

Nota Técnica 351758

Data de conclusão: 22/05/2025 12:12:03

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2º Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351758

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: EV

Posologia: Cloridrato de escetamina 50mg/ml. Aplicar 1 ampola, via EV, com infusão lenta (40 minutos) 2x por semana no 1º mês e 1x por semana no mês seguinte.

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 ESCETAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina.

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 de glutamato denominados N-metil-D-aspartato (NMDA), localizados no sistema nervoso central. Ao ocupar os receptores NMDA a escetamina evita que o glutamato se ligue a estes, promovendo um aumento na sua concentração que, por sua vez, leva ao estímulo das sinapses nas regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor e comportamento ([29](#)). Trata-se de um fármaco que tem risco de dependência química, haja vista ser um enantiômero (uma molécula muito parecida) da cetamina: uma substância utilizada há mais de cinquenta anos como anestésico, especialmente na medicina veterinária, e também utilizada de forma recreacional informalmente ([30,31](#)).

O uso da escetamina para tratamento de depressão maior, no Brasil, tem aprovação da ANVISA para via intranasal. O uso intravenoso, pleiteado pela parte autora, não tem aval pela Agência Sanitária. Uma metanálise de ensaios randomizados compararam a aplicação intranasal e intravenosa de cetamina no tratamento da depressão e não foram encontradas diferenças significativas nas vias de administração ([32](#)).

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foi realizado em pacientes entre 18 e 64 anos com diagnóstico de transtorno depressivo maior sem sintomas psicóticos com resposta inadequada a pelo menos um antidepressivo ([33](#)). O estudo consistiu em três fases: a primeira fase foi de triagem (até 2 semanas), a segunda de tratamento (dia 1 a dia 7) a terceira de pós-tratamento (4 semanas, compreendendo uma fase opcional aberta com duração de até 2 semanas e uma fase de acompanhamento). No dia 1 (primeira dose) da fase de tratamento, os pacientes foram aleatoriamente designados 1:1:1 para receber uma infusão IV de 0,20 mg/kg ou 0,40 mg/kg de escetamina ou placebo (solução salina de 0,9%) durante 40 minutos. Os respondedores após a dose única foram definidos como pacientes que apresentaram uma redução de >50% na pontuação total da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) nos dias 2, 3 ou 4 (antes da segunda dose) versus dia 1 (linha de base). Para os não respondedores, as seguintes regras foram aplicadas: 1) os pacientes que receberam placebo no dia 1 foram designados aleatoriamente novamente 1:1 para escetamina IV 0,20 mg/kg ou 0,40 mg/kg, e 2) os pacientes que receberam escetamina 0,20 mg/kg ou 0,40 mg/kg no dia 1 receberam escetamina 0,40 mg/kg no dia 4.

O desfecho primário do estudo foi a mudança na pontuação total da MADRS entre o dia 1 (linha de base) e o dia 2 (24 horas após a infusão), enquanto os desfechos secundários avaliaram a alteração nas pontuações da MADRS do dia 1 ao dia 3 e 4 (antes da segunda dose), do dia 1 ao dia 35, e a proporção de respondedores nos dias 2, 3 ou 4 em comparação com o placebo; também foram analisadas mudanças no Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva do dia 1 ao dia 14 e alterações em escalas de Impressão Clínica Global de Gravidade e Melhoria, além de outras medidas de gravidade e mudança do paciente entre o dia 1 e o dia 7.

A melhora nos sintomas depressivos, medida pela redução na pontuação total da MADRS 24 horas após o tratamento, foi significativamente maior em ambos os grupos de escetamina em comparação com o grupo placebo (unilateral com nível de significância de 0,10, $p = 0,001$ para ambos os grupos de escetamina). As alterações médias dos mínimos quadrados (EP) do dia 1

(linha de base) foram -3,8 (2,97) para placebo, -16,8 (3,00) para escetamina 0,20 mg/kg e -16,9 (2,61) para escetamina 0,40 mg/kg; os tamanhos de efeito (d de Cohen) foram -1,54 e -1,70 para os grupos de escetamina 0,20 mg/kg e 0,40 mg/kg, respectivamente. Não houve respondedores entre os pacientes do placebo; as proporções de pacientes que atenderam aos critérios de respondedores foram de 67% e 64% para os grupos de escetamina 0,20 mg/kg e 0,40 mg/kg, respectivamente.

Os autores destacaram que, semelhante à cetamina, a escetamina levou a sintomas dissociativos e psicóticos transitórios e, quando usada em altas dosagens ou como droga de abuso, a cetamina também foi associada a comprometimento cognitivo de curta duração, completamente reversível ou de longa duração. Por fim, o estudo apresenta algumas limitações. A taxa de resposta ao placebo foi de 0%, abaixo da taxa esperada de 20%, o que pode ser atribuído à escassez de dados sobre respostas ao placebo após apenas um dia de tratamento, já que a maioria dos estudos avalia após uma semana. O tamanho da amostra foi pequeno (30 participantes), o que limita a generalização dos resultados. Por fim, o uso de apenas duas doses impediu a avaliação de uma faixa de dosagem completa, especialmente de doses menores que ainda precisam ser testadas (33).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Mês 1				
CLORIDRATO DE50	MG/ML SOL08		R\$ 13,95	R\$ 111,60
ESCETAMINA	INJ IM/IV CT AMP			
	VD AMB X 2ML +			
	SER			
Mês 2				
CLORIDRATO DE50	MG/ML SOL4		R\$ 13,95	R\$ 55,80
ESCETAMINA	INJ IM/IV CT AMP			
	VD AMB X 2ML +			
	SER			
TOTAL				R\$ 167,40

* 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.

Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de tratamento de dois meses 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 (NICE) 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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE ESCETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A tecnologia pleiteada é um medicamento recente com potencial eficácia e segurança no tratamento de episódio depressivo resistente. Contudo, não se pode inferir qualquer eficácia da escetamina em desfechos clinicamente relevantes, como evitar tentativas de suicídio ou reduzir o número de internações psiquiátricas.

Por fim, para justificar seu custo elevado, faz-se necessário estudos comprovando sua superioridade aos fármacos atualmente disponíveis no SUS, bem como avaliações de custo-efetividade ou de impacto orçamentário.

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, Isolan 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, Trespidi 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: \[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_transtorno-depressivo-\]\(https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_transtorno-depressivo-\)](#)

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. Meiering MS, Weigner D, Gärtner M, Schäfer T, Grimm S. Does route of administration affect antidepressant efficacy of ketamine? A meta-analysis of double-blind randomized controlled trials comparing intravenous and intranasal administration. J Psychiatr Res. 2022 Dec;156:639-646. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.10.062. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36375231.
33. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, Tadic A, Sienaert P, Wiegand F, Manji H, Drevets WC, Van Nueten L. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. Biol Psychiatry. 2016 Sep 15;80(6):424-431. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.018. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26707087.
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>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO8, Página 1), a parte autora, do sexo feminino, de 29 anos de idade, possui diagnóstico de transtorno depressivo recorrente, sem sintomas psicóticos. Descrito uso prévio de paroxetina, escitalopram, desvenlafaxina e potencialização com carbonato de lítio, sem tempo especificado, entretanto, conforme médico assistente, persiste com quadro de ideação suicida. Cabe instar que não há informações detalhadas acerca da resposta ao tratamento em que conste, por exemplo, o uso de escalas psicométricas. Nesse contexto, pleiteia o fármaco escetamina, para uso intravenoso.

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição incapacitante (1), e com prevalência ao longo da vida em torno 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). Cabe destacar que, no caso em tela, não há menção acerca dos outros sintomas, além da ideação suicida.

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 (19).

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), duloxetina (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, 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).