

Nota Técnica 410687

Data de conclusão: 30/09/2025 15:29:40

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Tapejara/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 410687

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

Diagnóstico: transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos (F33.2)

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: IV

Posologia: escetamina 28mg/unidade. Aplicar 3 unidades, 2x por semana, por 4 semanas. Após, 2 unidades por semana.

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. Com base em laudo médico detalhado, tem-se que a parte autora exauriu as alternativas disponíveis no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

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 é um antagonista dos receptores de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), localizados no sistema nervoso central. Ao ocupar esses receptores, a escetamina impede a ligação do glutamato, resultando em um aumento da sua concentração sináptica. Esse aumento estimula a atividade neural em regiões cerebrais relacionadas à regulação do humor e do comportamento [\(19\)](#). É o enantiômero da cetamina, substância utilizada há mais de cinquenta anos como anestésico, sobretudo na medicina veterinária, e que também apresenta uso recreativo. Por essa razão, a escetamina possui potencial de causar dependência química [\(20,21\)](#).

Em 2022, a CONITEC realizou uma revisão voltada ao monitoramento de novas tecnologias para o tratamento da depressão resistente. Nessa análise, foram identificados dois ensaios clínicos randomizados, ASPIRE I e ASPIRE II, que avaliaram a eficácia e a segurança da escetamina na redução rápida dos sintomas do transtorno depressivo maior (TDM). Os estudos incluíram pacientes com TDM moderado a grave e ideação suicida ativa [\(17\)](#).

O estudo ASPIRE I incluiu 226 adultos, randomizados na proporção 1:1 para receber escetamina 84 mg ou placebo, ambos em associação ao tratamento padrão, administrados duas vezes por semana durante quatro semanas. A administração ocorreu, ao menos inicialmente, em regime de internação psiquiátrica. Após 24 horas, observou-se alívio dos sintomas depressivos, especialmente entre os pacientes que utilizaram escetamina (diferença média entre os mínimos quadrados [erro padrão]: -3,9 [1,39]; IC95%: -6,60 a -1,11; P = 0,006). No entanto, a diferença absoluta entre os grupos foi modesta (-16,4 versus -12,8), e o impacto clínico permanece controverso. Tontura, dissociação, cefaleia, náusea e sonolência foram os eventos adversos mais comuns nos pacientes tratados com escetamina [\(22\)](#).

O estudo ASPIRE II incluiu 230 adultos, randomizados em proporção 1:1 em dois grupos: escetamina 84 mg e placebo, ambos combinados ao cuidado padrão, que consistia em internação por, no mínimo, cinco dias, além do uso de antidepressivos. A aplicação do spray nasal de escetamina ocorreu duas vezes por semana, durante quatro semanas. Após 24 horas 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). Mais uma vez, a redução absoluta dos escores na escala de avaliação dos sintomas depressivos foi modesta (-12,4 versus -15,7) [\(23\)](#).

Também foi publicada em 2025 uma revisão sistemática com metanálise que identificou 87 estudos sobre o uso de escetamina no tratamento da depressão resistente. Os autores observaram que, nas semanas 2 a 4, a maioria dos ensaios clínicos randomizados foi negativa ou apresentou falhas metodológicas. Ainda assim, a metanálise apontou um efeito positivo modesto, porém estatisticamente significativo, com tamanhos de efeito variando entre 0,15 e 0,23 nesse período. Os estudos incluídos, no entanto, tinham amostras reduzidas e tempo de seguimento curto. O efeito observado foi semelhante ao de estratégias de potencialização com antipsicóticos atípicos, em casos de depressão resistente. Importante destacar a ausência de efeito contra a tendência suicida em si. A análise de sensibilidade confirmou esses achados. Concluiu-se, portanto, que a eficácia da escetamina como adjuvante a antidepressivos é modesta na depressão resistente ao tratamento e ausente quanto à ideação suicida [\(24\)](#).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
CLORIDRATO DE140 MG/ML SOL122 ESCETAMINA SPR NAS CT FR VD TRANS X 0,2 ML + DISP INAL (28 MG)			R\$ 1.931,00	R\$ 235.582,00

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED, atualizada em 12 de abril de 2022. 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*(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. O cloridrato de escetamina de uso intranasal é comercializado sob o nome Spravato®, fabricado pelo laboratório Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Para esta análise, foi realizada consulta à tabela da CMED disponível no site da Anvisa, em setembro de 2025.

Conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 676, de 28 de abril de 2022, da Anvisa, a dispensação e o uso de medicamentos contendo escetamina são permitidos exclusivamente em estabelecimentos de saúde. No caso específico da escetamina em spray nasal, a norma estabelece que sua administração deve ocorrer sob observação de profissional de saúde, com monitoramento do paciente até que este seja considerado clinicamente estável e apto a deixar o local.

Ressalta-se que os pacientes em uso da escetamina devem ser acompanhados clinicamente, permitindo que a administração e monitoramento do uso aconteçam em clínicas ou consultórios médicos, dispensando a necessidade de ambiente hospitalar. É digno de nota informar que a parte autora pode realizar a aplicação em estabelecimento de saúde pública, acompanhada por profissional capacitado para o atendimento psiquiátrico, evitando que tal procedimento incorra em custos extras.

Em revisão realizada para a presente nota técnica, não foi encontrado estudo brasileiro de custo-efetividade acerca da utilização de escetamina no tratamento de episódio depressivo.

No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) optou por não recomendar o reembolso da escetamina para depressão resistente, citando incertezas clínicas relevantes quanto à eficácia do medicamento e fragilidades no modelo econômico apresentado. Ressaltou, ainda, que a empresa farmacêutica poderia ter adotado estratégias para mitigar tais incertezas. Diante disso, o NICE optou por não realizar análise formal de custo-efetividade.⁽²⁵⁾

No Canadá, a Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomendou que a escetamina não seja reembolsada no Canadá para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos. A decisão foi baseada em incertezas relevantes quanto ao benefício clínico da escetamina nas populações estudadas, à ausência de comparação direta com estratégias terapêuticas já consagradas (como potencialização com lítio ou antipsicóticos), à limitação dos ensaios clínicos (curta duração, viés de desfechos subjetivos, uso simultâneo de dois fármacos novos) e à falta de dados robustos sobre eficácia sustentada e segurança a longo prazo. A análise de custo-

utilidade do CADTH mostrou que a escetamina associada a um antidepressivo oral teve uma razão de custo-efetividade incremental de \$125.376 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) em comparação com o antidepressivo oral isolado. Para ser considerada custo-efetiva a um limiar de disposição a pagar de \$50.000 por QALY, seria necessária uma redução de preço de aproximadamente 60% [\(26\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Quando associada à antidepressivo, espera-se redução dos sintomas depressivos, em comparação ao placebo, de pequena magnitude, com impacto clínico controverso. A superioridade a outros tratamentos adjuntos (estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos) é inconclusiva. Sem evidências consistentes de impacto em suicidalidade.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE ESCETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A escetamina intranasal é indicada como adjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior resistente. Embora haja expectativa de início de ação mais rápido em comparação aos antidepressivos tradicionais, as evidências científicas mais robustas - incluindo metanálises e revisões sistemáticas recentes - apontam que seus efeitos são modestos, próximos aos observados com estratégias de potencialização farmacológica já consolidadas, como o uso de antipsicóticos atípicos. Ademais, não há quaisquer evidências que nos permitam garantir eficácia no desfecho de maior relevância no contexto em tela, a suicidalidade. Cabe, ainda, esclarecer que 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.

Ainda que se considerem os potenciais benefícios, a documentação médica apresentada não registra o uso de terapias não medicamentosas, tampouco há aplicação de escalas padronizadas de avaliação psiquiátrica, como a MADRS. O relatório médico limita-se à listagem dos fármacos previamente utilizados, sem detalhamento das tentativas terapêuticas realizadas. Por fim, trata-se de alternativa de elevado custo. Agências internacionais, como o NICE (Reino Unido) e a CADTH (Canadá), não recomendaram o reembolso da escetamina, em razão de incertezas quanto à magnitude e durabilidade do benefício clínico, além do custo elevado. No caso canadense, por exemplo, estimou-se que a escetamina só seria custo-efetiva com redução de aproximadamente 60% no preço proposto.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Major depressive disorder in adults: Approach to initial management - UpToDate \[Internet\]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/major-depressive-disorder-in-adults-approach-to-initial-management?search=Unipolar%20major%20de>](#)

- [pression%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#)
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. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(1):90–100.
3. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(2):229–33.
4. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora; 2014.
5. 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. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2014;63(4):281–9.
6. 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.
7. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278–96.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Passos IC. *Psicofármacos: consulta rápida*. Artmed Editora; 2023..
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. *The Lancet*. 7 de abril de 2018;391(10128):1357–66.
10. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 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*. 11 de julho de 2012;(7):CD006534.
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. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(3):177–90.
13. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(12).
14. 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.
15. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(1).
16. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep;69(9):641-687. doi: 10.1177/07067437241245384. Erratum in: *Can J Psychiatry*. 2025 Aug;70(8):652.
17. 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

18. Planejamento terapêutico - Depressão no adulto [Internet]. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/depressao/unidade-de-atencao-primaria/planejamento-terapeutico/#Abordagem/Tratamento&#pills-fluxograma-de-avaliacao>
19. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
20. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. J Pharm Pract. dezembro de 2014;27(6):582–6.
21. 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. novembro de 2021;35(11):1324–48.
22. 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). The Journal of clinical psychiatry. 2020;81(3):6605.
23. 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). International Journal of Neuropsychopharmacology. 2021;24(1):22–31.
24. Fountoulakis KN, Saitis A, Schatzberg AF. Esketamine Treatment for Depression in Adults: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 1º de março de 2025;182(3):259–75.
25. Overview | Esketamine nasal spray for treatment-resistant depression | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA854>
26. Esketamine hydrochloride | CDA-AMC [Internet]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/esketamine-hydrochloride>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, observa-se que Spravato® é um medicamento designado pela sua marca comercial. Em atenção aos Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do CNJ, nesta nota técnica será tratado por sua Denominação Comum Brasileira (DCB), qual seja, escetamina.

Conforme consta nos laudos médicos (Evento 1, LAUDO29, Página 1; Evento 1, LAUDO30, Página 1), a autora do caso em tela, com 57 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Recorrente há 20 anos, em episódio atual grave sem sintomas psicóticos. Encontra-se em acompanhamento com médico psiquiatra, com piora importante nos últimos 3 anos. Há descrição de que fez uso prévio de diversos medicamento em doses altas, incluindo: antidepressivos (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, amitriptilina, bupropiona, mirtazapina, vortioxetina, trazodona e vilazodona); estabilizadores do humor (lítio, ácido valpróico); antipsicóticos (risperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, clorpromazina, haloperidol, amisulprida) e benzodiazepínicos (clonazepam, diazepam, bromazepam, alprazolam, lorazepam, zolpidem, eszopiclona). Possui história prévia de internações psiquiátricas relacionadas a sintomas compatíveis com Transtorno Afetivo Bipolar, episódio atual misto e inclusive uma relacionada a suicídio. Atualmente, encontra-se sem resposta terapêutica adequada, apresentando humor deprimido, anedonia, apatia, ideação suicida persistente e risco iminente. Nesse contexto,

pleiteia o fármaco escetamina para uso intranasal.

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante [\(1\)](#). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida, de transtornos depressivos unipolares, seja de 12% [\(2\)](#). 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% [\(3\)](#). 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 [\(4\)](#).

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 [\(5\)](#). 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 [\(6\)](#), 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 [\(6,7\)](#). Ademais, possui validação para uso no sul do Brasil [\(5\)](#).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos. 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 [\(5\)](#).

Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave [\(8\)](#). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia. Diversos antidepressivos, com diferentes mecanismos de ação, servem para o tratamento de TDM moderado à grave [\(9\)](#). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina [\(10\)](#), citalopram [\(11\)](#), duloxetina [\(12\)](#), escitalopram [\(10\)](#), imipramina [\(11\)](#), mirtazapina [\(13\)](#), paroxetina [\(14\)](#), sertralina [\(15\)](#), 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 [\(1,16\)](#).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [\(16\)](#). 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 [\(8,16\)](#). 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).