

Citalopram Hidrobrometo (bromidrato)

Antidepressivo, Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

Uso humano

CAS: 59729-32-7

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁FN₂O.HBr

Peso Molecular: 405,30

Fator de correção: não se aplica

Fator de umidade: não se aplica

Fator de equivalência: 1,25

USO ORAL – Ativo pertencente a P.344/98.

O citalopram é um dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) de maior seletividade descrita até o momento, com nenhum ou mínimo efeito sobre a recaptação da noradrenalina, dopamina e ácido gamaaminobutírico (GABA). Embora não se ligue a receptores opióides, o citalopram potencializa o efeito antinociceptivo de analgésicos opióides comumente utilizados.

Propriedades

- Antidepressivo
- Inibidor seletivo da recaptação da serotonina

Mecanismo de ação

Estudos bioquímicos e comportamentais mostraram que o citalopram é um potente inibidor da recaptação da serotonina (5-HT). A tolerância para a inibição da recaptação de 5-HT não é induzida pelo tratamento prolongado com o citalopram. O citalopram é um dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) de maior seletividade descritos até o momento, com nenhum ou mínimo efeito sobre a recaptação da noradrenalina (NA), dopamina (DA) e ácido gamaminobutírico (GABA). Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos e de alguns dos mais novos inibidores da recaptação da serotonina, o citalopram não apresenta afinidade, ou esta é muito baixa, aos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA, D₁ e D₂, aos adrenoreceptores α ₁-, α ₂-, β , aos receptores histamínicos H₁, aos receptores colinérgicos, benzodiazepínicos e opióides. Uma série de testes funcionais *in vitro* em órgãos isolados, bem como testes funcionais *in vivo*, confirmaram a falta de afinidade por esses receptores. Essa ausência de efeitos sobre receptores poderia explicar porque o citalopram produz uma quantidade menor de efeitos colaterais tradicionalmente relacionados aos antidepressivos como boca seca, distúrbios vesicais e intestinais, visão turva, sonolência, cardiotoxicidade e hipotensão ortostática. Os principais metabólitos do citalopram são também ISRSs, embora as relações de potência e seletividade deles sejam menores que as do citalopram. No entanto, as relações de seletividade dos metabólitos são maiores que as de vários dos ISRSs mais novos. Os metabólitos não contribuem para o efeito antidepressivo total.

Estudos de eficácia

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

O citalopram tem baixa toxicidade aguda. Toxicidade crônica Em estudos de toxicidade crônica não foram observadas restrições para o uso terapêutico do citalopram. Estudos reprodutivos Baseado nos dados dos estudos de toxicidade reprodutiva (segmentos I, II e III) não há razão para preocupações especiais com o uso do citalopram em mulheres com potencial para engravidar. Estudos embriotóxicos em ratos com doses de 56mg/kg/dia, que causam toxicidade materna, mostraram anomalias ósseas na região da coluna vertebral e costelas. Os níveis plasmáticos maternos foram de 2 a 3 vezes maiores do que a concentração terapêutica em humanos. Em ratos o citalopram não teve nenhum efeito na fertilidade, gravidez e desenvolvimento pós-natal, mas diminui o peso dos filhotes nascidos. O citalopram e seus metabólitos atingem concentrações fetais, que são 10 a 15 vezes maiores que os níveis plasmáticos maternos. Dados de estudos em animais demonstraram que o citalopram induz a redução dos índices de fertilidade e de gravidez, a redução no número de implantações e a anormalidades no esperma em níveis de exposição bem acima dos níveis de exposição humana.

Potencial mutagênico e carcinogênico

O citalopram não tem potencial mutagênico ou carcinogênico.

Estudos clínicos



Depressão Estudos placebo-controlados de curto-prazo Um estudo¹ de dose fixa em depressão maior (moderada a grave) (critérios do DSM-III-R) incluiu pacientes (n=650) que receberam diariamente placebo ou citalopram nas doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 60 mg. Todos os grupos que receberam o citalopram demonstraram melhora significativa das pontuações do item humor deprimido da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) ($p < 0,01$), na Sub escala de Melancolia da HAM-D, na Escala de Impressão Clínica Global (CGI) e na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (resposta; $p < 0,05$). Ao final do estudo (semana 6), os grupos de 10 e 20mg/dia apresentaram vantagem estatística em comparação ao placebo na CGI, no item humor deprimido da HAM-D e na MADRS, e os grupos que receberam doses de 40 e 60 mg/dia apresentaram superioridade estatística na CGI, na MADRS, no item humor depressivo da HAMD e na pontuação total da HAM-D. Em outro estudo, de dose flexível (citalopram de 20 a 80mg/dia), multicêntrico, placebo-controlado, de curto prazo (4 semanas), em pacientes com depressão maior leve a moderada (critérios do DSM-III-R), os pacientes do grupo citalopram apresentaram melhora significativa em relação ao início na HAM-D ($p < 0,05$), na CGI ($p < 0,05$) e na Escala de Autoavaliação da Depressão de ZUNG (ZUNG) ($p < 0,05$) (FEIGHNER, 1999; MENDELS, 1999).

Transtorno de pânico

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de 8 semanas, incluiu 475 pacientes com transtorno de pânico (com ou sem agorafobia), e comparou o citalopram ao placebo e à clomipramina. A resposta foi definida como pontuação de 0 ou 1 para o item ataque de pânico na Escala de Ansiedade Clínica (CAS). Os melhores resultados foram obtidos com o citalopram, em doses entre 20 e 30mg/dia¹. Em uma extensão cega deste estudo, de longa duração (12 meses), os grupos que receberam citalopram 20-30 ou 40-60mg/dia apresentaram resposta significativamente superior ao grupo placebo ($p=0,001$ e $p=0,003$, respectivamente). O grupo clomipramina (60 ou 90mg/dia) não apresentou diferenças em relação ao grupo placebo². Os percentuais de resposta em todo o período de tratamento indicaram que citalopram 20-60mg/dia é efetivo no tratamento do transtorno de pânico (WADE *et al.*, 1998; LEPOLA *et al.*, 1998).

Transtorno obsessivo compulsivo (TOC)

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, de 12 semanas, com 400 pacientes com TOC, incluiu, além do grupo placebo, grupos com citalopram nas doses de 20, 40 e 60mg/dia. Neste estudo, os três grupos de droga ativa apresentaram superioridade estatística comparados ao placebo na Escala de Obsessão-Compulsão de Yale-Brown – (Y-BOCS; $p < 0,01$ para 20mg/dia e $p < 0,001$ para 40 e 60mg/dia) (MONTGOMERY, 2001).

Sugestões de dosagem

USO ORAL:

Adultos

Iniciar com 20mg, em dose única pela manhã ou ao anoitecer, a dose pode ser aumentada para 40mg ao dia após pelo menos 1 semana de intervalo. Dose máxima diária: 60mg

Idosos ou pacientes com diminuição de função hepática:

Iniciar com 20mg, em dose única pela manhã ou ao anoitecer; apenas se estritamente necessário, chegar a 40mg ao dia.

Crianças:

Eficácia e segurança não estabelecidas.

Indicações e aplicações

Este medicamento é usado para tratar a depressão e, após a melhora, para prevenir a recorrência desses sintomas. O citalopram é usado em tratamentos de longo prazo para prevenir a recorrência de novos episódios depressivos em pacientes que têm depressão recorrente. Este medicamento é eficaz também para o tratamento de pacientes com transtorno de pânico com ou sem agorafobia e para o tratamento de pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

Informações de Segurança

Contraindicações: Hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula, uso concomitante com inibidores da MAO, ou em até 2 semanas após a suspensão de inibidores da MAO.

Descontinuação:

A descontinuação abrupta precisa ser evitada. Ao interromper o tratamento com o citalopram, reduzir gradualmente a dose durante um período de uma ou duas semanas para evitar possíveis sintomas de



descontinuação. Se sintomas intoleráveis ocorrerem após redução da dose ou descontinuação do tratamento, retornar à dose anteriormente prescrita e reiniciar a redução da dose de forma mais gradual.

Interações medicamentosas

Evitar Erva-de-são-joão, centella asiática, Kawa-Kawa e valeriana, pois podem aumentar a depressão do SNC.

IMAO – inibidor da monoamina-oxidase, incluindo a furazolidona, procarbazina, linezolida e selegilina (pode apresentar reações adversas graves e até fatais; aguardar pelo menos 14 dias de intervalo entre a descontinuação do citalopram e o início do outro e vice-versa).

Medicamento com ação serotoninérgica, simpaticomiméticos, ritonavir, sumatriptana, naratriptana e venlafaxina (risco de síndrome da serotonina, rara, mas potencialmente fatal); Delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, genfibrozila, isoniazida, omeprazol, ticlopidina, antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, nefazona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina, verapamil (aumento dos níveis do citalopram); Diuréticos de alça, como furosemida, butametamida (risco aumentado de hiponatremia); Varfarina e outros medicamentos que afetam a coagulação, AINES (aumenta o risco de sangramento); Sumatriptana e outros agonistas da serotonina (toxicidade, fraqueza, hiper-reflexia e incoordenação); Aminoglicosídeos, carbamazepina, rifampicina, fenitoína, aminoglutemida, nafciclina, nevirapina (redução dos níveis e efeitos do citalopram).

Recomendações farmacotécnicas

Excipientes compatíveis: amido, celulose microcristalina, croscovidona, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, glicerol, lactose monoidratada, macrogol, talco.

Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo ou certificado de análise do produto.

Referências bibliográficas

Feighner J.P. & Overo K.. Multicenter, placebo-controlled, fixed dose study of citalopram in moderate to severe depression. Journal of Clinical Psychiatry, 1999, 60 (12): 824-830.

Ferreira RCS, Yoshimatsu GS, Duarte LF, Sato LV, Gonçalves RFF. Bulário explicativo de Medicamentos, São Paulo, ed. Rideel, 2013.

<https://www.vetsmart.com.br/bulario/produto?prednisona&id=1970&app=DC> – último acesso: 13/11/2017

Lepola et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry, 1998, 59: 528-34.

Mendels J., Kiev A., Fabre L.F.. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. Depression and Anxiety, 1999, 9: 54-60.

Montgomery S.A., Kasper S., Stein D.J., Bang Hedegaard K., Lemming O.M.. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol., 2001, 16(2):75- 86.

Wade et al. The effect of citalopram in panic disorder. Br J Psychiatry, 1997, 170:549-53. 2.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11062252015&pIdAnexo=3010130 – Último acesso: 13/11/2017.

Última atualização: 25/07/2019.

