

Nota Técnica 412004

Data de conclusão: 02/10/2025 15:30:52

Paciente

Idade: 48 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 412004

CID: F20.0 - Esquizofrenia paranoíde

Diagnóstico: Esquizofrenia paranoíde (F20.0)

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: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: Succinato de desvenlafaxina 100mg. Tomar 2 comprimidos ao dia.

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: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina. Em caso de refratariedade, existe a possibilidade de adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Ainda, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A desvenlafaxina é o principal metabólito ativo da venlafaxina, um antidepressivo cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina; com isso, tem-se aumento dos seus níveis nas sinapses (local de contato entre neurônios, onde ocorre a transmissão de impulsos nervosos de uma célula para outra) [\[16\]](#). As ações serotoninérgicas da venlafaxina, como redução da ansiedade, são observadas em doses baixas, já suas ações noradrenérgicas, como aumento da eficácia antidepressiva, aparecem à medida que se eleva a dose [\[17\]](#). A venlafaxina é indicada no tratamento do TDM e de diversos transtornos de ansiedade, como o TAG, mas também o transtorno de ansiedade social ou fobia social e o transtorno do pânico. Em contrapartida, conforme consta em registro, a desvenlafaxina é indicada exclusivamente no tratamento de TDM. As doses recomendadas de desvenlafaxina variam de 50 a 400 mg ao dia. Helfer e colaboradores (2016) realizaram meta-análise de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança do uso de antidepressivos em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia [\[18\]](#). Oitenta e dois estudos, totalizando 3.608 pacientes, foram incluídos. Os estudos, em geral, englobaram pequeno número amostral (mediana de 40) e apresentaram curta duração (mediana de oito semanas). O acréscimo de antidepressivos a antipsicóticos mostrou eficácia superior a placebo ou a nenhum tratamento adjuvante no controle de sintomas depressivos (42 estudos, 1.849 participantes, SMD= -0,25, IC95% = -0,38 a -0,12; NNT= 9, IC95% = 7 a 29). Eventos adversos, contudo, foram mais frequentes nos pacientes utilizando a combinação de antidepressivos e antipsicóticos. Entre eles, dor abdominal (RR= 1,82, IC95% = 1,02 a 3,26; NNH= 6, IC95% = 6 a 100), constipação (RR= 1,70, IC95% = 1,02 a 2,86; NNH= 20, IC95% = 9 a 50), tontura (RR= 1,82, IC95% = 1,09 a 3,05; NNH= 20, IC95% = 12 a 100) e boca seca (RR= 1,43, IC95% = 1,03 a 1,96; NNH= 17, IC95% = 8 a 50). Ademais, os autores realizaram análise de subgrupos, comparando diferentes antidepressivos, bem como diferentes classes de antidepressivos. Todos os antidepressivos demonstraram-se eficazes no controle de sintomas depressivos. Contudo, a trazodona (um ensaio, 60 participantes, SMD= -0,98, IC95% = -1,51 a -0,44), a duloxetina (um ensaio, 40 participantes, SMD= -0,80, IC95% = -1,45 a -0,16), a sertralina (quatro ensaios, 205 participantes, SMD= -0,51, IC95% = -0,91 a -0,12) e a amitriptilina (quatro ensaios, 138 participantes, SMD= -0,34, IC95% = -0,68 a 0,00) mostraram-se superiores aos demais fármacos analisados.

Até o momento, não foram publicadas comparações diretas entre diferentes antidepressivos para tratamento de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e TDM, de forma que não está claro se há diferenças significativas entre os vários agentes disponíveis. Em acréscimo, para a presente nota técnica não foram encontrados estudos avaliando a desvenlafaxina nesse contexto específico. Por esse motivo, expandiu-se a busca para pessoas com diagnóstico de TDM, sem comorbidades.

DeMartinis e colaboradores (2007) avaliaram a eficácia de desvenlafaxina no tratamento de adultos com diagnóstico de TDM moderada a grave sem doença psiquiátrica comórbida [\[19\]](#). Pacientes ambulatoriais com idades entre 18 e 75 anos e com diagnóstico primário de TDM foram randomizados em quatro grupos: placebo (n=118), desvenlafaxina 100 mg (n=114), desvenlafaxina 200 mg (n=116) ou desvenlafaxina 400 mg (n=113). Após oito semanas de

tratamento, os grupos em uso de desvenlafaxina 100 (escore na HAM-D= 12,75) e 400 mg (escore na HAM-D= 12,50) exibiram redução estatisticamente significativa dos sintomas depressivos, avaliados pela escala HAM-D, quando comparado a placebo (escore na HAM-D= 15,31, P=0,0038 e 0,0023 respectivamente). Com relação ao grupo em uso de 200 mg de desvenlafaxina, os autores especularam acerca da ocorrência de um resultado falso negativo. As taxas de remissão foram significativamente maiores para os pacientes manejados com desvenlafaxina 400 mg (32%) do que placebo (19%; P=0,035); contudo, para desvenlafaxina 100 mg (30%) e desvenlafaxina 200 mg (28%) a diferença não foi estatisticamente significativa (P=0,093 e P=0,126 respectivamente). É digno de nota que a taxa de remissão encontrada é inferior à observada com outros antidepressivos, como fluoxetina, sertralina, bupropiona e paroxetina (entre 63% e 47% comparada com placebo 51% e 36%; P<0,001) [20]. Foram encontrados outros dois estudos comparando a desvenlafaxina com placebo, cujas taxas de remissão foram próximas às encontradas por DeMartinis e colaboradores [21-23].

Ainda acerca do estudo de DeMartinis e colaboradores (2007), a maioria dos participantes reportou eventos adversos associados ao tratamento com desvenlafaxina: 106 pacientes (90%) no grupo tratado com desvenlafaxina 100 mg, 108 (93%) no grupo desvenlafaxina 200 mg, 101 (87%) no grupo desvenlafaxina 400 mg grupo e 101 (84%) no grupo placebo [19]. Os eventos adversos mais comuns foram náusea, insônia, sonolência, boca seca, tontura, sudorese, nervosismo, anorexia, constipação, astenia e disfunções sexuais. Dentre eles, náusea ocorreu com maior frequência (35%, 31% e 41% nos grupos de desvenlafaxina 100 mg, 200 mg e 400 mg respectivamente em comparação com 8% no grupo de placebo) e foi o principal responsável por descontinuação do tratamento (6%, 3% e 5% nos grupos de desvenlafaxina 100 mg, 200 mg e 400 mg respectivamente vs. 2% no grupo de placebo). Vale destacar a ocorrência de três pacientes que tiveram eventos adversos graves: um paciente (em uso de desvenlafaxina 100 mg) morreu de suicídio consumado no dia 5 do estudo, um paciente (em uso de desvenlafaxina 400 mg) apresentou distonia secundária associada a combinação com prometazina, um paciente (em uso de desvenlafaxina 400 mg) realizou tentativa de suicídio. Em função da toxicidade, potencialmente fatal, a prescrição de venlafaxina e desvenlafaxina pacientes com risco de suicídio deve ser cuidadosamente ponderada [24].

Meta-análise e revisão sistemática avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia e tolerabilidade da desvenlafaxina [25]. Apenas quatro ensaios compararam a eficácia da desvenlafaxina com outros antidepressivos. Com relação às taxas de remissão, a desvenlafaxina mostrou-se inferior a outros antidepressivos (venlafaxina, duloxetina e escitalopram) (RR=0,82, IC95%=0,71-0,95; P=0,009).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
SUCCINATO DE100 MG COM REV25			R\$ 86,95	R\$ 2.173,75
DESVENLAFAXIN LIB PROL CT BL				
A	AL PLAS TRANS			
MONOIDRATADO X 30				

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. 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.

A desvenlafaxina é comercializada no Brasil por inúmeras empresas. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, realizada em setembro de 2025, e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano. Em revisão realizada para a presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando a desvenlafaxina com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM. Em revisão da literatura, publicada em 2020, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) sugeriu a existência de pouca diferença em eficácia clinicamente relevantes entre os antidepressivos disponíveis, de forma que tolerabilidade e custo seriam determinantes na escolha de reembolso [26].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Espera-se benefício inferior às alternativas disponíveis no SUS no alívio de sintomas depressivos.

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

Conclusão

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAZINA MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente com doença crônica e de difícil manejo para a qual existem múltiplas alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS. Apesar da descrição de refratariedade ao uso de antidepressivos disponíveis no SUS, há descrição de uso de fluoxetina em dose considerada inicial (20mg/dia) e escitalopram em dose considerada média (10mg/dia). Dessa forma, no caso em tela não restou demonstrada a refratariedade ao uso de antidepressivos ISRS em doses otimizadas.

O uso da desvenlafaxina no tratamento do TDM é superior ao placebo de forma marginal e inconsistente, quando se considera diferentes desfechos, como melhora de escala de depressão e taxa de remissão. Além disso, não há evidências de que este fármaco seja superior às alternativas medicamentosas para o manejo de TDM, dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS, sem elementos que indiquem terem sido esgotadas no caso em tela.

Em relação aos pleitos de naltrexona e quetiapina, laudo médico datado de setembro/2025 (Evento 175, LAUDO1) esclarece que os referidos medicamentos "foram descontinuados em 21/01/2025 por estabilidade relativa dos sintomas específicos que justificavam seu uso, após reavaliação médica criteriosa". Desta forma, em face das informações disponibilizadas, considera-se prescindível realização de avaliação técnica para tais tecnologias. Colocamo-nos à disposição em caso de novas informações.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. 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.

2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. *Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality*. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):67–76.

3. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia* [Internet]. 2013. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>

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

5. Fischer B, Buchanan R. *Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis*. UptoDate. 2020.

6. Samuel G Siris, Raphael J Braga. *Depression in schizophrenia*. 2020.

7. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. *Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue?* *Schizophr Bull*. 2017;43(2):240–4.

8. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. *The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia*. *Schizophr Res*. 2007;90(1–3):186–97.

9. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. *Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors*. *Br J Psychiatry*. 2005;187(1):9–20.

10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Ficha técnica sobre medicamentos: paliperidona para o tratamento de esquizofrenia*. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Paliperidona_Esquizofrenia_22jul2016.pdf

11. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. *The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868–72.

12. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. *Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults*. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):604–16.

13. 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.

14. 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.

15. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos-: Consulta Rápida*. Artmed Editora; 2015.

16. Li X, Zhu L, Su Y, Fang S. *Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis*. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185865.

17. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. *Bases neurocientíficas e aplicações práticas*. Bras REIS Irismar. 2014;

18. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, et al. *Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876–86.

19. DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley AL. *A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(5):677–88.

20. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. *Remission rates*

following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2005;

21. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):1877–90.

22. Liebowitz MR, Yeung PP, Entsuah R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in adult outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2007;68(11):1663–72.

23. Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain JM, Tourian KA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(6):338–47.

24. Cooper J, Brown J, Cairns R, Isbister G. Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures and cardiovascular effects. Clin Toxicol. 2017;55(1):18–24.

25. Laoutidis Z, Kioulos K. Desvenlafaxine for the acute treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. Pharmacopsychiatry. 2015;25(06):187–99.

26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Major Depressive Disorder – Focused Critical Appraisal of a Network Meta-Analysis [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/major-depressive-disorder-focused-critical-appraisal-network-meta-analysis>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico de setembro/2025 (Evento 175, LAUDO1), a parte autora, com 47 anos de idade, possui diagnóstico de esquizofrenia paranoíde, transtorno alimentar e episódio depressivo atual, relacionado ao curso de esquizofrenia. Para o quadro depressivo, fez uso de fluoxetina 20mg/dia e escitalopram 10mg/dia, suspensos por ter sido considerada ineficácia terapêutica, com manutenção de quadro depressivo grave. Também fez uso de quetiapina e naltrexona (esta última utilizada para controle de transtorno alimentar e impulsos), descontinuadas em janeiro/2025, por estabilidade relativa de sintomas específicos. Desde setembro/2020, faz uso de desvenlafaxina na dose de 200mg/dia, com melhora progressiva do humor, estabilização parcial dos sintomas e sem recidivas graves do quadro depressivo. Pleiteia continuidade de tratamento com o medicamento desvenlafaxina, para manejo do quadro depressivo.

O presente parecer técnico versará sobre a utilização de desvenlafaxina no tratamento de episódio depressivo em paciente com diagnóstico de Esquizofrenia.

A esquizofrenia está entre as dez doenças médicas mais incapacitantes e, consequentemente, com maior impacto econômico [1]. Mundialmente, a prevalência de esquizofrenia é de 1% e a incidência anual de 1,5 novos casos para cada 10.000 habitantes [2]. Os primeiros sintomas normalmente aparecem durante a adolescência e início da vida adulta: entre 18 e 25 anos para homens e entre 25 e 35 anos para mulheres [3].

A esquizofrenia caracteriza-se por sintomas positivos, como alucinações ou delírios; por discurso desorganizado; por sintomas negativos, como afeto embotado ou incongruências nas respostas emocionais; e por deficiências na cognição, incluindo atenção, memória e funções executivas [4]. Tem-se, portanto, importantes prejuízos no funcionamento social e ocupacional. É bastante comum a ocorrência de psicopatologias associadas, como ansiedade, uso de substâncias e Transtorno Depressivo Maior (TDM) [5]. De fato, ao longo de suas vidas, cerca

de um quarto dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia receberão diagnóstico comórbido de TDM [6]. 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]. Tendo em vista que alguns sintomas de esquizofrenia sobrepõem-se a sintomatologia depressiva, o diagnóstico de TDM torna-se especialmente complexo em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia [7,8].

Quando comórbida à esquizofrenia, o TDM tende a agravar o prognóstico do paciente, aumentando o número de internações psiquiátricas, prolongando a duração das hospitalizações e reduzindo a resposta a intervenções psicofarmacológicas [7,8]. Consequentemente, há associação com maiores taxas de tentativa e de óbito por suicídio [9]. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, publicado pelo Ministério da Saúde, utilizam-se medicamentos antipsicóticos como tratamento de primeira linha para esquizofrenia [3]. Há, atualmente, múltiplos fármacos antipsicóticos disponíveis pelo SUS. Mais precisamente, haloperidol, clorpromazina, decanoato de haloperidol, risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina. Diretrizes nacional e internacionais indicam que todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento inicial de esquizofrenia, sem ordem de preferência [10–12]. Em caso de falha terapêutica, recomendam uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico. Diante da refratariedade a pelo menos dois medicamentos, bem como risco alto de suicídio ou de discinesia tardia, sugerem clozapina.

Para o manejo do TDM comórbido à esquizofrenia, antidepressivos podem ser utilizados como adjuvantes aos fármacos antipsicóticos [6]. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM [13]. 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 [14,15]. Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo. Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose se dentro dos limites terapêuticos.