

# Nota Técnica 303445

Data de conclusão: 21/01/2025 21:21:55

## Paciente

---

**Idade:** 54 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Jaguari/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Uruguaiana

## Tecnologia 303445

---

**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 ESCETAMINA

**Via de administração:** Via nasal

**Posologia:** Cloridrato de escetamina 28 mg - 140mg/ml - 3 jatos nasais 2x por semana por 1 mês, para tratamento de indução. Cloridrato de escetamina 28 mg - 140mg/ml - 3 jatos nasais 1x por semana por 5 meses, para tratamento de manutenção.

**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 ESCETAMINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** não.

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** vide CMED.

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE ESCETAMINA

**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 ESCETAMINA

**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 ESCETAMINA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A escetamina age como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) [29]. É um fármaco bastante recente: o medicamento de referência, Spravato®, possui registro como medicamento na ANVISA desde novembro de 2021. Trata-se de um mecanismo de ação inovador, que promete oferecer alívio dos sintomas depressivos em cerca de um dia.

A escetamina é um enantiômetro (ou seja, uma molécula muito parecida) da cetamina. A cetamina é uma substância utilizada há mais de cinquenta anos como anestésico, especialmente na medicina veterinária. Denominada de K, Special K, Super K, vitamina K, entre outros, a cetamina é usada informalmente de forma recreacional e possui risco de dependência química [30,31]. A escetamina, em sua apresentação intranasal, é prescrita em duas fases: de indução, entre uma e quatro semanas, quando é prescrita, mais comumente, na dose de 56 ou 84 mg ao dia e de manutenção, de cinco a oito semanas, quando se recomenda dose semanal de 56 ou 84 mg ao dia.

Revisão com vistas ao monitoramento de novas tecnologias para o tratamento de depressão resistente ao tratamento, realizada pela CONITEC em 2022, identificou dois ensaios clínicos randomizados, denominados ASPIRE I e ASPIRE II, avaliando a eficácia e a segurança da escetamina na redução rápida dos sintomas de TDM [28]. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave com ideação de suicídio ativa [32,33].

O estudo ASPIRE I envolveu 226 adultos, que foram randomizados (1:1) para receber ou escetamina 84 mg ou placebo, combinados ao tratamento padrão, utilizados duas vezes por semana durante quatro semanas [32]. O tratamento deu-se, pelo menos, inicialmente, em internação psiquiátrica. Depois de 24h, percebeu-se alívio dos sintomas depressivos, especialmente, em pacientes tratados com escetamina (diferença média entre os mínimos quadrados [erro padrão]: -3,9 [1,39]; IC95%: -6,60 a -1,11; P=0,006). A diferença absoluta é, contudo, pequena (-12,8 vs. -16,4) e seu impacto clínico controverso. Tontura, dissociação, dor de cabeça, náusea e sonolência foram os eventos adversos mais frequentes em pacientes tratados com escetamina.

O estudo ASPIRE II incluiu 230 adultos, randomizados (1:1) em dois grupos (escetamina 84 mg e placebo) combinados ao cuidado padrão abrangente - ou seja, internação por, pelo menos, cinco dias e antidepressivos [33]. A aplicação do spray nasal de escetamina deu-se duas vezes por semana ao longo de quatro semanas. Após 24h de tratamento, observou-se melhora dos sintomas depressivos com diferença média entre os mínimos quadrados [erro padrão] de -3,8 ([1,39]; IC 95%: -6,56 a -1,09; P=0,006). Novamente, a redução dos valores absolutos na escala psicométrica avaliando sintomas depressivos (-12,4 vs. -15,7) foi pequena.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Mês 1				
CLORIDRATO DE140 MG/ML SOL24 ESCETAMINA SPR NAS CT FR			R\$ 1.701,03	R\$ 40.824,72

VD TRANS X 0,2  
ML + DISP INAL  
(28 MG)

Mês 2, 3, 4, 5 e 6

CLORIDRATO DE1140 MG/ML SOL60	R\$ 1.701,03	R\$ 102.061,80
ESCETAMINA SPR NAS CT FR		
VD TRANS X 0,2		
ML + DISP INAL		
(28 MG)		

TOTAL		R\$ 176.486,52
-------	--	----------------

\* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED, atualizada em 07 de julho de 2023. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF,  $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$ . O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. A escetamina é comercializada no Brasil por três empresas. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento considerando o medicamento de menor custo.

Em revisão realizada para a presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade acerca da utilização de escetamina no tratamento de episódio depressivo.

Em análise do governo britânico, a equipe do National Institute for Health and Care Excellence não recomendou o reembolso da escetamina no tratamento de episódio depressivo resistente com base em incertezas clínicas acerca da eficácia do medicamento [34]. Destacou, ainda, que a empresa farmacêutica, responsável pelos estudos, poderia ter utilizado estratégias para a redução e esclarecimento de tais incertezas. Em decorrência disso, a instituição optou por não realizar estimativa de custo-efetividade.

A análise do governo britânico, especificamente, para o tratamento de TDM moderado a grave com ideação de suicídio ativa foi interrompido, em 6 de junho de 2023, porque a empresa farmacêutica responsável não forneceu as evidências solicitadas pelo National Institute for Health and Care Excellence.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** quando associada à antidepressivo, espera-se redução dos sintomas depressivos, em comparação ao placebo, um dia depois da primeira dose; contudo, a redução absoluta do escore da escala psicométrica que avaliou os sintomas depressivos é pequena, de forma que seu impacto clínico é controverso. Ademais, segue inconclusiva superioridade a outros tratamentos adjuntos (estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos).

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE ESCETAMINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Está claro em laudo médico que a parte autora encontra-se acometida por patologia grave e incapacitante e que foram tentadas inúmeras alternativas terapêuticas. Ademais, a tecnologia pleiteada é um medicamento recente que traz esperança de eficácia e de segurança no tratamento de episódio depressivo resistente, especificamente, para pacientes com ideação de suicídio ativa.

Pertinente ao caso em tela, faz-se ressalva acerca dos múltiplos fármacos prescritos à parte autora. A polifarmácia consiste na administração de múltiplos medicamentos ao mesmo tempo. Tal prática agrega riscos ao tratamento [35]. Primeiramente, a polifarmácia reduz a adesão ao tratamento. Em acréscimo, interações medicamentosas podem agravar condições clínicas subjacentes e potencializar eventos adversos. Estas interações podem variar desde efeitos colaterais adversos até redução da eficácia terapêutica de um ou mais medicamentos.

Contudo, infelizmente, com base nas evidências atualmente disponíveis, não se pode garantir superioridade da escetamina aos medicamentos atualmente disponíveis pelo SUS. Os estudos avaliados utilizam desfechos substitutivos, com resultados de reduzido tamanho de efeito, impossibilitando inferir eficácia da escetamina em desfechos clinicamente relevantes, como evitar tentativas de suicídio, reduzir o número de internações psiquiátricas e melhorar a qualidade de vida da parte autora. Em acréscimo, são estudos de curta duração, restando incerta a duração total do tratamento.

Por fim, para justificar seu custo elevado, são necessários, pelo menos, estudos comprovando sua eficácia em desfechos clinicamente relevantes.

**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. Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Arch Gen Psychiatry. 1990;47\(6\):511–8.](#)  
[5. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. Arch Gen Psychiatry. 1997;54\(11\):993–9.](#)  
[6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication \(NCS-R\). Jama. 2003;289\(23\):3095–105.](#)  
[7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama. 1996;276\(4\):293–9.](#)  
[8. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani G, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference](#)

- [in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\\* D report. Am J Psychiatry. 2008;165\(3\):342–51.](#)
9. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
10. Lyness JM. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
11. Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. N Engl J Med. 2019;380(6):559–68.
12. Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. J Gen Intern Med. 2006;21(9):926–30.
13. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(12):1265–73.
14. Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. J Clin Psychiatry. 2008;69(7):12444.
15. 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.
16. Østergaard SD, Meyers BS, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Ulbricht CM, et al. Measuring psychotic depression. Acta Psychiatr Scand. 2014;129(3):211–20.
17. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967;6(4):278–96.
18. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
19. Cordioli AV, Gallois CB, Isolani L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
20. 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.
21. 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).
22. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7).
23. 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.
24. 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).
25. 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.
26. 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).
27. 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.

28. CONITEC. Monitoramento do horizonte tecnológico: medicamentos para o tratamento de Transtorno Depressivo Maior. [Internet]. 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht\\_transtorno-depressivo-maior\\_publicado.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_transtorno-depressivo-maior_publicado.pdf)

29. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.

30. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. J Pharm Pract. 2014;27(6):582–6.

31. Corkery JM, Hung WC, Claridge H, Goodair C, Copeland CS, Schifano F. Recreational ketamine-related deaths notified to the National Programme on Substance Abuse Deaths, England, 1997–2019. J Psychopharmacol (Oxf). 2021;35(11):1324–48.

32. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I). J Clin Psychiatry. 2020;81(3):6605.

33. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). Int J Neuropsychopharmacol. 2021;24(1):22–31.

34. National Institute for Health and Care Excellence. Esketamine for treatment-resistant depression (ID1414) In development [GID-TA10371]Expected publication date: 22 June 2022 [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371>

35. MARRERO, RJ et al. Psychological factors involved in psychopharmacological medication adherence in mental health patients: A systematic review. Patient Education and Counseling, v. 103, n. 10, p. 2116-2131, 2020.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Com base em laudo de médico psiquiatra, a parte autora possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM). Atualmente, encontra-se em episódio atual grave, com ideação de suicídio e sem sintomas psicóticos (Evento 1, LAUDO8). Nas últimas duas consultas, pontuou 44 e 49 pontos na escala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), o que sinaliza piora dos sintomas e aumento do risco de suicídio. Conforme laudo, a parte autora iniciou os sintomas depressivos aos 19 anos e, desde então, apresenta episódio depressivos recorrentes. Fora previamente tratada com sertralina 100 mg ao dia, paroxetina 40 mg ao dia e venlafaxina 150 mg ao dia, interrompidos por resposta terapêutica insuficiente. Atualmente, foi-lhe prescrito lítio 1200 mg ao dia, quetiapina 200 mg ao dia, venlafaxina 225 mg ao dia, mirtazapina 45 mg ao dia, pregabalina 150 mg ao dia, lamotrigina 200 mg ao dia e rivotril 2,5 mg/ml 6 gotas ao dia. Nesse cenário, pleiteia o medicamento cloridrato de escetamina.

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]. O TDM apresenta-se de forma bimodal: na maioria dos pacientes, os sintomas têm início aos vinte anos de idade; há, contudo, um segundo pico de ocorrência aos cinquenta anos de idade [4,5].



O TDM é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens [6]. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de TDM incluem exposição a níveis elevados de estresse, história de experiências de trauma, diagnóstico de TDM em parentes de primeiro grau e relato de sintomas depressivos prévios [7–10].

O TDM é uma entidade nosológica heterogênea, que compreende uma variedade de apresentações clínicas com uma constelação de sintomas associados. Seu diagnóstico baseia-se em entrevistas clínicas que ocorrem, predominantemente, no contexto de atenção básica à saúde [11–14]. Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5), elaborada pela Associação de Psiquiatria Americana, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria (pelo menos, quatro) dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, fadiga ou perda de energia excessiva, capacidade diminuída de concentrar-se ou pensar, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio [9].

Para a avaliação diagnóstica e acompanhamento da resposta ao tratamento recomenda-se uso da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Trata-se de uma escala composta por 24, 21 ou 17 itens dependendo da versão utilizada [15]. Nela, avalia-se a presença de seis dimensões do TDM: 1- humor (como tristeza, desânimo e sentimento de culpa), 2- somática (por exemplo, dores no corpo, cefaléia, sintomas gastrointestinais), 3- motora (agitação ou retardo psicomotor), 4- social, 5- cognitiva e 6- ansiedade. Na prática clínica, escores acima de 25 pontos são característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre sete e 17 pontos, pacientes com depressão leve. De forma que, em pacientes previamente deprimidos, escores menores ou igual a sete, sinalizam remissão da doença. Ainda que sujeita a importantes críticas [16], a HAM-D-17 é uma escala padrão para avaliação de TDM: foi utilizada em 95% de todos os ensaios clínicos controlados para avaliação de eficácia de antidepressivos [16,17]. Ademais, possui validação para uso no sul do Brasil [15].

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos [18]. Mensurados por meio da 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. Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave [19]. Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave [20]. De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina [21], citalopram [22], duloxetine [23], escitalopram [21], imipramina [22], mirtazapina [24], paroxetina [25], sertralina [26], 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 [1,27].

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [27]. 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). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos [19,27]. 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).