Nota Técnica 74260

Data de conclusão: 29/04/2022 18:46:48

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 74260

CID: F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos.

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 VENLAFAXINA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de venlafaxina 75mg, tomar 1 cápsula às 8 horas, e cloridrato de venlafaxina 37,5mg, tomar 1 cápsula às 8 horas e mirtazapina 45mg, tomar 1 cp às 20 horas.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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 VENLAFAXINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina, nortriptilina e sertralina. Ademais, estão disponíveis fármacos para a potencialização da ação antidepressiva, como lítio.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

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 VENLAFAXINA

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 VENLAFAXINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Mirtazapina foi o primeiro antidepressivo atípico lançado no mercado (8,19). Denomina-se de atípico justamente por apresentar perfil diferenciado dos demais antidepressivos: possui ação dupla, ou seja, sobre receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos. Atualmente, é indicada exclusivamente no tratamento de TDM, quando se recomendam doses de 30 a 60 mg ao dia. Em paralelo, a venlafaxina é um antidepressivo cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina; com isso, tem-se aumento dos seus níveis nas sinapses (local de contato entre neurônios, onde ocorre a transmissão de impulsos nervosos de uma célula para outra) (20). As ações serotoninérgicas da venlafaxina, como redução da ansiedade, são observadas em doses baixas, já suas ações noradrenérgicas, como aumento da eficácia antidepressiva, aparecem à medida que se eleva a dose (21). A venlafaxina é indicada no tratamento do TDM e de diversos transtornos de ansiedade, como o Transtorno de Ansiedade Generalizada, mas também o transtorno de ansiedade social ou fobia social e o transtorno do pânico.
A combinação de venlafaxina com mirtazapina, denominada California Rocket Fuel, mostrou-se uma alternativa eficaz e relativamente bem tolerada no tratamento de TDM refratário (22–25). O estudo STAR*D (do inglês, sequenced treatment alternatives to relieve depression) é um ensaio clínico multicêntrico, aberto, prospectivo e randomizado que se destaca por considerar o tratamento de TDM em pacientes ambulatoriais (26–28). Ou seja, os participantes não foram criteriosamente selecionados para incluir apenas aqueles com menor número de comorbidades psiquiátricas e clínicas, facilitando a generalização dos achados para casos cotidianos. No STAR*D foram incluídos 2.876 adultos (entre 18 e 75 anos) com diagnóstico de TDM. Diferentemente de outros ensaios clínicos, os participantes foram randomizados em grupos, considerando suas preferências - por exemplo, se randomizados em grupo específico, poderiam optar por não realizar o tratamento proposto, sendo randomizados a outro grupo. A remissão dos sintomas depressivos foi o desfecho principal do estudo. O STAR*D foi organizado em quatro etapas. Na etapa inicial, todos os participantes foram tratados com um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), o citalopram, em doses flexíveis por até catorze semanas. Os participantes que apresentaram remissão dos sintomas deixaram o estudo principal, passando a estudo de seguimento de 12 meses. Tanto pacientes que atingiram resposta parcial quanto aqueles que não responderam ou toleraram o citalopram foram encaminhados à segunda etapa do estudo. Nesse ponto, foram oferecidos sete tratamentos diferentes: três estratégias para potencializar o citalopram (associar bupropiona, buspirona ou terapia cognitivo-comportamental) e quatro mudanças de medicamento (mudar para bupropiona, sertralina, venlafaxina ou terapia cognitivo-comportamental). Na terceira etapa, por doze semanas, os pacientes com doença refratária puderam receber uma das três opções terapêuticas: potencializar o tratamento anterior com lítio ou com triiodotironina, mudar para mirtazapina ou nortriptilina, ou ambas. Àqueles previamente tratados com a associação de bupropiona ou buspirona, na segunda etapa, tiveram tais fármacos descontinuados. Finalmente, participantes com doença refratária às alternativas da terceira etapa foram randomizados em dois grupos: mudar o tratamento para antidepressivos inibidores da

monoaminoxidase (tranilcipromina) ou para a combinação de venlafaxina com mirtazapina. Quanto à eficácia, os tratamentos oferecidos em cada etapa não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si; contudo, a ausência de diferença estatisticamente significativa justifica-se, provavelmente, pela heterogeneidade dos participantes incluídos, bem como pelo reduzido tamanho amostral em cada grupo de tratamento.
Por exemplo, apenas 109 participantes foram submetidos aos fármacos oferecidos na quarta etapa: tranilcipromina (n=58) ou a combinação de venlafaxina com mirtazapina (n=51) (23). Selegilina, antidepressivo de mesmo mecanismo de ação que a tranilcipromina, está disponível no SUS. Os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (como a hidrazina, a moclobemida, a selegilina, a fenelzina e a tranilcipromina) foram as primeiras substâncias utilizadas como antidepressivos (21). Na década de setenta, foram retirados do mercado norte-americano por associação com eventos adversos graves, como hepatotoxicidade e crises hipertensivas. Após, entendeu-se que os eventos adversos eram decorrentes da interação dos inibidores da monoaminoxidase com a substância tiramina, presente em alimentos, como queijos e vinhos. Em função dos eventos adversos graves e das inúmeras interações medicamentosas, os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase são indicados apenas no tratamento de TDM refratária. As taxas de remissão não diferiram estatisticamente entre os grupos: 6,9% para o grupo tranilcipromina e 13,7% para o grupo venlafaxina mais mirtazapina. Os grupos, contudo, diferiram na proporção de interrupção de tratamento por eventos adversos: pacientes tratados com tranilcipromina abandonaram o estudo mais frequentemente.
Foi identificado apenas um outro ensaio clínico avaliando a combinação de venlafaxina com mirtazapina (25). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que comparou a eficácia e tolerabilidade de fluoxetina em monoterapia com mirtazapina em combinação com fluoxetina, com venlafaxina, ou com bupropiona. Foram incluídos apenas 105 participantes, diagnosticados com TDM refratário. Depois de seis semanas de tratamento, uma maior proporção de pacientes tratados com a combinação de venlafaxina com mirtazapina apresentou remissão dos sintomas quando comparado à fluoxetina em monoterapia (25% versus 58%) às custas de eventos adversos frequentes. Por exemplo, mais da metade dos pacientes tratados com mirtazapina apresentaram sedação. Constipação, boca seca e cefaléia também foram comuns nos pacientes manejados com mirtazapina.
É digno de nota que, quando utilizados em monoterapia, tanto a venlafaxina quanto a mirtazapina não se mostraram superiores, no que tange eficácia e tolerabilidade, às alternativas disponíveis no SUS. Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos (29). Foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e, por fim, venlafaxina. Dentre eles, o escitalopram e a sertralina apresentaram melhor perfil de tolerabilidade, resultando em um número significativamente menor de interrupções, quando comparados a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina. Mais precisamente, comparando especificamente a sertralina (medicamento disponível pelo SUS) com a venlafaxina, foram encontrados 5 ensaios clínicos randomizados, somando 611 pacientes. A sertralina mostrou-se igualmente eficaz (OR=1,15, 95%IC 0,78-1,69) e discretamente superior em tolerabilidade (OR=1,78, 95%IC 0,75-4,18).
Uma revisão sistemática e meta-análise do grupo Cochrane, publicada em 2011, comparou a mirtazapina a outros antidepressivos (14). Foram incluídos 29 ensaios clínicos randomizados, totalizando 4.974 participantes. O tempo de seguimento foi de, em média, seis semanas. Mirtazapina mostrou-se igualmente eficaz a antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina, disponível pelo SUS) (10 ensaios, n=1.553) após duas semanas de uso (odds ratio de 0,85

com intervalo de confiança de 95% de 0,64 a 1,13) e depois de seis a 12 semanas de tratamento (OR= 0,89, IC95%= 0,72 a 1,10). Contudo, quando comparada a antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (como a fluoxetina e a sertralina, disponíveis no SUS) (12 ensaios, n=2.626), a mirtazapina apresentou eficácia superior em duas semanas (OR=1,57, IC95%= 1,30 a 1,88) e, novamente, entre seis e 12 semanas (OR= 1,19, IC95%= 1,01 a 1,39). A eficácia foi avaliada pela resposta ao tratamento - ou seja, redução de, pelo menos, 50% dos sintomas depressivos, mesurados por escalas específicas. Trata-se de eficácia discretamente superior, cujo impacto clínico é incerto. A mirtazapina foi mais comumente associada a ganho de peso e aumento de apetite (11 estudos; OR= 4,23, IC95%= 2,93 a 6,11; P<0,00001), mas menos a náuseas ou vômitos, do que os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Tal comparação não foi realizada com antidepressivos tricíclicos por dados insuficientes.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em monoterapia, tanto a venlafaxina quanto a mirtazapina mostraram-se superiores ao placebo na remissão de sintomas depressivos. Em combinação, há evidências sugerindo eficácia discretamente superior às alternativas disponíveis pelo SUS com menor taxa de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Sabe-se que o tratamento de TDM no sistema de saúde público baseia-se na sequência: tratamento de primeira linha com antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina ou sertralina) ou com antidepressivo tricíclico (como a amitriptilina ou a nortriptilina); caso não haja resposta suficiente depois de tempo mínimo de uso (entre 6 e 12 semanas), sugere-se aumento da dose (8). Diante da resposta ineficaz, recomenda-se a troca entre fármacos (por exemplo, de inibidor seletivo da recaptação de serotonina para antidepressivo tricíclico). Conforme consta em laudo médico, imagina-se tratar-se de paciente com TDM refratário. Como terceira linha de tratamento, é recomendado o acréscimo de lítio, medicamento disponível pelo SUS. Mediante ausência de resposta, pode-se combinar inibidor seletivo da recaptação de serotonina, antidepressivo tricíclico e lítio. Em laudo, há indicativo de que a parte autora exauriu tal alternativa. Por fim, na ausência de resposta, restam os antidepressivos inibidores da monoamina oxidase, também disponíveis no SUS. Tratam-se, contudo, de medicamentos com eventos adversos e interações medicamentosas importantes. Quando em tratamento com inibidores da monoamina oxidase, alimentos de consumo cotidiano, como queijo, salames, mortadela, além de cascas de vegetais (banana, abacate, vagens) e derivados de soja (shoyu), são contraindicados. Há evidências sugerindo eficácia equivalente e melhor tolerabilidade da combinação pleiteada em processo.
Em paralelo, conforme laudo médico, a parte autora encontra-se, atualmente, em tratamento, arcando com seus custos, com remissão dos sintomas depressivos. Nesse contexto, recomendar a troca de medicação a um paciente portador de doença grave e, atualmente, clinicamente estável para medicamento com perfil de tolerabilidade inferior, é demasiadamente complexo. É indubitável o custo individual da exposição à novo ajuste de doses, bem como

possibilidade de eventos adversos diversos e, potencialmente, incômodos. Não foram identificados estudos de custo-efetividade que abarque tais questionamentos.
A recomendação favorável, contudo, dá-se mediante a manutenção da remissão dos sintomas depressivos (30). Para tal, faz-se necessário reavaliação semestral, na qual se sugere a mensuração dos sintomas depressivos por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) e a manutenção do tratamento apenas se escore igual ou inferior a sete.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
7. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63(4):281–9.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16(4):420–9.
10. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2).
11. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7).
12. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(3):177–90.
13. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
14. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12).
15. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178(3):296–305.
16. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).

17. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
18. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf
19. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
20. Li X, Zhu L, Su Y, Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12(10):e0185865.
21. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irismar. 2014;
22. Silva AA, Fernández-Guasti A. The combination of mirtazapine plus venlafaxine reduces immobility in the forced swim test and does not inhibit female sexual behavior. Pharmacol Biochem Behav. 2019;187:172817.
23. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR* D report. Am J Psychiatry. 2006;163(9):1531–41.
24. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine—mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. J Psychopharmacol (Oxf). 2007;21(2):161–4.
25. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. Am J Psychiatry. 2010;167(3):281–8.
26. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR* D): rationale and design. Control Clin Trials. 2004;25(1):119–42.
27. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR* D) trial: a review. Can J Psychiatry. 2010;55(3):126–35.
28. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR* D Project results: a comprehensive review of findings. Curr Psychiatry Rep. 2007;9(6):449–59.
29. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The lancet. 2009;373(9665):746–58.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741

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 psiquiatra (Evento 1, OUT9, Página 5), o caso em tela, com 63 anos de idade, encontra-se em acompanhamento psiquiátrico, desde junho de 2021, por quadro sugestivo de episódio depressivo. Esclarece-se, em laudo assinado por outro prescritor, que realiza tratamento psiquiátrico de longa data, necessitando de duas internações psiquiátricas prévias e realizando tratamento com múltiplos psicofármacos,

como imipramina, amitriptilina, fluoxetina, lamotrigina, risperidona, zolpidem, clonazepam e alprazolam (Evento 11, ATESTMED2, Página 1). Descreve a remissão dos sintomas, em 2017, com a combinação de lítio, venlafaxina e mirtazapina. No momento, está em tratamento com venlafaxina 112,5 mg ao dia e mirtazapina 45 mg ao dia, medicamentos que pleiteia em processo.

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.

O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13), mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), entre outros.

Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (17). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (17).

Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). No caso em tela, indica-se em laudo médico utilização prévia de, pelo menos, fluoxetina e amitriptilina, sem remissão dos sintomas. Não consta tempo de uso e não se justifica a opção por trocar de medicação ao invés de ajustar a dose.

Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (8,17). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.