitivo favorável.                                                                                                                                               |
| <b>Vortioxetina – ação nos receptores</b>  | Esse perfil é atribuído à sua ação única nos receptores de serotonina, que otimiza a neurotransmissão em circuitos neuronais relevantes para a cognição. <sup>25</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        |

deprimidos. Por exemplo, ensaios com vortioxetina usaram testes neuropsicológicos padronizados (Digit Symbol Substitution Test – DSST) e demonstraram melhorias significativas na velocidade de processamento e função executiva em comparação com placebo.<sup>6</sup> Além disso, revisões sistemáticas têm consolidado a evidência do impacto positivo da vortioxetina na cognição, inclusive em grupos específicos, como pacientes idosos,<sup>5</sup> e sua caracterização como um agente com propriedades pró-cognitivas,<sup>7</sup> com base em mecanismos como o aumento da plasticidade sináptica.<sup>25</sup> A demonstração de efeitos neuroprotetores e de prevenção de comprometimento da memória em modelos pré-clínicos adiciona mais uma camada de evidência para o perfil cognitivo da vortioxetina.<sup>8</sup> Da mesma forma, estudos com IRSNs também apontaram para melhorias em aspectos da atenção e memória de trabalho.<sup>15</sup> A extensão e a natureza da melhora cognitiva parecem depender do perfil de ação do antidepressivo e das características basais do paciente, incluindo a gravidade da disfunção cognitiva.

É importante ressaltar que a melhora cognitiva nem sempre se correlaciona diretamente com a melhora dos sintomas afetivos.<sup>2</sup> Isso sugere que alguns antidepressivos podem ter um efeito pró-cognitivo intrínseco, além de sua ação antidepressiva.<sup>6</sup> A persistência dos déficits cognitivos mesmo em remissão sintomática destaca a necessidade de tratamentos que visem especificamente a essa dimensão da doença.<sup>1</sup>

As implicações clínicas dos efeitos cognitivos dos antidepressivos são profundas e afetam o manejo de pacientes com TDM em várias frentes. Observe a **Tabela 3**.

## CONCLUSÃO

Os déficits cognitivos são centrais no transtorno depressivo maior, prejudicando a recuperação funcional e a qualidade de vida.<sup>12</sup> Antidepressivos modulam a cognição por mecanismos neurobiológicos, com variações entre classes; a vortioxetina mostra efeitos pró-cognitivos diretos, independentes da melhora do humor.<sup>3-7,9,10</sup> A

Tabela 3. Implicações clínicas dos efeitos cognitivos dos antidepressivos para o manejo de pacientes com depressão

| Aspecto clínico           | Detalhamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seleção de antidepressivo | A escolha do antidepressivo não deve considerar apenas a eficácia nos sintomas afetivos e o perfil de tolerabilidade, mas também o potencial impacto na cognição. Para pacientes que reportam queixas cognitivas significativas ou cuja disfunção cognitiva é proeminente, antidepressivos com um perfil pró-cognitivo documentado (como vortioxetina ou bupropiona), com base em metanálises <sup>3,9,10</sup> e estudos sobre mecanismos neuroprotetores e de plasticidade sináptica <sup>8,25</sup> podem ser preferíveis. <sup>4,5,7</sup> Isso é particularmente relevante no contexto da depressão de difícil tratamento, em que sintomas residuais, incluindo déficits cognitivos, representam desafios significativos para a pesquisa clínica e a prática, <sup>12</sup> e em que estratégias de tratamento em etapas são essenciais. <sup>11</sup> |
| Avaliação cognitiva       | A inclusão de uma avaliação cognitiva inicial e de acompanhamento na rotina clínica pode ajudar a identificar pacientes com déficits cognitivos e a monitorar a resposta ao tratamento. <sup>6</sup> Ferramentas de rastreio rápidas e válidas podem ser úteis nesse contexto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Resultados funcionais     | Melhorias na cognição são cruciais para o retorno aos funcionamentos social, ocupacional e acadêmico pleno. <sup>30</sup> A otimização da cognição pode, portanto, levar a melhores resultados funcionais em longo prazo e a uma melhor qualidade de vida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Populações especiais      | Em populações vulneráveis, como os idosos ou pacientes com comorbidades neurológicas (incluindo casos de demência), a escolha de antidepressivos com baixo risco de efeitos anti-colinérgicos e um perfil cognitivo favorável é ainda mais crítica para evitar o agravamento da disfunção cognitiva. <sup>22</sup> Estudos têm demonstrado que a eficácia e a segurança dos antidepressivos para a depressão em demência, por exemplo, são questões complexas, e os benefícios podem ser limitados, ressaltando a necessidade de abordagens cuidadosas e medicamentos com perfis mais favoráveis à cognição. <sup>13</sup> Nesse contexto, a vortioxetina tem se mostrado uma opção promissora, com revisões sistemáticas apontando para seus efeitos cognitivos benéficos em adultos mais velhos com depressão. <sup>5</sup>                               |
| Tratamento combinado      | A consideração de terapias combinadas (farmacológicas e não farmacológicas, como terapia cognitivo-comportamental, reabilitação cognitiva) pode ser benéfica para otimizar os resultados cognitivos. <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

inclusão da avaliação cognitiva na prática clínica e a escolha de fármacos adequados podem otimizar resultados, especialmente em depressão de difícil manejo,<sup>11-13</sup> enquanto pesquisas futuras devem explorar mecanismos e marcadores para aprimorar intervenções.

**Nota:** trechos não referenciados correspondem à opinião do(s) autor(es), com base em seus estudos e prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pan Z, Park C, Brietzke E, Zuckerman H, Rong C, Mansur RB, et al. Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2019 Feb;24(1):22-9.

2. Czerwińska A, Pawłowski T. Cognitive dysfunctions in depression - significance, description and treatment prospects. *Psychiatr Pol*. 2020 Jun 30;54(3):453-66.

3. Blumberg MJ, Vaccarino SR, McInerney SJ. Pro-cognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2020 Jul 21;81(4):19r13200.

4. Frampton JE. Vortioxetine: A Review in Cognitive Dysfunction in Depression. *Drugs*. 2016 Nov;76(17):1675-82.

5. Bishop MM, Fixen DR, Linnebur SA, Pearson SM. Cognitive effects of vortioxetine in older adults: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021 Jul 22;11:20451253211026796.

6. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;17(10):1557-67.

7. Dziwota E, Olajossy M. Vortioxetine - the new antidepressant agent with pro-cognitive properties. *Acta Pol Pharm*. 2016 Nov;73(6):1433-7.

8. Alboni S, Benatti C, Colliva C, Radighieri G, Blom JMC, Brunello N, et al. Vortioxetine Prevents Lipopolysaccharide-Induced Memory Impairment Without Inhibiting the Initial Inflammatory Cascade. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 4;11:603979.

9. Huang IC, Chang TS, Chen C, Sung JY. Effect of Vortioxetine on Cognitive Impairment in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 Dec 12;25(12):969-78.
10. Zhang X, Cai Y, Hu X, Lu CY, Nie X, Shi L. Systematic Review and Meta-Analysis of Vortioxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. *Front Psychiatry*. 2022 Jun 24;13:922648.
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.
12. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR, Bunker MT, Hollon SD, Demyttenaere K, et al. Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychol Med*. 2022 Feb;52(3):419-32.
13. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 31;8(8):CD003944.
14. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40.
15. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry*. 2014 Dec;59(12):649-54.
16. Correa CMC. Fatores que participam da tomada de decisão em humanos. [Dissertação de Mestrado em Neurociências e Comportamento]. São Paulo, SP: Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo; 2011.
17. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing L. The relationship between cognitive dysfunction and functional recovery in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):20-31.
18. Ślifirski G, Król M, Turło J. 5-HT Receptors and the Development of New Antidepressants. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):9015.
19. Borodovitsyna O, Flamini M, Chandler D. Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease. *Neural Plast*. 2017;2017:6031478.
20. De Oliveira ACPS. A influência da dopamina na motivação, aprendizagem e comportamentos de risco: implicações para a neuropsicopedagogia. In: Atena Editora (Organização). Ciências Humanas, Pensamento Crítico e Transformação Social. Ponta Grossa, PR: Atena Editora; 2024.
21. Sam C, Bordoni B. Physiology, Acetylcholine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557825/>. Acesso em: agosto de 2025.
22. Scalco MZ. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. *Braz J Psychiatry*. 2002 Apr;24:55-63.
23. Khodoruth MAS, Estudillo-Guerra MA, Pacheco-Barrios K, Nyundo A, Chapa-Koloffon G, Ouanes S. Glutamatergic System in Depression and Its Role in Neuromodulatory Techniques Optimization. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 14;13:886918.
24. Trifu SC, Trifu AC, Aluș E, Tătaru MA, Costea RV. Brain changes in depression. *Rom J Morphol Embryol*. 2020 Apr-Jun;61(2):361-370.
25. Dale E, Zhang H, Leiser SC, Xiao Y, Lu D, Yang CR, et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol*. 2014 Oct;28(10):891-902.
26. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jun;72(6):603-11.
27. Mo M, Abzhandadze T, Hoang MT, Sacuiu S, Jurado PG, Pereira JB, Naia L, Kele J, Maioli S, Xu H, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S. Antidepressant use and cognitive decline in patients with dementia: a national cohort study. *BMC Med*. 2025 Feb 25;23(1):82.
28. Park H, Han KM, Jeon H, Lee JS, Lee H, Jeon SG, et al. The MAO Inhibitor Tranylcypromine Alters LPS- and Aβ-Mediated Neuroinflammatory Responses in Wild-type Mice and a Mouse Model of AD. *Cells*. 2020 Aug 28;9(9):1982.
29. Rosenblatt JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Jul 25;19(2):pyv082.
30. Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord*. 2018 Mar 15;229:421-8.