



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA**

Monografia

**Uso de Escetamina para sintomas depressivos em paciente com Demência
Frontotemporal: um relato de caso**

JOSÉ EDSON OLIVEIRA ARAÚJO FILHO

**SALVADOR
2024**

JOSÉ EDSON OLIVEIRA ARAÚJO FILHO

**Uso de Escetamina para sintomas depressivos em paciente com Demência
Frontotemporal: um relato de caso**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Psiquiatria da Universidade Federal da Bahia como requisito para conclusão da Residência Médica em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini

**SALVADOR
2024**

EQUIPE

- José Edson Oliveira Araújo Filho, Hospital Universitário Professor Edgard Santo /UFBA. Correio-e: joseedsonfilho@gmail.com;
- Lucas de Castro Quarantini, Hospital Universitário Professor Edgard Santos /UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Hospital Universitário Professor Edgar Santos

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos Próprios.

AGRADECIMENTOS

- À minha filha Beatriz, por me ensinar a forma mais bonita e incondicional do amor.
- À minha esposa Kévia, por ser grande impulsionadora do aprimoramento da minha formação médica e, principalmente por fazer da nossa família um santuário de amor e cumplicidade.
- Aos meus pais Ana Cristina e Edson e minha irmã Ana Thereza pelo amor genuíno e por me apoiarem em mais esta etapa.
- Aos meus colegas de residência por serem sinônimo de acolhimento e compreensão. Com vocês, esta almejada caminhada ganhou ainda mais sentido.
- Aos professores e toda equipe de enfermagem por serem exemplo de empenho, qualidade técnica e humanidade.
- Ao meu professor orientador, Doutor Lucas de Castro Quarantini, pelas substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico psiquiatra.
- Ao Hospital das Clínicas, HUPES, em especial à Enfermaria 3B (primeira enfermaria psiquiátrica em hospital geral do Brasil) local que me ensinou, desde a graduação médica, o interesse genuíno e o respeito por tudo aquilo que é humano.
- Aos pacientes pela generosidade em dividir suas dores e experiências comigo, possibilitando essa vivência transformadora.

SUMÁRIO

1. ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
2. RESUMO	3
3. ABSTRACT	4
4. INTRODUÇÃO	5
5. OBJETIVOS	7
6. MATERIAIS E MÉTODOS	8
7. CASO CLINICO	9
8. DISCUSSÃO	12
9. CONCLUSÕES	14
10. REFERÊNCIAS	15

1. ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

GRÁFICOS

GRÁFICO. Pontuação MADRS x CGI (CGI – S e CGI- I)

2. RESUMO

USO DE ESCETAMINA PARA SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTE COM DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL: UM RELATO DE CASO. Introdução:

A demência frontotemporal (DFT) é uma condição médica grave, degenerativa, incapacitante, de difícil reconhecimento e tratamento. Dentre suas características clínicas, possui alta prevalência de sintomas depressivos, por vezes, de difícil tratamento. Neste sentido, a escetamina surge como uma alternativa terapêutica no manejo de tal condição clínica. **Objetivo:** O presente trabalho pretende relatar um caso clínico de paciente em uso de escetamina devido sintomas depressivos refratários em contexto de demência frontotemporal, acompanhado no Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgar Santos. **Materiais e métodos:** Foram realizadas, ao total, oito aplicações semanais de escetamina subcutânea, dose 0,5mg/kg, sendo realizadas avaliações do escore de depressão por meio da aplicação da escala de Montgomery & Åsberg (MADRS). Este trabalho tem aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. **Caso Clínico:** paciente 64 anos, com histórico de episódio depressivo remitido há 20 anos, passou a apresentar quadro de alteração comportamental há cerca de 2 anos, compatível com demência frontotemporal associada a sintomas depressivos de difícil tratamento. Neste sentido, paciente não obteve remissão de sintomas após uso de múltiplos antidepressivos e antipsicóticos, sendo indicado ECT, também sem resposta. Devido refratariedade de sintomas, foi indicada terapia com escetamina. Após oito sessões, paciente teve diminuição do escore da MADRS de cerca de 35% (40 para 26 pontos). **Discussão:** o presente trabalho traz resultados positivos em relação ao uso de escetamina no contexto de sintomas depressivos nas síndromes demenciais, dado que não corrobora em sua totalidade a boa resposta vista em outros contextos clínicos, porém, alça luz no referido tratamento como possibilidade de alívio sintomático. O uso de escetamina em contexto de cuidados paliativos em demência é abordado em poucos artigos. A escolha pela via de administração subcutânea pode fornecer benefício aos pacientes deprimidos com síndromes demências avançadas, especialmente, em cuidados domiciliares. **Conclusão:** a escetamina subcutânea parece ser uma alternativa terapêutica para pacientes em cuidados paliativos, notadamente no contexto da demência frontotemporal associada a sintomas depressivos proeminentes e refratários. Embora o presente relato de caso tenha mostrado resultados animadores, mais estudos com maior nível de evidência são necessários.

Palavras-Chave: escetamina, transtorno depressivo, demência frontotemporal.

3. ABSTRACT

USE OF ESKETAMINE FOR DEPRESSIVE SYMPTOMS IN A PATIENT WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA: A CASE REPORT.

Introduction: Frontotemporal dementia (FTD) is a serious, degenerative, disabling medical condition that is difficult to recognize and treat. Among its clinical characteristics, it has a high prevalence of depressive symptoms, sometimes difficult to treat. In this sense, esketamine emerges as a therapeutic alternative in the management of this clinical condition.

Objective: The present study aims to report a clinical case of a patient using esketamine due to refractory depressive symptoms in the context of frontotemporal dementia, followed at the Psychiatry Service of the Professor Edgar Santos University Hospital.

Materials and methods: A total of eight weekly applications of subcutaneous esketamine were performed, at a dose of 0.5mg/kg, and depression score was assessed using the Montgomery & Åsberg scale (MADRS). This study was approved by the Research Ethics Committee of the Professor Edgard Santos University Hospital.

Clinical Case: a 64-year-old patient, with a history of depressive episode that had been resolved for 20 years, started to present behavioral alteration about 2 years ago, compatible with frontotemporal dementia associated with depressive symptoms that are difficult to treat. In this sense, the patient did not obtain remission of symptoms after the use of multiple antidepressants and antipsychotics, and ECT was indicated, also without response. Due to refractoriness of symptoms, esketamine therapy was indicated. After eight sessions, the patient had a decrease in the MADRS score of approximately 35% (from 40 to 26 points). **Discussion:** This study presents positive results regarding the use of esketamine in the context of depressive symptoms in dementia syndromes, although it does not fully corroborate the good response seen in other clinical contexts. However, it sheds light on this treatment as a possibility of symptomatic relief. The use of esketamine in the context of palliative care in dementia is addressed in few articles. Choosing the subcutaneous route of administration may provide benefits to depressed patients with advanced dementia syndromes, especially in home care. **Conclusion:** subcutaneous esketamine seems to be a therapeutic alternative for patients in palliative care, especially in the context of frontotemporal dementia associated with prominent and refractory depressive symptoms. Although the present case report has shown encouraging results, further studies with a higher level of evidence are needed.

Keywords: Escetamine, depressive disorder, frontotemporal dementia

4. INTRODUÇÃO

A demência frontotemporal (DFT) é uma condição médica grave, degenerativa, incapacitante, de difícil reconhecimento e tratamento. Possui uma grande diversidade de sintomas que incluem alterações na linguagem, sintomas motores, executivos, cognitivos e comportamentais (OLNEY, 2017).

Dentre tais sintomas, chama atenção a significativa prevalência de sintomas depressivos. Uma metanálise de 27 estudos, trouxe que 33% dos pacientes com todos os subtipos de DFT revelaram sintomas depressivos (CHAKRABARTY, 2015). Inclusive, há dados na literatura apontando que sintomas depressivos graves, especialmente com características psicóticas, são preditores potenciais de neurodegeneração frontotemporal precoce, que geralmente não é diagnosticada como demência, na rotina clínica, e que comumente se apresentam como refratários às abordagens medicamentosas habituais (LEROY, 2021).

Devido à ausência de tratamento farmacológico aprovado pelas agências reguladoras internacionais, o manejo da DFT envolve uma combinação de estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Habitualmente, lança – se mão de antidepressivos com objetivo de melhora sintomática, sendo que alguns destes já foram inclusive testados, como: citalopram, fluoxetina, sertralina e paroxetina. Entretanto, os resultados mostraram melhorias discretas nos sintomas comportamentais da DFT, incluindo desinibição, irritabilidade, agitação, hiperoralidade e, menos consistentemente, em apatia, anedonia e humor deprimido (MALGORZATA, 2022; LEROY, 2021).

Neste sentido, poucas alternativas terapêuticas parecem ter algum benefício adicional, no manejo dos sintomas depressivos associados a DFT. Por si só, os antidepressivos tradicionais requerem várias semanas para exercer efeito terapêutico, e apenas um terço dos pacientes com TDM atinge a remissão após vários tratamentos (RUSH, 2006). A associação destes sintomas a uma síndrome demencial parece dificultar ainda mais alguma resposta terapêutica satisfatória (NEYLAN, 2023). Neste contexto, o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a escetamina, surgiu como uma alternativa com ação antidepressiva rápida para pacientes que não responderam aos antidepressivos monoaminérgicos (BERMAN, 2000; MURROUGH, 2013; ZARATE, 2006).

A cetamina é uma mistura racêmica de dois enantiômeros: S(+)-cetamina (ou esketamina) e R(-)-cetamina (ou arketamina), com o estereoisômero S(+) apresentando

maior afinidade pelo receptor NMDA do que R(-)-cetamina (WHITE, 1985). Trata – se de droga com propriedades analgésicas, psicodélicas e mais recentemente, antidepressivas, cujo potencial terapêutico tem sido cada vez mais estudado. Estudos têm mostrado a segurança e a eficácia da escetamina em pacientes com ideação suicida e depressão refratária (KIM, 2019), porém, ainda pouco se estudou sobre os efeitos nos sintomas depressivos da demência frontotemporal.

5. OBJETIVO

5.1 – Objetivo principal

O presente trabalho pretende relatar um caso clínico de paciente com sintomas depressivos refratários em contexto de demência frontotemporal, acompanhado no Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

5.2 – Objetivo Específico

Descrever os resultados do uso de escetamina em paciente com sintomas depressivos refratários em contexto de demência frontotemporal.

Discutir sobre o papel da escetamina no manejo de sintomas depressivos associados a demência frontotemporal

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi relatado neste estudo, um caso clínico de um paciente acompanhado no serviço de Psiquiatria, do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, em Salvador, Bahia devido refratariedade de sintomas depressivos.

Neste sentido, descrevemos o resultado da aplicação de oito sessões semanais de escetamina, por via subcutânea, em dose 0,5mg/kg. As sessões foram realizadas em ambiente hospitalar (pólo de terapia infusional), com monitoramento contínuo dos sinais vitais e vigilância médica.

A eficácia do tratamento foi avaliada utilizando a Escala de Depressão de Montgomery & Åsberg (MADRS), em quatro momentos distintos: na admissão do paciente, na primeira, quarta e oitava semana após a primeira aplicação (dia 1, 2, 4 e 8).

De forma complementar, utilizamos também escala CGI (CGI – S e CGI – I), com intuito de mensurar dados objetivos da impressão clínica global do paciente antes do tratamento e no seguimento do tratamento.

Com intuito de discutir os resultados obtidos com os dados da literatura vigente, foi realizada revisão integrativa da literatura nas bases de dados do SciELO e PubMed, até o ano de 2024.

Este trabalho tem aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

7. CASO CLINICO

Trata – se de paciente masculino, 64 anos, branco, casado, com baixa escolaridade (ensino médio incompleto), natural e procedente de Salvador (Bahia).

Esposa relata histórico prévio de episódio depressivo há cerca de 20 anos em contexto de falecimento do pai, com remissão total de sintomas após uso de escitalopram 20mg/dia. Entretanto, familiar refere abertura de quadro de alteração comportamental há cerca de 2 anos, quando chamou atenção da família o discurso delirante persecutório, com conteúdo político e ideológico. Nesta época, fazia uso abusivo de álcool. Familiares aponta que paciente estava nitidamente irritado, com prejuízo no autocuidado, apatia e desinteresse pelo cotidiano habitual. Apresentava ideação de morte e suicida, com discurso desesperançoso sobre a vida. Nega tentativas de suicídio.

Neste período, passou a evoluir com ideias delirantes persecutórias de maneira mais frequente - “polícia vai me prender, juntamente com meu filho” - mantendo humor irritado, com momentos de heteroagressividade, inclusive com episódio de agitação psicomotora. Esposa conta que durante viagem para outra cidade, chamou atenção de familiares a forma repetitiva e rígida que o paciente se referia ao combustível do carro (dizia que estava faltando, porém, o tanque estava cheio). Durante este período, fez uso de múltiplos antidepressivos em dose otimizadas, juntamente com terapia antipsicótica sem remissão completa de sintomatologia depressiva.

Após 6 meses, paciente teve piora importante do humor, evoluindo com marcante apatia, anedonia, avolição, notório prejuízo do autocuidado e na funcionalidade. Realizou dez sessões de eletroconvulsoterapia (ECT) com melhora de humor sustentada durante apenas trinta dias, evoluindo com nova piora após este período.

Diante da dificuldade em manter resposta terapêutica, foi conduzido ao Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, onde foi internado para investigação de quadro clínico. Neste internamento, realizou outro ciclo de 10 sessões de ECT, desta vez, interrompido devido ausência de benefício clínico claro. Neste momento, aventou – se a hipótese diagnóstica de demência frontotemporal.

Após cerca de um mês, teve nova piora de sintomas, com grande apatia (sem iniciativa para qualquer atividade do cotidiano). Esposa relata perda de interesse empático em relação aos filhos e netos.

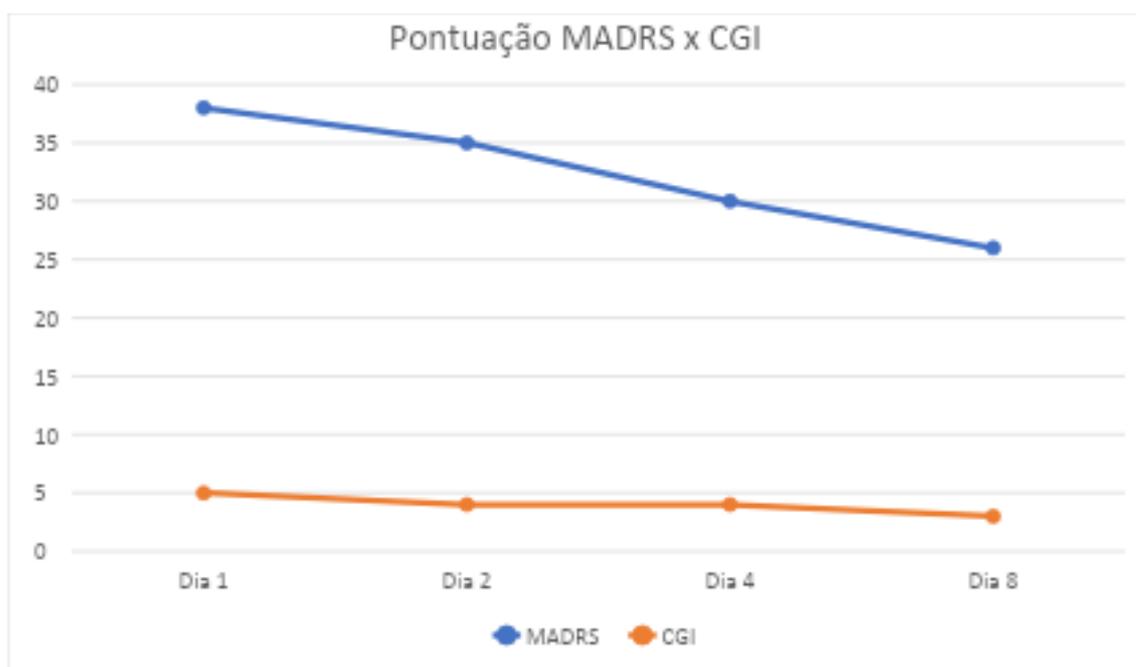
Adicionalmente, paciente realizou exames complementares, dos quais chamavam atenção o PET FDG cerebral com discreta a moderada hipoconcentração de radiotraçador em lobos temporais e frontais bilaterais e o estudo do líquido cefalorraquidiano positivo para proteína tau e proteína B amiloide. Ao teste de Adenbrooke, paciente demonstrava resultados compatíveis com diagnóstico de demência frontotemporal.

Diante da história clínica, juntamente com os achados dos exames complementares, foi confirmado o diagnóstico de Demência Frontotemporal variante comportamental, com importante núcleo sintomatológico depressivo associado.

Durante a primeira consulta, no serviço de triagem do ambulatório de depressão refratária do serviço de Psiquiatria do HUPES, apresentava – se com importante sintomatologia depressiva que se caracterizava por: tristeza relatada e aparente, apetite e sono reduzidos, mantendo queixa de letargia. Mostrava – se apático, participando da entrevista de maneira evasiva, mantendo – se em mutismo em quase totalidade da consulta. Estava em uso de Aripiprazol 10mg/dia, Rivotril 0,5mg/noite, Trazodona de liberação prolongada 225mg/dia e clozapina 75mg/dia.

Uma entrevista baseada na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Aasberg (MADRS) foi conduzida e sugeriu o diagnóstico de depressão severa à admissão: 38 pontos. Diante do quadro de refratariedade aos medicamentos antidepressivos e estratégias potencializadoras, inclusive ao ECT, foi indicado o tratamento com escetamina. Uma semana após a primeira sessão de escetamina, foi procedida nova aplicação da MADRS que resultou em pontuação 35. Duas novas avaliações, com intervalos de 4 semanas, foram realizadas (referente aos dias 5 e 8 – período da fase aguda de tratamento) resultando em pontuação 30 e 26, respectivamente (vide gráfico abaixo).

O aspecto clínico global foi aferido através da CGI (CGI – S na admissão e CGI – I no seguimento), sendo observado uma mínima melhora com o transcorrer das oito sessões de tratamento (vide gráfico abaixo).

Gráfico – Pontuação MADRS x CGI

* Dia 1: CGI – S e Dia 2, 4 e 8: CGI – I

8. DISCUSSÃO

A correta identificação da demência frontotemporal (DFT) pode ser um desafio, principalmente, na abertura do quadro, até mesmo para um clínico experiente. A inespecificidade do quadro clínico, juntamente com a similaridade (muitas vezes, concomitância) com um transtorno depressivo traz ainda mais morbidade e dificuldade no manejo clínico (BYSTAD, 2024).

Pacientes com demência frontotemporal (DFT) podem ter um grande comprometimento da sua funcionalidade e da sua qualidade de vida devido aos sintomas depressivos. Devido à ausência de tratamento farmacológico aprovado pelas agências reguladoras internacionais, o manejo da DFT envolve uma combinação de estratégias farmacológicas e não farmacológicas (NEYLAN, 2023)

Neste sentido, pacientes e cuidadores devem ser aconselhados de que o objetivo das intervenções medicamentosas são, normalmente, a melhoria ou redução na frequência ou gravidade dos sintomas e que a resolução completa de um problema pode não ser viável (NEYLAN, 2023).

É justamente dentro desta perspectiva de controle sintomático e melhora de qualidade de vida que parece se inserir o tratamento com escetamina para este perfil de pacientes. Como demonstrado neste relato de caso, a administração de escetamina pode melhorar alguns aspectos depressivos como sono, apetite, apatia e anedonia, conferindo melhoria na qualidade de vida, mesmo sem atingir a remissão total de sintomas. A diminuição na pontuação da MADRS em cerca de 35% comparado à admissão, ao final da fase aguda de tratamento, nos faz pensar que, embora o uso da escetamina não tenha alcançado o patamar de resposta (diminuição de 50% do baseline), a melhora da qualidade de vida e da funcionalidade relatadas pelo familiar, podem conferir algum benefício ao seu uso no contexto das demências.

É importante chamar atenção que poucos trabalhos científicos têm abordado o potencial terapêutico da escetamina no que tange ao manejo dos sintomas depressivos associados a demência frontotemporal. Entretanto, há alguns estudos que já trazem benefícios do uso de escetamina para alívio de sintomas depressivos em contexto de cuidados paliativos em pacientes com câncer, DPOC e ICC avançados e demências (BARBOSA, 2023; ROCHA, 2021; SHEHATA, 2022), o que pode ajudar a entender o importante papel que o referido medicamento pode ocupar no manejo destes pacientes.

O uso de escetamina não é associada à emergência de prejuízos cognitivos persistentes. Inclusive, parece ter menor probabilidade de piorar a cognição em comparação com outros tratamentos, como ECT, em pacientes com quadro depressivos graves (LACERDA, 2019). No entanto, a escetamina também pode causar outros efeitos colaterais, como aumento transitório da pressão arterial e frequência cardíaca, dissociação, pensamentos confusos, náuseas, vômitos e cistite hemorrágica (SHORT, 2018). Por tratar – se de população majoritariamente, idosa, o uso de escetamina em pacientes com demência, precisa ser cuidadosamente monitorado por se tratar de população especialmente sensível a efeitos colaterais.

Outro importante ponto a ser discutido, diz respeito a escolha de administração de escetamina por via subcutânea, uma vez que estudos mostram que não há prejuízo da efetividade e segurança (CAVENAGHI, 2021). Neste sentido, a escolha por esta via pode conferir ao paciente idoso, portador de demência, melhor comodidade e segurança, trazendo maior acessibilidade e facilidade de gerenciamento à equipe assistente, por exemplo à nível de cuidados domiciliares, dentro da perspectiva de cuidados paliativos.

A partir disso, este estudo corrobora o papel da escetamina como possível ferramenta terapêutica, acessível e eficaz para melhorar a qualidade de vida e promover alívio sintomático aos pacientes com sintomas depressivos em contexto de demência frontotemporal.

9. CONCLUSÕES

O presente trabalho corrobora o papel da escetamina como uma ferramenta terapêutica útil na melhoria da qualidade de vida e na amplificação de cuidados no contexto do manejo dos sintomas depressivos correlacionados às síndromes demenciais, mais especificamente da demência frontotemporal (DFT).

Reiteramos que é prudente considerar a escetamina como um tratamento adjuvante, em combinação com outros agentes, para os sintomas depressivos associados à DFT, uma vez que os estudos nesta população ainda são incipientes e o próprio cenário clínico impõe dificuldades de manejo e resposta terapêutica.

Este estudo também oportuniza a discussão que permeia a importância dos cuidados psiquiátricos em pacientes portadores de doenças graves e incuráveis, no sentido da participação do psiquiatra na rede de assistência em cuidados paliativos.

Nesta direção, o presente trabalho ratifica a escetamina como alternativa terapêutica acessível e viável, inclusive em contexto de cuidados domiciliares (maior facilidade pela escolha da aplicação via subcutânea), no que tange ao alívio de sintomas depressivos.

Embora os resultados deste relato de caso sejam animadores, entendemos que são necessários mais artigos com desenhos de estudo que favoreçam maior grau de evidência, uma vez que não foram identificados ensaios clínicos randomizados e controlados, para melhor estudar os resultados do tratamento com escetamina nesta população.

10. REFERÊNCIAS:

BARBOSA, M. G.; GARCIA, G. T.; SARIN, L. M.; JACKOWSKI, A. P. *Efficacy and safety of ketamine for the treatment of depressive symptoms in palliative care: A systematic review. Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 45, n. 2, p. 182-195, 2023. Epub Apr. 19, 2023.

BERMAN, R. M.; CAPIELLO, A.; ANAND, A.; OREN, D. A.; HENINGER, G. R.; CHARNEY, D. S.; et al. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biological Psychiatry*, v. 47, p. 351-354, 2000.

BYSTAD, Martin; GRØNLI, Ole; WYNN, Rolf. *Major depression mistaken as frontotemporal dementia due to PET scan. Journal of the Royal Society of Medicine Open*, v. 15, n. 4, p. 1-3, 2024.

CAVENAGHI, V. B.; DA COSTA, L. P.; LACERDA, A. L. T.; HIRATA, E. S.; MIGUEL, E. C.; FRAGUAS, R. *Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 513068, 28 maio 2021

CHAKRABARTY, T.; SEPEHRY, A. A.; JACOVA, C.; HSIUNG, G. Y. *The prevalence of depressive symptoms in frontotemporal dementia: a meta-analysis. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, [s.l.], v. 34, n. 5-6, p. 304-312, 2012.

KIM, J.; FARCHIONE, T.; POTTER, A.; CHEN, Q.; TEMPLE, R. *Esketamine for treatment-resistant depression – first FDA-approved antidepressant in a new class. New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 1-4, 2019.

LACERDA, A. L. T.; DEL PORTO, J. A. *Uso da Cetamina no tratamento de transtornos psiquiátricos e dor crônica: teoria e prática. São Paulo: Editora dos Editores, 2019. p. 85-92.*

LEROY, M.; BERTOUX, M.; SKROBALA, E.; MODE, E.; ADNET-BONTE, C.; LEBER, I.; et al. *Characteristics and progression of patients with frontotemporal dementia in a regional memory clinic network. Alzheimer's Research & Therapy*, v. 13, n. 1, p. 19, 2021.

MCINTYRE, Roger S.; JAIN, Rakesh. *Glutamatergic Modulators for Major Depression from Theory to Clinical Use. CNS Drugs*, v. 38, p. 869-890, 2024.

MONTGOMERY, S. A.; ASBERG, M. *A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry*, v. 134, p. 382-389, abr. 1979.

MURROUGH, J. W.; IOSIFESCU, D. V.; CHANG, L. C.; AL JURDI, R. K.; GREEN, C. E.; PEREZ, A. M.; et al. *Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. American Journal of Psychiatry*, v. 170, p. 1134-1142, 2013.

NEYLAN, Kyra D.; MILLER, Bruce L. *New Approaches to the Treatment of Frontotemporal Dementia. Neurotherapeutics*, v. 20, p. 1055-1065, 2023.

OLNEY, N. T.; SPINA, S.; MILLER, B. L. *Frontotemporal dementia. Neurologic Clinics*, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 515-536, 2005.

PADHI, A.; FINEBERG, N. *Clinical Global Impression Scales. In: STOLERMAN, I. P. (ed.). Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin; Heidelberg: Springer, 2010

PATARROYO-RODRIGUEZ, L.; CAVALCANTI, S.; VANDE VOORT, J. L.; SINGH, B. *O uso de cetamina para o tratamento da anedonia na depressão. Drogas do SNC*, v. 38, n. 8, p. 583-596, ago. 2024

ROCHA, Fabio Lopes; DE VASCONCELOS CUNHA, Ulisses Gabriel; PASCHOALIN, Roberta Campos; HARA, Cláudia; THOMAZ, Débora Pereira. *Use of subcutaneous ketamine to rapidly improve severe treatment-resistant depression in a patient with Alzheimer's disease. International Clinical Psychopharmacology*, v. 36, n. 2, p. 104-105, mar. 2021.

RUSH, A. J.; TRIVEDI, M. H.; WISNIEWSKI, S. R.; NIERENBERG, A. A.; STEWART, J. W.; WARDEN, D.; et al. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. American Journal of Psychiatry*, v. 163, p. 1905-1917, 2006.

SHEHATA, I.; MASOOD, W.; NEMR, N.; ANDERSON, A.; BHUSAL, K.; EDINOFF, A. N.; CORNETT, E. M.; KAYE, A. M.; KAYE, A. D. *The Possible Application of Ketamine in the Treatment of Depression in Alzheimer's Disease. Neurology International*, v. 14, p. 310-321, 2022.

SHORT, B.; FONG, J.; GALVEZ, V.; SHELKER, W.; LOO, C. K. *Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. Lancet Psychiatry*, v. 5, n. 1, p. 65-78, jan. 2018

URBAN-KOWALCZYK, Małgorzata; KASJANIUK, Magdalena; ŚMIGIELSKI, Janusz; KOTLICKA-ANTCZAK, Magdalena. *Major Depression and Onset of Frontotemporal Dementia. Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 18, p. 2807-2812, 2022.

WHITE, P. F.; SCHUTTLER, J.; SHAFER, A.; STANSKI, D. R.; HORAI, Y.; TREVOR, A. J.; et al. *Comparative pharmacology of the ketamine isomers: studies in volunteers. British Journal of Anaesthesia*, v. 57, p. 197-203, 1985.

ZARATE, C. A.; SINGH, J. B.; CARLSON, P. J.; BRUTSCHE, N. E.; AMELI, R.; LUCKENBAUGH, D. A.; et al. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Archives of General Psychiatry*, v. 63, p. 856, 2006