

Nota Técnica 93541

Data de conclusão: 02/09/2022 16:00:59

Paciente

Idade: 13 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Guaporé/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 Bento Gonçalves

Tecnologia 93541

CID: F95.2 - Tiques vocais e motores múltiplos combinados [doença de Gilles de la Tourette]

Diagnóstico: Tiques vocais e motores múltiplos combinados (doença de Gilles de la Tourette), Transtorno obsessivo-compulsivo com predominância de comportamentos compulsivos (rituais obsessivos).

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: ARIPIPRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: uso oral de um comprimido de aripiprazol 10 mg três vezes ao dia. Uso contínuo por tempo indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: ARIPIPRAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não. Antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina e clozapina) estão disponíveis para pacientes com condições específicas, diferentes da parte autora. Há descrito em laudo evento adverso importante ao antipsicótico típico, haloperidol, disponível pelo SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aripiprazol é um antagonista parcial dos receptores dopaminérgicos que, dependendo da concentração plasmática, age ou como agonista ou como antagonista serotoninérgico (20,21). O aripiprazol é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, bem como múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (a risperidona, a quetiapina, a clozapina e a olanzapina) para condições clínicas específicas (Transtorno de Humor Bipolar e Esquizofrenia, mais precisamente) (22). Antipsicóticos atípicos possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos (como haloperidol e clorpromazina). Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso (23). A dose recomendada de aripiprazol é de 10 a 30 mg/dia.

Estão disponíveis revisões sistemáticas demonstrando a superioridade do aripiprazol, no tratamento de síndrome de Tourette, quando comparado ao placebo (24–28). Dentre elas, publicada em 2016, revisão sistemática e meta-análise avaliou a efetividade de aripiprazol no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome de Tourette (28). Foram incluídos dez estudos, totalizando 302 participantes. Apenas um dos estudos é um ensaio clínico randomizado (29). Tal ensaio clínico, envolvendo 61 participantes, sugeriu superioridade do aripiprazol, em comparação ao placebo, na redução dos sintomas de tiques. Apesar do extenso número de revisões sistemáticas disponíveis, verifica-se reduzida qualidade de evidência dos estudos incluídos.

Ampliando-se a busca para transtornos de tique (entre eles, síndrome de Tourette), identificou-se revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2019, que avaliou a eficácia e segurança de medicamentos antipsicóticos no tratamento de transtornos de tique (30). Foram incluídos 60 ensaios clínicos randomizados, somando 4.077 participantes, acerca de 11 tipos diferentes de agentes antipsicóticos: haloperidol (44 estudos), risperidona (23 estudos), aripiprazol (15 estudos), tiapride (14 estudos), pimozida (8 estudos), quetiapina (4 estudos), olanzapina (3 estudos), ziprasidona (2 estudos), paliperidona (1 estudo), penfluridol (1 estudo) e sulpirida (1 estudo). O período de tratamento variou de 3 semanas a 20 meses. Em comparação com placebo, haloperidol, risperidona, aripiprazol, quetiapina, olanzapina e ziprasidona reduziram significativamente a pontuação de sintomas de tiques. Dentre eles, por meio de comparações indiretas, a quetiapina mostrou-se mais eficaz que o haloperidol, a pimozida, a risperidona e o aripiprazol. Os eventos adversos mais comumente associados ao aripiprazol foram sonolência, náusea e vômito.

Há também algumas evidências, de reduzida qualidade metodológica (estudos abertos, com reduzido número amostral) apontando que o aripiprazol pode ter um efeito positivo no tratamento de doenças associadas, como depressão, ansiedade e auto agressão (31,32) às custas de efeito desfavorável em tarefas de aprendizagem complexas (33).

Revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2019, explorou a segurança do tratamento de aripiprazol em crianças e adolescentes com transtornos de tique (26). Foram incluídos 50 estudos, envolvendo 2.604 crianças e adolescentes. O resultado da meta-análise de ensaios clínicos randomizados mostrou diferença estatisticamente significativa entre aripiprazol e haloperidol em relação à taxa de sonolência (razão de risco de 0,596 com intervalo de confiança de 95% de 0,394 a 0,901), sintomas extrapiramidais (RR=0,236, 95% IC: 0,111, 0,505), tremor (RR=0,255, IC 95%: 0,114, 0,571), constipação (RR 0,148, IC 95%: 0,040, 0,553) e boca seca (RR=0,141, IC 95%: 0,046, 0,425). Considerando-se estudos de série de casos, tem-se que 26,9% (IC 95%: 16,3%, 44,4%) dos pacientes tratados com aripiprazol apresentam sedação; 25% (IC 95%: 9,4%, 66,6%), irritabilidade; 31,3% (IC 95%: 13%, 75,1%), inquietação; 28,9% (IC 95%: 21,1%, 39,5%) náuseas e vômitos; e 31,3% (IC 95%: 10,7%, 91,3%), ganho de peso.

Com relação especificamente ao tratamento de TOC, revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados e controlados, publicada em 2016 pelo periódico Lancet Psychiatry, avaliou diferentes tratamentos para o TOC (34). Foram incluídos 53 artigos, totalizando 6.652 participantes. Não foi identificado qualquer ensaio clínico randomizado de qualidade suficiente acerca da utilização de aripiprazol no tratamento de TOC.

O aripiprazol é produzido e comercializado por diferentes empresas no Brasil. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 13 de Julho de 2022 e de prescrição médica elaborou-se a tabela acima.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade adequados ao contexto brasileiro.

É digno de nota, estudo inglês que buscou avaliar a custo-efetividade do tratamento sequencial com antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina e aripiprazol) para tratamento de esquizofrenia (condição diversa aquela que acomete à parte autora) (22). Tendo em vista perfil de eventos adversos, sugeriu-se que a sequência, mediante falha terapêutica, de aripiprazol, risperidona e clozapina teria melhor custo-efetividade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se redução dos sintomas de tiques em comparação ao placebo com eficácia comparável ao haloperidol, alternativa disponível pelo SUS; contudo, com melhor perfil de tolerabilidade.

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

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de uma decisão complexa dado que as evidências disponíveis são insuficientes para embasar a prescrição do fármaco com vistas à redução dos sintomas de tiques, especificamente no contexto de síndrome de Tourette. Contudo, a síndrome de Tourette é uma entidade nosológica extremamente rara, dificultando o desenvolvimento de estudos com qualidade metodológica maior. A evidência disponível, composta predominantemente de ensaios clínicos sem cegamento e com reduzido tamanho amostral, aponta para eficácia do aripiprazol na redução dos sintomas de tiques.

Soma-se, ainda, a gravidade do caso em tela, que sofre de múltiplas comorbidades e de refratariedade, devidamente descrita em laudo, a inúmeros tratamentos prévios, incluindo alternativas disponíveis no SUS.

Por fim, se generalizado dados de outras entidades nosológicas e considerando-se a comorbidade com obesidade, existe a possibilidade do medicamento pleiteado ser custo-efetivo em comparação a outros antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina e aripiprazol), disponibilizados pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Jankovic J. Tourette syndrome: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/tourette-syndrome-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=tourette&source=search_result&selectedTitle=1~83&usage_type=default&display_rank=1

2. Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, Alabiso J, Mathews CA, Ben-Shlomo Y. Population prevalence of Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015;30(2):221–8.

3. Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(7):436–47.

4. Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics.* 1998;102(1):14–9.

5. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsovich L, Zhang H, et al. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(1):65–9.

6. Tourette Syndrome Classification Study Group. Definitions and classification of tic disorders. *Arch Neurol.* 1993;50:1013–6.

7. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

8. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, Dion Y, Grados MA, Illmann C, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):325–33.

9. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(3):327–37.

10. Macy AS, Theo JN, Kaufmann SC, Ghazzaoui RB, Pawlowski PA, Fakhry HI, et al. Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr.* 2013;18(1):21–33.

11. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Schendel DE, Mortensen PB, Plessen KJ. Mortality among persons with obsessive-compulsive disorder in Denmark. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):268–74.

12. Jankovic J. Tourette syndrome: Management. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: [uptodate.com/contents/tourette-syndrome-management?search=tourette&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/tourette-syndrome-management?search=tourette&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=2)

13. McGuire JF, Piacentini J, Brennan EA, Lewin AB, Murphy TK, Small BJ, et al. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette syndrome. *J Psychiatr Res.* 2014;50:106–12.

14. American Academy of Neurology. The Treatment of Tics in People with Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders. [Internet]. American Academy of Neurology (AAN) practice guideline. 2019. Disponível em: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/958>

15. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingshurst L, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J*

[Psychiatry. 2012;57\(3\):133–43.](#)

16. American Psychiatric Association. Don't routinely prescribe an antipsychotic medication to treat behavioral and emotional symptoms of childhood mental disorders in the absence of approved or evidence supported indications. [Internet]. Choosing Wisely. 2014. Disponível em: <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-psychiatric-association-antipsychotics-in-children-or-adolescents/>

17. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(S1):S1.

18. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.

19. Fineberg NA, Brown A, Reghunandan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(8):1173–91.

20. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):258–63.

21. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacología clínica. Artmed Editora; 2016.

22. 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

23. Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England journal of Medicine*. 2005;353(12):1209–23.

24. Zheng W, Li X, Xiang Y, Zhong B, Chiu HF, Ungvari GS, et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2016;31(1):11–8.

25. Yang CS, Huang H, Zhang LL, Zhu CR, Guo Q. Aripiprazole for the treatment of tic disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):1–15.

26. Yang C, Yi Q, Zhang L, Cui H, Mao J. Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22).

27. Wang S, Wei YZ, Yang JH, Zhou YM, Cheng YH, Yang C, et al. The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;254:24–32.

28. Liu Y, Ni H, Wang C, Li L, Cheng Z, Weng Z. Effectiveness and tolerability of Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(5):436–41.

29. Yoo HK, Joung YS, Lee JS, Song DH, Lee YS, Kim JW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):12352.

30. Yang C, Hao Z, Zhang LL, Zhu CR, Zhu P, Guo Q. Comparative efficacy and safety of antipsychotic drugs for tic disorders: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(01):07–15.

31. Wenzel C, Kleimann A, Bokemeyer S, Müller-Vahl KR. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):548–50.

32. Wang LJ, Chou WJ, Chou MC, Gau SSF. The effectiveness of aripiprazole for tics, social adjustment, and parental stress in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(5):442–8.

33. Salvador A, Worbe Y, Delorme C, Coricelli G, Gaillard R, Robbins TW, et al. Specific effect of a dopamine partial agonist on counterfactual learning: evidence from Gilles de la Tourette

[syndrome. Sci Rep. 2017;7\(1\):1–10.](#)

[34. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg NA, Salkovskis P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2016;3\(8\):730–9.](#)

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 de médica psiquiatra especialista em infância e adolescência (Evento 1, OUT12, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de Síndrome de Tourette, bem como de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, de Transtorno Obsessivo Compulsivo e de Transtorno de Ansiedade Generalizada. Atualmente, encontra-se em tratamento farmacológico com aripiprazol 30 mg ao dia, com metilfenidato de liberação prolongada 20 mg ao dia e de escitalopram 30 mg ao dia. Esclarece-se a indicação de aripiprazol com vistas ao tratamento da Síndrome de Tourette e do Transtorno Obsessivo Compulsivo, de metilfenidato de liberação prolongada para Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e de escitalopram para Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno Obsessivo Compulsivo (Evento 19, LAUDO2, Página 1). Coloca-se, ainda, tratamentos prévios com fluoxetina 40 mg ao dia, interrompida por agitação e ineficácia; sertralina 150 mg ao dia, cessada por diarreia e ineficácia; metilfenidato de liberação imediata, substituído pela liberação prolongada por "aumento da hiperatividade e desatenção com cerca de 2,5 a 3 horas de uso"; haloperidol, interrompido por sintomas extrapiramidais; risperidona, cessada por ganho importante de peso em criança previamente obesa; e clonidina, interrompida por hipotensão, sonolência diurna, constipação e ineficácia.

A presente nota técnica versará sobre a utilização do aripiprazol no tratamento de Síndrome de Tourette e do Transtorno Obsessivo Compulsivo.

A síndrome de Tourette é um distúrbio neurológico, que se inicia durante a infância e se caracteriza por tiques motores e fônicos (1). Tiques podem ser subdivididos em motores (por exemplo, piscar, careta, encolher os ombros e sacudir a cabeça, mas também movimentos complexos, como imitação de gestos e outros) e em fônicos (entre eles, grunhidos, latidos, gemidos, pigarros e repetição de palavras obscenas). Provavelmente deve-se a alterações no circuito neurológico córtico-estriado-talâmico-cortical (mesolímbico), levando à desinibição dos sistemas motor e límbico.

A prevalência populacional estimada é de 0,52%, sendo quatro vezes mais frequente em meninos do que em meninas (2). A idade média de início da doença é de, aproximadamente, seis anos (3). Sabe-se que 96% dos pacientes apresentarão sintomas antes dos 11 anos de idade. A gravidade dos tiques geralmente atinge um pico entre as idades de 10 a 12 anos com alívio dos sintomas ao longo da adolescência e da idade adulta (4,5).

O diagnóstico da síndrome de Tourette dá-se com base nas manifestações clínicas da doença, em especial, da ocorrência de tiques motores e fônicos com início anterior aos 18 anos de idade (6,7). Para o diagnóstico, faz-se necessária a ocorrência de tiques múltiplas vezes ao longo do dia, quase todos os dias, ou de forma intermitente ao longo de, pelo menos, um ano. Psicopatologias associadas são frequentes em pacientes com diagnóstico de síndrome de Tourette: estudo internacional, envolvendo 3.500 participantes, apontou que 60% dos pacientes apresenta comorbidade com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), 27% com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), 23% com transtorno de aprendizagem e 15%

com transtorno de conduta (3). Transtornos de Ansiedade acometem cerca de um terço dos pacientes (8).

Pertinente ao caso em tela, o TOC é considerado o quarto transtorno mental mais comum em países de alta renda (9,10). Para o diagnóstico de TOC, é necessária a ocorrência de obsessões e de compulsões (7). Obsessões são pensamentos, imagens ou impulsos recorrentes, persistentes e intrusivos que causam ansiedade acentuada, enquanto que compulsões são comportamentos ou atos mentais repetitivos que o paciente se sente compelido a realizar para reduzir a ansiedade relacionada às obsessões. No TOC, tanto as obsessões quanto as compulsões consomem tempo e causam prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional. De fato, trata-se da décima causa de incapacitação em todo o mundo: associa-se ao aumento de mortalidade, à redução de qualidade de vida tanto do paciente quanto de seus cuidadores e à disfunção cognitiva, social e ocupacional do paciente (11).

Para o tratamento da síndrome de Tourette, recomenda-se o manejo dos tiques e o tratamento das doenças associadas (12). Como primeira linha de tratamento, sugere-se a psicoterapia comportamental (13). O tratamento farmacológico é indicado apenas em casos graves, em que os tiques trazem importante prejuízo funcional. Nessas situações, a Academia Americana de Neurologia (do inglês, American Academy of Neurology ou AAN) sugere o uso de fármacos antipsicóticos (como o haloperidol, a risperidona e o aripiprazol), de agonistas alfa adrenérgico (clonidina), de topiramato ou de toxina botulínica (14). Acerca, especificamente, do uso de antipsicóticos coloca-se que não há evidências suficientes para determinar a eficácia relativa desses medicamentos. Aponta-se, inclusive, a possibilidade de desenvolvimento de distúrbios motores em decorrência da utilização de antipsicóticos. Diretriz canadense reforça a escassez de evidências embasando o tratamento farmacológico da síndrome de Tourette (15). Ainda assim, sugerem o uso de agonistas alfa adrenérgico (clonidina) e, em caso de ineficácia ou intolerância, de antipsicóticos. Há recomendação clara da Associação Americana de Psiquiatria (do inglês, American Psychiatric Association) de que, em função de seus importantes eventos adversos, não se prescreva rotineiramente medicamentos antipsicóticos para tratar sintomas comportamentais e emocionais de transtornos mentais infantis na ausência de eficácia comprovada por evidências (16).

Com relação ao tratamento do TOC, diretrizes internacionais recomendam tratamento de primeira linha com psicoterapia (mais precisamente, terapia cognitivo comportamental) ou com antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina (ISRS), como a fluvoxamina, a sertralina ou a fluoxetina (17–19). Caso não haja resposta ao antidepressivo ISRS, ou a resposta seja insuficiente, pode-se associar o antidepressivo tricíclico, clomipramina. Como segunda linha de tratamento, há possibilidade de associar antipsicóticos atípicos (como o aripiprazol ou a risperidona) ou lamotrigina ao antidepressivo, bem como combinar citalopram e clomipramina.