

ANÁLISE DO USO DA DROGA PSICODÉLICA CETAMINA PARA TRATAMENTO DE DEPRESSÃO EM IDOSOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Mariana Gianisella Ribeiro¹
Ana Clara Leão Gomes²
Rebeca Bressan Paixão³
Amanda Santoro Fonseca Bacchin⁴

RESUMO: Introdução: O envelhecimento populacional apresenta um perfil de morbimortalidade inusitado, com a redução das doenças infectocontagiosas e aumento de doenças crônico-degenerativas, como a depressão, que atinge cerca de 30% dos idosos. A depressão, trata-se de uma condição complexa, influenciada por fatores biológicos, psicológicos e sociais. Embora existam mais de oito classes de antidepressivos no mercado, apenas 30 a 35% dos pacientes respondem adequadamente ao tratamento. Um desses medicamentos é a cetamina, tradicionalmente utilizada como anestésico, que tem demonstrado eficácia em quadros de depressão resistente. Estudos sugerem que sua ação sobre neurotransmissores, como o glutamato, é capaz de mitigar os sintomas depressivos ao bloquear receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e ativar outros que estimulam a neuroplasticidade das sinapses, como α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-acidoprpionico (AMPA). O presente trabalho visa sintetizar achados sobre o uso da cetamina no tratamento de depressão em idosos através de revisão de literatura. Objetivo: Compreender os efeitos do uso de cetamina em idosos para tratamento de depressão. Metodologia: Revisão de literatura realizada no banco de dados Pubmed, Scielo, Lilacs em artigos que cumpriram os critérios de inclusão, exclusão e descritores. Resultados: Estudos indicam melhorias significativas após 8 infusões iniciais de cetamina, destacando benefícios como bem-estar psicológico e redução de ideias suicidas em pacientes acima de 60 anos. Embora sua eficácia tenha sido observada em idosos, comparações com adultos mais jovens revelaram maior responsividade nestes últimos quando inicia o tratamento precocemente. A cetamina também se mostrou eficaz no tratamento da depressão catatônica em idosos, apresentando resultados positivos como alternativa à terapia eletroconvulsiva em situações como a pandemia e comorbidades restritivas. Pesquisas com spray nasal de cetamina na França mostraram redução na pontuação da Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg, porém a dose ideal para idosos, nesse estudo, não foi definida. Já em outro estudo sobre a dosagem em veteranos militares idosos indicam maior probabilidade de segurança e eficácia de resposta com cetamina 0,5mg, e essa tendo melhor probabilidade de tratamento em comparação ao midazolam. Revisões ressaltam a escassez de literatura sobre este assunto, sendo isso uma limitação, apesar de resultados promissores até o momento. Conclusão: A cetamina é promissora para a depressão resistente em idosos, embora haja resultados incertos. Seu uso demonstra rápida remissão, mas desafios, como definir a dose ideal, forma de administração e compreender efeitos a longo prazo, persistem. Portanto, são necessárias pesquisas adicionais para orientações mais específicas para prática clínica, visando aprimorar o tratamento da depressão em idosos.

2673

Palavras-chave: Depressão. Cetamina. Tratamento. Idosos.

¹Estudante de Medicina - Universidade Santo Amaro.

²Estudante de Medicina, Universidade Santo Amaro.

³Estudante de Medicina, Universidade de Santo Amaro.

⁴Médica Geriatra- Universidade Santo Amaro.

ABSTRACT: Introduction: Population aging presents an unusual morbidity and mortality profile, with a reduction in infectious diseases and an increase in chronic-degenerative diseases, such as depression, which affects around 30% of the elderly. Depression is a complex condition, influenced by biological, psychological and social factors. Although there are more than eight classes of antidepressants on the market, only 30 to 35% of patients respond adequately to treatment. One of these medications is ketamine, traditionally used as an anesthetic, which has demonstrated effectiveness in resistant depression. Studies suggest that its action on neurotransmitters, such as glutamate, is capable of mitigating depressive symptoms by blocking N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and activating others that stimulate the neuroplasticity of synapses, such as α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-acidopropionic acid (AMPA). The present work aims to synthesize findings on the use of ketamine in the treatment of depression in the elderly through a literature review. Objective: Understand the effects of using ketamine in the elderly to treat depression. Methodology: Literature review carried out in the Pubmed, Scielo, Lilacs database on articles that met the inclusion, exclusion and descriptor criteria. Results: Studies indicate significant improvements after 8 initial infusions of ketamine, highlighting benefits such as psychological well-being and reduction of suicidal ideas in patients over 60 years of age. Although its effectiveness has been observed in the elderly, comparisons with younger adults revealed greater responsiveness in the latter when starting treatment early. Ketamine has also been shown to be effective in treating catatonic depression in the elderly, presenting positive results as an alternative to electroconvulsive therapy in situations such as the pandemic and restrictive comorbidities. Research with ketamine nasal spray in France showed a reduction in Montgomery-Åsberg Depression Scale scores, but the ideal dose for elderly people in this study was not defined. Another study on dosage in elderly military veterans indicates a greater probability of safety and efficacy of response with 0.5mg ketamine, which has a better probability of treatment compared to midazolam. Reviews highlight the scarcity of literature on this subject, which is a limitation, despite promising results to date. Conclusion: Ketamine is promising for resistant depression in the elderly, although results are uncertain. Its use demonstrates rapid remission, but challenges, such as defining the ideal dose, method of administration and understanding long-term effects, persist. Therefore, additional research is needed to provide more specific guidelines for clinical practice, aiming to improve the treatment of depression in the elderly.

Keywords: Depression. Ketamine. Treatment. Elderly.

RESUMEN Introducción: El envejecimiento poblacional presenta un perfil de morbilidad y mortalidad inusual, con una reducción de las enfermedades infecciosas y un aumento de las enfermedades crónico-degenerativas, como la depresión, que afecta alrededor del 30% de las personas mayores. La depresión es una condición compleja, influenciada por factores biológicos, psicológicos y sociales. Aunque existen más de ocho clases de antidepresivos en el mercado, sólo entre el 30 y el 35% de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento. Uno de estos medicamentos es la ketamina, utilizada tradicionalmente como anestésico, que ha demostrado eficacia en la depresión resistente. Los estudios sugieren que su acción sobre neurotransmisores, como el glutamato, es capaz de mitigar los síntomas depresivos al bloquear los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y activar otros que estimulan la neuroplasticidad de las sinapsis, como el α -amino-3-hidroxi. Ácido -5-metilisoxazol-4-acidopropiónico (AMPA). El presente trabajo tiene como objetivo sintetizar los hallazgos sobre el uso de ketamina en el tratamiento de la depresión en adultos mayores a través de una revisión de la literatura. Objetivo: comprender los efectos del uso

de ketamina em personas mayores para tratar la depresión. Metodología: Revisión de literatura realizada en las bases de datos Pubmed, Scielo, Lilacs sobre artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y descriptor. Resultados: Los estudios indican mejoras significativas después de 8 infusiones iniciales de ketamina, destacando beneficios como el bienestar psicológico y la reducción de ideas suicidas en pacientes mayores de 60 años. Aunque se ha observado su eficacia en personas de edad avanzada, las comparaciones con adultos más jóvenes revelaron una mayor capacidad de respuesta en estos últimos al iniciar el tratamiento tempranamente. La ketamina también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión catatónica en personas mayores, presentando resultados positivos como alternativa a la terapia electroconvulsiva en situaciones como la pandemia y comorbilidades restrictivas. Una investigación con aerosol nasal de ketamina en Francia mostró una reducción en las puntuaciones de la escala de depresión de Montgomery-Åsberg, pero no se definió la dosis ideal para las personas mayores en este estudio. Otro estudio sobre dosis en veteranos militares de edad avanzada indica una mayor probabilidad de seguridad y eficacia de respuesta con 0,5 mg de ketamina, que tiene una mejor probabilidad de tratamiento en comparación con midazolam. Las revisiones resaltan la escasez de literatura sobre este tema, lo cual es una limitación, a pesar de los resultados prometedores hasta la fecha. Conclusión: La ketamina es prometedora para la depresión resistente en los ancianos, aunque los resultados son inciertos. Su uso demuestra una remisión rápida, pero persisten desafíos, como definir la dosis ideal, el método de administración y comprender los efectos a largo plazo. Por lo tanto, se necesita investigación adicional para obtener directrices más específicas para la práctica clínica, con el objetivo de mejorar el tratamiento de la depresión en las personas mayores.

Palabras clave: Depresión. Ketamina. Tratamiento. Ancianos.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional, fenômeno mundial, traz consigo um novo perfil de morbimortalidade, com diminuição das doenças infectocontagiosas e elevada incidência e prevalência de doenças crônico-degenerativas, que impactam no planejamento de políticas públicas que viabilizem a atenção integral da população idosa.

Erroneamente, convencionou-se relacionar o aumento da expectativa de vida com a redução gradual da qualidade da mesma e neste contexto o surgimento de depressão nesta faixa etária está presente em até 30% dos idosos.^{1,2}

Além de causar grande sofrimento aos pacientes, a depressão se associa a piora da morbidade e mortalidade das demais patologias do idoso. Trata-se de uma condição complexa, influenciada por fatores biológicos, psicológicos e sociais.

Os principais fatores de risco para seu desenvolvimento são: declínio cognitivo, eventos traumáticos de vida, perda de entes próximos, sentimentos de inutilidade e solidão.

A depressão pode ser definida como o aparecimento de 5 ou mais sintomas clássicos no período de 2 semanas: humor deprimido, anedonia, mudança de apetite, ganho ou perda

de peso, alterações do sono, agitação ou lentificação psicomotora, perda de energia, fadiga, sentimento de culpa e inutilidade, dificuldade de concentração, indecisão e ideação suicida.¹

Existem algumas escalas usadas para diagnóstico e acompanhamento de pacientes depressivos, como a Escala de classificação da Catatonia Bush-Francis (BFCRS) usada em pacientes com sintomas típicos de catatonia (como imobilidade, alteração da consciência, comportamento motor anormal, imitação involuntária da voz), o estado de catatonia é facilitada por algumas condições médicas como a depressão e a esquizofrenia. E a Escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), que estratifica a gravidade dos sintomas depressivos e determina a tendência da gravidade do episódio depressivo de um paciente através de uma breve entrevista.⁵

Há disponíveis mais de oito classes de antidepressivos, com aproximadamente 22 substâncias ativas no mercado mundial para o tratamento farmacológico da depressão e ainda assim, apenas 30 a 35% dos pacientes respondem adequadamente ao tratamento.³

A cetamina tradicionalmente utilizada como anestésico na intubação orotraqueal, tem demonstrado eficácia em quadros de depressão resistente. Os estudos sugerem que sua modulação de neurotransmissores como o glutamato, é capaz de mitigar os sintomas depressivos através do bloqueio de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e ativação de outros que estimulam a neuroplasticidade das sinapses, como α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-acidoprónico (AMPA).⁴

Portanto, o presente trabalho visa sintetizar achados sobre o uso da cetamina no tratamento de depressão da população idosa através de revisão de literatura.

METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

Pesquisa de revisão bibliográfica para avaliar artigos científicos publicados sobre o uso de cetamina no tratamento de depressão em idosos.

3.2 Local de pesquisa

Pubmed, Scielo, Lilacs - base de dados online.

3.3 Sujeitos da pesquisa

Artigos científicos e espaço temporal publicados entre 2013 e 2023.

3.4 Critérios éticos

Conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, essa pesquisa dispensa a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

3.5 Critérios para inclusão

Foram utilizados alguns critérios como as seguintes palavras-chaves: “ketamine”, “depression”, elderly” e “treatment”. Todos os tipos de artigos científicos, idioma inglês, público mais idoso (maior de 50 anos) e pesquisas realizadas nos últimos dez anos.

3.6 Critérios para exclusão

O critério de exclusão inclui pesquisas sobre a utilização de cetamina realizadas em público infantil, adolescente e adulto. Também foram excluídos artigos que mencionavam o uso da cetamina para outras finalidades, além da depressão . Para estes, foram utilizados como base palavras chaves, data, título, objetivo, método, resultado e conclusão.

3.7 Descrição da coleta de dados

2677

Para estes, foram utilizados como base palavras chaves, data, título, objetivo, método, resultado e conclusão.

3.8 Variáveis de estudo

A pesquisa avaliará as variáveis: idosos com diagnóstico de depressão.

RESULTADOS

A cetamina tem tido destaque na investigação sobre uma intervenção promissora no tratamento da depressão resistente em idosos, oferecendo uma abordagem inovadora para pacientes que não respondem adequadamente a tratamentos convencionais. Vários estudos têm explorado o potencial terapêutico dessa substância, focando em diferentes aspectos desse tratamento. Apesar da descoberta do efeito positivo que a cetamina tem no tratamento de depressão, a dose ideal dessa substância ainda não foi definida, uma vez que o envelhecimento induz mudanças neuroanatômicas e farmacodinâmicas que aumentam os efeitos adversos, como aumento do efeito sedativo e diminuem a eficácia dos medicamentos,

principalmente de antidepressivos. Há mudanças também na farmacocinética pois nos idosos a absorção é mais lenta, a distribuição é alterada.

Um estudo avaliou a eficácia da cetamina nessa população, por meio do acompanhamento de 25 participantes com idade superior a 60 anos, avaliando mudanças nos quadros clínicos de depressão. Após 8 infusões iniciais, os participantes tiveram melhoras marcantes no bem-estar psicológico, qualidade do sono e uma notável redução de ideias suicidas. Além disso, passaram por uma avaliação por meio da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), sendo que aqueles que apresentaram uma pontuação inferior a 10 ou uma redução de 30% ou mais em relação à pontuação inicial, antes tratamento, foram selecionados para continuar no estudo.

Nesta segunda fase, os participantes receberam uma infusão por semana, por mais quatro semanas. As melhorias se mantiveram ao longo de todo o estudo, e os participantes que foram mantidos no estudo demonstraram melhorias ainda mais expressivas na pontuação do MADRS no final. Embora a maioria dos participantes tenha experimentado algum grau de melhora, uma pequena porcentagem de indivíduos com uma tendência suicida mais elevada apresentou um quadro de melhora menos evidente. Sendo assim, o estudo destaca a promissora resposta à cetamina na população idosa, especialmente entre aqueles que continuaram o tratamento.

Outra investigação deu destaque a eficácia e segurança dessa substância após seis infusões, realizando uma comparação entre idosos e jovens. Para essa avaliação foi utilizado a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) - para a análise de sintomas depressivos, Escala de Ideação Suicida de Beck (SSI) e Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HAMD)- para a análise de ideação suicida e Estados Dissociativos Administrada por Clínicos (CADSS) e a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) - para avaliar sintomas dissociativos e psicomotores.

Embora as infusões de cetamina tenham demonstrado eficácia em pacientes idosos, os resultados dos testes indicam que esse tratamento é mais eficaz em adultos e jovens, uma vez que os idosos tiveram menor responsividade aos antidepressivos (37,1% versus 57,8%) e taxa de remissão dos sintomas (15,8% versus 47,4%). De todo modo, é necessário considerar as características específicas de diferentes grupos populacionais ao avaliar a eficácia da cetamina, e também é pertinente ressaltar que as infusões de cetamina demonstraram efeitos antidepressivos e anti-suicidas rápidos, o que sugere um potencial terapêutico importante.

Além disso, a cetamina foi explorada como uma opção eficaz no tratamento da depressão catatônica em pacientes idosos. É uma condição grave, que por muito tempo foi tratada com terapia eletroconvulsiva (TEC). No entanto, devido à pandemia, a ventilação com máscara durante o procedimento representava um risco, pois poderia facilitar a disseminação do vírus. Diante dessa situação, surgiu a necessidade de explorar alternativas de tratamento para a depressão.

Nesse estudo foram investigados dois casos clínicos que evidenciaram a eficácia da cetamina no tratamento da depressão catatônica em pacientes idosos. No primeiro caso, uma mulher de 81 anos, diagnosticada com tuberculose e episódios depressivos catatônicos, era tratada com Terapia Eletroconvulsiva (TEC) até o desenvolvimento de problemas cardíacos que a fizeram mudar o tratamento. Apresentou uma melhora significativa nas primeiras horas após o início do tratamento com cetamina intravenosa. Com o decorrer das infusões, seus sintomas diminuíram progressivamente, além de ter tido uma redução significativa na pontuação da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (de 50 para 5) e da Escala de Avaliação da Catatonia Bush Francis (de 18 para 0), levando à interrupção do uso da cetamina e a continuidade e manutenção do tratamento apenas com antidepressivos orais.

No segundo caso, uma mulher de 76 anos, também com um quadro de depressão catatônica, desencadeada por medicamentos esteroides utilizados após uma cirurgia de catarata, a tornando mais ansiosa, emotiva, anhedônica e insegura para se movimentar e locomover. A paciente também era tratada com TEC, mas devido a complicações pulmonares iniciou tratamento com cetamina intravenosa. Ao decorrer da intervenção, experienciou uma melhora notável em seu humor e bem-estar geral. O tratamento com cetamina permitiu que ela recuperasse sua qualidade de vida e voltasse a desfrutar de atividades prazerosas com a família, mesmo tendo que interromper o tratamento antes do previsto devido a efeitos adversos relacionados à dissociação.

Dessa forma, foi discutido, assim como nos estudos anteriores, a importância da cetamina como uma opção terapêutica rápida e eficaz para a depressão, especialmente em cenários em que a TEC não é viável, seja por questões de segurança durante a pandemia ou devido a comorbidades do paciente. Ademais, esse estudo destaca a necessidade de considerar e atentar-se que a cetamina pode desencadear sintomas psicóticos em pessoas saudáveis ou com esquizofrenia, a tornando uma opção mais adequada para casos específicos de depressão catatônica. Portanto, são necessárias mais pesquisas para entender completamente o papel e os limites da cetamina nesse contexto clínico.

Um outro estudo realizado na França, utilizou spray nasal de cetamina, criado pela companhia da Janssen com até 84 mg, em pacientes com depressão resistente a tratamento, maiores de 18 anos e que não obtiveram resposta a pelo menos duas outras classes de tratamento para depressão. A cetamina foi iniciada com 56 mg (adultos com idade entre 18 e 65 anos) ou 28 mg (adultos com idade ≥ 65 anos) e ajustada individualmente durante o período de tratamento, que foi de 30 dias. Essa pesquisa foi realizada com 66 pacientes entre 50 a 65 anos, e tinham como maioria mulheres.

Para analisar o efeito dessa substância foi utilizado a MADRS, onde 25 pacientes tiveram a pontuação total média diminuindo 36,8% em relação a uma pontuação inicial. Vale ressaltar que a aplicação dessa escala não era obrigatória, o que impediu um resultado mais exato na pesquisa. Além disso, os efeitos adversos foram sedação, sonolência, tontura, aumento da PA, ansiedade, transtorno dissociativo. Todos esses efeitos foram transitórios e aconteceram no dia da administração do medicamento. Concluiu-se então que a pontuação total do MADRS diminuiu durante o período cumulativo do ATUc e não houve remissão.

Com objetivo de descobrir a dose ideal de cetamina para ser usada em um idoso, foi feita uma pesquisa que utilizou 3 doses de cetamina (0,5mg, 0,25mg e 0,1 mg) para comparar a resposta ao tratamento no sétimo dia de aplicação em relação a 0,3 mg de midazolam em uma população que tinha no mínimo 55 anos de idade, eram veteranos militares dos EUA, tinham depressão com sintomas moderados a graves ($MADRS \geq 27$) e eram resistentes ao tratamento. A probabilidade de obter uma resposta ao tratamento no sétimo dia era pelo menos 10% maior para a cetamina 0,5mg do que para o midazolam. 70% de que os participantes que receberam cetamina 0,5 obtiveram uma resposta ao tratamento no sétimo dia após a infusão, em comparação com uma chance de 46% para midazolam. Ademais, a cetamina 0,5mg apresentou poucos efeitos adversos, se mostrando segura.

Em um estudo de revisão foram analisados, alguns relatos de casos em que foi utilizado a cetamina no tratamento para depressão maior em idosos com resistência a tratamentos com antidepressivos convencionais, eletroconvulsoterapia e outras técnicas. Alguns vieses encontrados foram que a maioria dos estudos que utilizavam a ketamina como tratamento de depressão não revelavam as idades precisamente dos pacientes ou então informam apenas a média de idade da amostra impossibilitando distinguir se incluíam pacientes idosos. Os idosos demonstraram respostas variadas ao tratamento com cetamina IV na dose de 0,5mg/kg

Esse estudo conclui que por mais que a cetamina aparente ser promissora no tratamento de depressão maior em idosos resistente a tratamentos convencionais, há muito pouca literatura falando no assunto o que torna difícil uma conclusão precisa, já que os efeitos colaterais a longo prazo ainda não são completamente conhecidos.

Outro estudo estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, duplocego, controlado por ativos, realizado em 13 países entre agosto de 2015 e agosto de 2017, onde na primeira fase houve uma triagem de 4 semanas de duração avaliando a resposta ao tratamento atual, na segunda fase realizou-se a introdução duplo-cego do medicamento via nasal ou do placebo mais um antidepressivo oral também por 4 semanas, já na terceira e última fase foi a avaliação do pós-tratamento por 2 semanas. Em idosos maiores de 65 anos com depressão maior resistente a tratamento diagnosticada.

Embora tenha ocorrido uma diferença de 3,6 pontos no MADRS dos pacientes que estavam utilizando a cetamina em relação ao placebo, não foi uma diferença estaticamente satisfatória, porém foram observados que em idosos mais jovens (65 a 74 anos) e com a doença com início precoce (<55 anos) os resultados demonstraram mais eficiência. Concluindo que ainda são necessários mais estudos.

CONCLUSÃO

Em suma, a cetamina vem trazendo resultados controversos porém, em sua maioria é vista como uma opção terapêutica de grande potencial para a depressão ao tratamento em idosos apresentando muitos resultados positivos, no entanto, sua aplicação deve ser cuidadosamente considerada em diferentes contextos clínicos e características populacionais principalmente na população idosas que apresentam características singulares como polifarmácia e outras doenças de bases que podem impossibilitar ou atrapalhar o tratamento.

O uso da cetamina foi muito bem aceito em pacientes idosos com depressão maior resistente a tratamentos convencionais, já que muitos estudos demonstraram a remissão ou melhora significativa rápida da doença em pacientes que já trataram de diversas formas e não conseguiram resultados positivos.

O grande problema que vem sendo demonstrado nos estudos são a dose ideal para os idosos, sua forma de aplicação e seus efeitos colaterais que ainda não são totalmente conhecidos, o que mostra a necessidade ainda maior de estudos da área.

Investigações e pesquisas futuras são cruciais para aprofundar a compreensão do papel específico da cetamina e seus limites, fornecendo ideias e alternativas valiosas para orientar a prática clínica e melhorar os resultados para pacientes idosos com depressão.

REFERÊNCIAS

1. CASEY DA. Depression in Older Adults: A Treatable Medical Condition. *Prim Care*. 2017 Sep;44(3):499-510. doi: 10.1016/j.pop.2017.04.007. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28797375..
2. WILKINSON P, Ruane C, Tempest K. Depression in older adults. *BMJ*. 2018 Nov 28;363:k4922.
3. MINISTÉRIO D, Saúde. CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA ENVELHECIMENTO E SAÚDE DA PESSOA IDOSA [Internet]. 2006. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ envelhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf.
4. ZANOS P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr;23(4):801-811. doi: 10.1038/mp.2017.255. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29532791; PMCID: PMC5999402.
5. MONTGOMERY-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Disponível em: <<https://www.mdcalc.com/calc/4058/montgomery-asberg-depression-rating-scale-madrs>>.
6. MEDEIROS da Frota Ribeiro C, Riva-Posse P. Use of Ketamine in Elderly Patients with Treatment-Resistant Depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Nov 15;19(12):107. doi: 10.1007/s11920-017-0855-x. PMID: 29138992.
7. ROCHA FL, Cunha UGV, Duarte DB, Hara C. Potential advantages of ketamine over electroconvulsive therapy in the treatment of nonrefractory severe depression in older patients with multiple medical comorbidities. *CNS Spectrums*. Cambridge University Press; 2023;28(3):313-8.
8. LUDOVIC Samalin, Maud Rothärmel, Lila Mekaoui, Emeline Gaudré-Wattinne, Marie-Alix Codet, Sophie Bouju & Anne Sauvaget (2022) Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 26:4, 352-362.
9. LIJFFIJT M, Murphy N, Iqbal S, Green CE, Iqbal T, Chang LC, Haile CN, Hirsch LC, Ramakrishnan N, Fall DA, Swann AC, Al Jurdi RK, Mathew SJ. Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Apr;47(5):1088-1095. doi: 10.1038/s41386-021-01242-9. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34839364; PMCID: PMC8938498.
10. VANDERSCHULDEN, B. et al. Change in patient-centered outcomes of psychological well-being, sleep, and suicidality following treatment with intravenous ketamine for late-

life treatment-resistant depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 38, n. 7, 1 jul. 2023.

11. ZHENG, W. et al. A comparative analysis of antidepressant and anti-suicidal effects of repeated ketamine infusions in elderly and younger adults with depression. *Journal of Affective Disorders*, v. 334, p. 145-151, 1 ago. 2023.

12. SARMA, S. et al. Ketamine as an alternative to ECT in catatonia in elderly women with bipolar disorder: A case report. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, 13 abr. 2023.

13. LIJFFIJT, M. et al. Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*, 27 nov. 2021.

14. PERICAUD, A. et al. [Use of antidepressants in unipolar depression in the elderly]. *L'Encephale*, v. 48, n. 4, p. 445-454, 1 ago. 2022.

15. LUDOVIC SAMALIN et al. Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v. 26, n. 4, p. 352-362, 17 fev. 2022.

16. OCHS-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, Adler C, McShane R, Gaillard R, Wilkinson ST, Singh JB. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121-141. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31734084.