Nota Técnica 108426

Data de conclusão: 05/12/2022 15:37:21

Paciente

Idade: 20 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Taquari/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre.

Tecnologia 108426

CID: F39 - Transtorno do humor [afetivo] não especificado

Diagnóstico: Transtorno do humor (afetivo) não especificado e Transtorno hipercinético

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Via de administração: VO

Posologia: ZETRON XL (Bupropiona) 300mg 1 cp ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis para o tratamento do TAB o carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, haloperidol e fluoxetina, além do cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e sertralina, esta última disponível pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (12). Em paralelo, para o tratamento de TDAH, o fármaco metilfenidato está disponível na rede pública gaúcha, através do Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, contudo, a parte autora exauriu essa opção (31).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A bupropiona é um antidepressivo inibidor da recaptação da noradrenalina e dopamina, cuja estrutura assemelha-se à anfetamina (32,33). Mostrou-se efetivo no tratamento de Transtorno Depressivo Maior, de episódio depressivo em pacientes com diagnóstico de Transtorno de Afetivo Bipolar, na cessação de tabagismo, na disfunção sexual induzida por antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (ISRS) e no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).
McGirr e colaboradores (2016) realizaram revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando eficácia e tolerabilidade de antidepressivos para tratamento de episódios depressivos em adultos com diagnóstico de TAB (34). Foram identificados seis estudos, somando 1.383 pacientes com diagnóstico de depressão bipolar. Dentre os seis estudos incluídos, dois investigaram a fluoxetina (fármaco disponível no SUS); um, a paroxetina; um, a agomelatina; um, o citalopram; e um, a bupropiona. O uso de antidepressivos, em combinação com estabilizador de humor, foi associado a uma pequena, mas estatisticamente significativa, melhora nos sintomas depressivos avaliados pelo médico (diferença média padronizada de 0,17, intervalo de confiança de 95% de 0,05 a 0,28; P= 0,004). No entanto, a resposta clínica e as taxas de remissão não diferiram significativamente entre os pacientes que recebem antidepressivos adjuvantes e os que recebem placebo (1,1 IC95% 0,84 a 1,60, P=0,371 para resposta clínica; e 1,22 IC95% 0,87 a 1,70, P= 0,243 para remissão). Embora o tratamento agudo não tenha sido associado a risco aumentado de mania ou hipomania decorrente do tratamento (0,926 IC95% 0,58 a 1,49, P=0,75), o uso prolongado de antidepressivos (cerca de 52 semanas) foi associado a aumento no risco de mania ou de hipomania (1,77 IC95% 1,02 a 3,09, P=0,043). Por esse motivo, recomenda-se o uso de antidepressivos no THB exclusivamente como segunda linha de tratamento e por curtos períodos de tempo.
Sachs e colaboradores (2007) realizaram o ensaio clínico randomizado acerca da utilização de bupropiona no tratamento de depressão bipolar (35). Trata-se de um estudo duplo-cego controlado por placebo em que 179 pacientes, com diagnóstico de depressão bipolar, foram randomizados em dois grupos (1:1): antidepressivo (bupropiona ou paroxetina) como adjuvante de estabilizador de humor e placebo associado a estabilizador de humor. Após 26 semanas de tratamento, avaliou-se a porcentagem de participantes em cada grupo que atingiu recuperação durável (ou seja, pelo menos, oito semanas consecutivas de eutimia). Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre antidepressivo e placebo (23,5% para antidepressivo versus 27,3% para placebo; P = 0,40).
Com relação ao uso de bupropiona no tratamento de TDAH, publicada em 2018 pelo periódico Lancet Psychiatry, revisão sistemática e metanálise em rede avaliou a eficácia e tolerabilidade

comparativas de medicamentos comumente utilizados no tratamento de TDAH (36). Acerca de pacientes adultos, foram incluídos 51 ensaios clínicos randomizados e duplo-cego, totalizando 8.131 adultos com diagnóstico de TDAH sobre os fármacos anfetaminas (incluindo lisdexamfetamina), atomoxetina, bupropiona, clonidina, guanfacina, metilfenidato e modafinil. Depois de aproximadamente 12 semanas de tratamento, a bupropiona mostrou-se mais eficaz que o placebo no alívio de sintomas atencionais, com base na avaliação do prescritor e em escala de impressão clínica global.
Publicada em 2017, pelo grupo Cochrane, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia e a tolerabilidade da bupropiona no tratamento de adultos com TDAH (37). Foram incluídos seis estudos, totalizando 438 participantes. Foi utilizada a bupropiona de liberação estendida, nas doses de 150 a 450 mg ao dia, por de seis a dez semanas. Dos seis estudos incluídos, quatro explicitamente excluíram participantes com doenças psiquiátricas associadas. Constatou-se, com base em evidência de reduzida qualidade metodológica, que a bupropiona é capaz de reduzir a severidade dos sintomas atencionais, acarretando em melhora clínica perceptiva, quando comparada ao placebo. A proporção de pacientes que interrompeu o tratamento não diferiu entre bupropiona e placebo.
Em revisão realizada para presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando bupropiona com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TAB e de TDAH, tanto nacionais quanto internacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: no que tange ao tratamento de TAB, espera-se melhora dos sintomas depressivos quando comparado a placebo, sem evidência de resposta ou remissão do episódio depressivo. Com base em evidência de reduzida qualidade metodológica, tem-se que a bupropiona é capaz de reduzir a severidade dos sintomas atencionais, acarretando em melhora clínica perceptiva, quando comparada ao placebo em pacientes com diagnóstico de TDAH, sem doenças psiquiátricas associadas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme consta em diretrizes internacionais e após exame das evidências científicas, há alternativas medicamentosas para o manejo de depressão bipolar. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS que, se consideradas as informações disponíveis nos autos, tratam-se de alternativas ainda não experimentadas pela parte autora. Ademais, frisa-se acerca da incerteza de benefício do uso de bupropiona, em longo prazo, no tratamento de depressão bipolar.
Com relação ao uso de bupropiona para o tratamento de TDAH, as evidências disponíveis sugerem sua eficácia em pacientes sem diagnósticos psiquiátricos associados. Tendo em vista que o uso prolongado de antidepressivos (cerca de 52 semanas) foi associado a aumento no risco de mania ou de hipomania em pacientes com diagnóstico de TAB, pondera-se acerca da segurança da utilização de bupropiona, em longo prazo, no contexto em tela.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do

CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2013;28(5):421–7.
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20(2):97–170.
3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
4. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241–51.
5. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
6. Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. Acta Psychiatr Scand. 2014;129(5):383–92.
7. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(6):530–7.
8. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6(2):127–37.
9. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. J Affect Disord. 2008;108(1–2):49–58.
10. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. Bipolar Disord. 2008;10(5):625–34.
11. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disord. 2016;18(5):440–50.
12. Ryden E, Thase M, Stråht D, Åberg-Wistedt A, Bejerot S, Landén M. A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD. Acta Psychiatr Scand. 2009;120(3):239–46.
13. McIntyre RS, Kennedy SH, Soczynska JK, Nguyen HT, Bilkey TS, Woldeyohannes HO, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project. Prim Care Companion CNS Disord. 2010;12(3):26675.
14. Klassen LJ, Katzman MA, Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. J Affect Disord. 2010;124(1–2):1–8.
15. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. Biol Psychiatry. 2005;57(11):1467–73.
16. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide

cohort study. The Lancet. 2015;385(9983):2190–6.
17. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr. 1998;133(4):544–51.
18. Jensen PS. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(12):1073–86.
19. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I [Internet]. 2016. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf
20. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
21. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
22. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf
24. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng87
25. Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. Expert Rev Neurother. 2005;5(1):107–21.
26. ATTENTION-DEFICIT SO, DISORDER H. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011;128(5):1007.
27. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Turgay A, Yaremko J, Mutch C. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. Tor Can CADDRA. 2006;
28. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol (Oxf). 2014;28(3):179–203.
29. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(7):894–921.
30. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-14-pcdt-transtorno-do-deficite-de-atencao-com-hiperatividade.pdf
31. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Protocolo para a Dispensação e uso de metilfenidato [Internet]. 2018. Disponível em: https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20181249/17154948-protocolo-para-a-dispensacao-e-uso-de-metilfenidato.pdf
32. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
33. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. Expert Rev Neurother. 2006;6(9):1249–65.
34. McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical

antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Lancet Psychiatry. 2016;3(12):1138–46.
35. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med. 2007;356(17):1711–22.
36. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2018;5(9):727–38.
37. Verbeeck W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, Kramers C. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(10).

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (evento 1 INIC1, fl. 35), a parte autora, atualmente com 18 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno do Humor (Afetivo) Bipolar, comórbido ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Fora previamente tratada com metilfenidato com vistas ao manejo de sintomas atencionais, interrompido por piora do quadro de humor. Em acréscimo, fez uso de fenobarbital, de fluoxetina e de ácido valpróico, cessados ou por evento adverso ou por ineficácia, sem maiores detalhes. No momento, está em uso de bupropiona 300 mg ao dia, de topiramato 100 mg ao dia e de buspirona 15 mg ao dia com boa resposta terapêutica.
O presente parecer técnico versará sobre a utilização de bupropiona no tratamento de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade no contexto de Transtorno do Humor (Afetivo) Bipolar.
O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1,2). O episódio de mania clássica envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade a despeito de normais sociais. Há aumento de energia com impulsividade e envolvimento em atividades de risco, trazendo importante prejuízo ao paciente. Em contrapartida, os episódios de depressão são qualificados por tristeza e anedonia (falta de prazer). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o diagnóstico de depressão bipolar consiste na combinação de tristeza e anedonia com, pelo menos, quatro outros sintomas (por exemplo, mudanças no padrão de sono, de apetite, de energia, de atividade psicomotora, de concentração e de pensamento) com duração mínima de duas semanas (3). Podem ocorrer pensamentos de ruína que, quando impassíveis, são denominados de delírios.
Globalmente, o TAB possui prevalência estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (4). No Brasil, encontrou-se prevalência estimada ao longo da vida de 0,9%. Os primeiros sintomas, em geral, aparecem no final da adolescência e início da vida adulta (5). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (6). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com TAB (7,8) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (9). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população em geral (10). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o TAB é responsável por 9,9 milhões de anos perdidos à incapacidade, o que representa a 16ª principal

causa de anos perdidos à incapacidade no mundo (11). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US$ 1.904 a US$ 33.090.

Pessoas com diagnóstico de TAB, frequentemente, possuem diagnóstico concomitante de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): estudo, envolvendo 11 países, verificou que 20% dos indivíduos com TAB apresentam diagnóstico, ao longo da vida, de TDAH (4). Tais pacientes apresentam pior prognóstico com: início do TAB em idade mais precoce, diminuição da probabilidade de recuperação plena dos episódios de humor, episódios de humor mais recorrentes, aumento da prevalência de transtornos de ansiedade e uso de substâncias associados ao TAB e ao TDAH, mais deficiência no funcionamento psicossocial e, frequentemente, história de problemas legais, de violência e maior número de tentativas de suicídio prévias (12–15).

Em linhas gerais, o diagnóstico de TDAH baseia-se no reconhecimento de desatenção excessiva, hiperatividade e impulsividade, com evidente prejuízo em funcionamento social ou acadêmico, em crianças menores de 12 anos de idade (3). Em adultos, o TDAH caracteriza-se por sintomas de desatenção, impulsividade, inquietação e disfunção executiva com importante impacto na atividade laboral do paciente. Adultos com TDAH são mais frequentemente desempregados do que a população em geral e, quando empregados, exibem menor produtividade. Ademais, envolvem-se mais frequentemente em acidentes que culminam em maior taxa de mortalidade (16,17). Distúrbios psicológicos associados são comuns no TDAH, ocorrendo em quase 40% dos pacientes (18).

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento de TAB varia conforme o curso da doença (19). Para episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia. Como segunda linha, sugere-se o antipsicótico quetiapina. Finalmente, como terceira linha de tratamento, recomenda-se o estabilizador de humor lamotrigina. Indica-se também que o uso de antidepressivos (como a fluoxetina), quando em associação a estabilizadores de humor (como o ácido valproico) ou antipsicóticos (como a olanzapina), pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. Em paralelo, para o tratamento de mania aguda, recomenda-se como primeira linha de tratamento o lítio, considerado o fármaco mais bem avaliado no tratamento do TAB. Como alternativa, sugerem-se os antipsicóticos em monoterapia ou associados a estabilizadores de humor - entre eles, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona. Depois da remissão do quadro agudo, sugere-se estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina ou carbamazepina) ou antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina ou clozapina) para tratamento de manutenção. Diretrizes internacionais reforçam o tratamento indicado em diretriz nacional (2,20–23).

Segundo protocolos internacionais, juntamente com estratégias não-medicamentosas, o uso de estimulantes, como o metilfenidato (independentemente se de ação imediata ou de longa duração), são recomendados como primeira linha de tratamento para crianças maiores de cinco anos de idade diagnosticadas com TDAH (24–29). Para adultos, há possibilidade de tratamento medicamentoso com estimulantes (anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina) (24,25).