



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 13 /2012 (atualizada em 23/11/2015)*

Princípio Ativo: **citalopram**.

Nomes Comerciais¹ : **Alcytam®, Celapram®, Cipramil®, Citaforin®, Citagran®, Città®, Denyl®, Maxapran®, Procimax®, Tensiopax®, Zoxipan®, Zycitapram®.**

Medicamentos Genéricos: citalopram.

Sumário

1. O que é o citalopram?..... 2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... 2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? 2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? 3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o citalopram? 6
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... 8
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? 8

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se

*Nota técnica atualizada em 23/11/2015

LCB

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 17, de 05/03/2007; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o citalopram?

O citalopram é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. É um medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que é uma classe do grupo dos antidepressivos. Age no cérebro, onde corrige as concentrações inadequadas de determinadas substâncias denominadas neurotransmissores, em especial da serotonina, que causam os sintomas na situação de doença. Sua forma de apresentação é em comprimido de 20 e 40mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Tratamento da depressão e prevenção de recaída ou de recorrência;
2. Tratamento do transtorno do pânico e do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Em geral os diferentes antidepressivos têm eficácia semelhante para a maioria dos pacientes deprimidos, variando em relação ao perfil de efeitos colaterais e potencial de interação com outros medicamentos. **Revisões sistemáticas e estudos de metanálise sugerem que os antidepressivos comumente disponíveis têm eficácia comparável para a maioria dos pacientes vistos em cuidados primários ou em ambulatório.** ³

Sugere-se que o uso de antidepressivos, com preferência para os medicamentos sobre os quais há maior experiência de uso e disponibilidade, seja orientado por uma análise do perfil do paciente quanto a possíveis efeitos adversos.

Para que a farmacoterapia promova algum efeito terapêutico, é necessário o transcurso do período de pelo menos duas semanas, conhecido como período de latência (adaptações farmacodinâmicas que resultam na redução do número e da afinidade dos receptores ao longo do tempo, necessárias para promoção do efeito farmacológico). Destaca-se ainda que, para que ocorra alguma resposta clínica e a redução expressiva dos sintomas, os antidepressivos devem ser utilizados por pelo menos quatro semanas. Além disso, é necessário atingir as doses terapêuticas sem ultrapassar as doses toleradas pelo paciente e garantir a adesão ao tratamento.

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

*Medicamento disponível no SUS.

³ Gartlehner G, Thaler K, Hansen RA, Gaynes BN. The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32(12):1159-73. doi: 10.2165/11318930-000000000-00000.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

De forma geral, os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento dos transtornos depressivos e dos transtornos de ansiedade. Um dos ISRS, a **fluoxetina**, está incluída tanto na lista de medicamentos essenciais elaborada pela OMS como na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo disponibilizada pelo SUS em Unidades municipais e Estaduais de Saúde.

Constatado refratariedade ao tratamento com um ISRS (uso em doses máximas terapêuticas por um período mínimo de 6 semanas) este pode ser substituído por um segundo medicamento do mesmo grupo farmacológico **ou** por um antidepressivo de outro grupo, como os Antidepressivos tricíclicos (ADT), os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN) **ou** os antidepressivos atípicos. O SUS disponibiliza três antidepressivos do grupo dos ADT, quais sejam: a Amitriptilina, a Clomipramina e a Nortriptilina, medicamentos estes incluídos não só na RENAME como na lista de medicamentos essenciais da OMS.

Convém ressaltar que os medicamentos considerados essenciais pela OMS são aqueles com eficácia comprovada por vastos estudos científicos para grande percentual da população mundial. Portanto, não havendo nenhuma contraindicação formal, todo tratamento deve ser iniciado por um medicamento incluído nesta lista. No caso da depressão indica-se, pois, iniciar tratamento com o uso da fluoxetina e, como segunda opção, um antidepressivo tricíclico (Amitriptilina, Clomipramina ou Nortriptilina). ⁴

Revisão realizada por Gartlehner G *et al.*, 2007 para comparar os benefícios e riscos da bupropiona, **citalopram**, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, **fluoxetina** (Disponível no SUS), fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona, e venlafaxina no tratamento de distúrbios depressivos, obteve os seguintes resultados: não houve diferenças substanciais na eficácia detectada entre segunda geração de antidepressivos para

⁴ Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde. UFMG. Hospital das Clínicas. Resposta Rápida 56/2014. Informações sobre depressão: Sertralina. 07/02/2015. Disponível em:< <http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/bb34abcd842a309c72cfe4e320dda7e1.pdf> >. Acesso em 23/09/2015.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

o tratamento de fase aguda Transtorno Depressivo Maior - TDM, também não houve diferenças estatisticamente significativa nas taxas de resposta entre algumas drogas, estas são pequenas e provavelmente clinicamente não relevantes. Esse estudo indica que as evidências existentes não garante a escolha de uma segunda geração de antidepressivos sobre outra com base numa maior eficácia e efetividade. Diferenças com respeito ao início de ação e de eventos adversos podem ser tomadas em consideração para a escolha de uma medicação⁵.

Foi realizada uma revisão sistemática para determinar a eficácia comparativa de **citalopram**, escitalopram, **fluoxetina***, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, desvenlafaxina , duloxetine , venlafaxina , bupropiona, mirtazapina , nefazodona e trazodona, para a ansiedade que acompanha , insônia e dor em pacientes com transtorno depressivo maior. Para a maioria das comparações, o valor das provas foi moderada ou baixa, a evidência é enfraquecida pela inconsistência e imprecisão. **Para o tratamento de ansiedade , insônia e dor moderada, evidência sugere que os antidepressivos ISRS** (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) **não diferem**.⁶

Estudo realizado sobre o tratamento de transtorno do pânico utilizando inibidores da receptação da serotonina relata que sertralina, paroxetina, **citalopram**, escitalopram, **fluoxetina*** e fluvoxamina são superiores ao placebo, embora o efeito placebo tenha mostrado ser extremamente importante em pacientes com transtorno do pânico.⁷

Estudo de revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e a tolerabilidade do **citalopram** comparando a outros antidepressivos (**amitriptilina***, **nortriptilina***, desipramina, venlafaxina, reboxetina e mianserina). A maioria dos estudos não relataram diferenças significativas entre citalopram e os outros medicamentos na eficácia da depressão ou nos

⁵ Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22299185 acesso em 06/08/2012.

⁶ Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, Gaynes BN, Hansen RA, Lux LJ, Krebs EE, Lohr KN, Gartlehner G. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. *Depress Anxiety*. 2012 Jun;29(6):495-505. doi: 10.1002/da.21951. Epub 2012 May 2.

⁷ Mochcovitch MD, Nardi AE. Selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: a systematic review of placebo-controlled studies. *Expert Rev Neurother*. 2010 Aug;10(8):1285-93.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

resultados de tolerabilidade. **Meta-análise também não encontrou diferenças significativas entre citalopram e outros antidepressivos na remissão da depressão.**⁸

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o citalopram?

A ANVISA alerta que após uma revisão dos resultados de estudos do uso de medicamentos antidepressivos em crianças, parece sugerir um aumento do risco de pensamentos e ações suicidas.⁹

Foi demonstrado também que as mulheres que suspenderam a medicação antidepressiva tiveram probabilidade 5 vezes maior de apresentar retorno dos sintomas de depressão durante sua gravidez do que as mulheres que continuaram a utilizar o medicamento enquanto estavam grávidas.

Outro estudo concentrou a atenção em bebês recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente (HPP), uma condição pulmonar grave e fatal que ocorre logo após o nascimento. A HPP no recém-nascido demonstrou ser 6 vezes mais comum em bebês cujas mães utilizaram antidepressivos ISRS após a vigésima semana de gravidez comparada aos bebês cujas mães não receberam nenhum antidepressivo.

Esta descoberta soma-se à preocupação de relatos anteriores de que bebês de mães que utilizam ISRS na fase final da gestação podem sofrer problemas tais como irritabilidade, dificuldade na alimentação e, em casos muito raros, dificuldade na respiração.¹⁰

A agência norte-americana, Food and Drug Administration (FDA) emitiu, em 2012, um comunicado sobre ritmos cardíacos anormais associados a altas doses de citalopram, além de avaliar um estudo realizado sobre os efeitos das doses de 20mg e 60 mg de citalopram

*Medicamento disponível no SUS.

⁸ Seitz DP, Gill SS, Conn DK. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Dec;25(12):1296-305. doi: 10.1002/gps.2483.

⁹ ANVISA- Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Inclusão de novas advertências na bula de medicamentos antidepressivos.** Alertas internacionais de farmacovigilância 2004 janeiro a março.

¹⁰ ANVISA- Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Ufarm nº 3, de 26 de julho de 2006.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

no intervalo QT de adultos. Esses estudos mostram que citalopram causa um prolongamento dose-dependente do intervalo QT, significativamente com uma dose diária de 60 mg, não demonstrando nenhuma eficácia adicional do citalopram com uma dose de 60mg/dia em comparação com 40mg/dia.¹¹

A carta circular Nº. 12/2013, elaborada pela ANVISA, alerta ainda que o Citalopram causa prolongamento dose-dependente do intervalo QT. O Citalopram não deve mais ser prescrito em doses superiores a 40mg por dia. O Citalopram não deve ser usado em pacientes com síndrome do QT longo congênito. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou predisposição a hipocalemia ou hipomagnesemia devido à doença concomitante ou medicação, apresentam maior risco de desenvolver Torsade de Pointes. Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de citalopram. Eletrólitos devem ser monitorados com indicação clínica. Deve ser considerado monitorar eletrocardiograma (ECG) frequentemente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, ou pacientes em uso de medicações concomitantes que prolongam o intervalo QT. 20 mg por dia é a dose máxima recomendada para pacientes com insuficiência hepática, pacientes maiores de 60 anos de idade, metabolizadores pobres para CYP2C19, ou que estão tomando cimetidina concomitantemente, pois estes fatores levam ao aumento dos níveis de citalopram no sangue, aumentando o risco do prolongamento do intervalo QT e *Torsade de pointes*. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Deve ser aconselhado os pacientes a contatar um profissional de saúde imediatamente caso sintam sintomas e sinais de um ritmo ou batimento cardíaco anormal, tomando citalopram. Deve ser relatado eventos adversos envolvendo citalopram para as agências reguladoras.

A agencia alerta ainda que pacientes cardiopatas devem ter seus ECG solicitados antes do início do tratamento; desvios eletrolíticos como hipocalemia e hipomagnesemia deverão ser corrigidos antes do início do tratamento. Recomendando-se monitoramento do magnésio sérico, principalmente em idosos que podem estar usando diuréticos ou inibidores da

¹¹

ANVISA.

Disponível

em

[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b57dbf004e7b3a21a02da28a610f4177/Informe_Citalopram_08022013.p
df?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b57dbf004e7b3a21a02da28a610f4177/Informe_Citalopram_08022013.pdf?MOD=AJPERES)



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

bomba de prótons; caso apareçam sintomas tais como palpitação, vertigem, síncope, ou convulsões, deve-se providenciar avaliação cardíaca, com ECG, para se descartar possível arritmia cardíaca maligna; com intervalo QTc > 500 milissegundos, deve-se descontinuar o tratamento gradativamente; se o intervalo QTc estiver entre 480 e 500 milissegundos, deve-se considerar cuidadosamente o risco-benefício da manutenção do tratamento, a redução da dose ou a interrupção gradual.¹²

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Os efeitos colaterais mais comuns são: Náusea, diminuição do apetite, aumento do apetite, ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido em homens e mulheres; anorgasmia feminina, Insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores, sinusite, bocejo, diarreia, constipação, vômitos, boca seca, Aumento da sudorese, artralgias, mialgias, distúrbios da ejaculação e impotência masculina, fadiga, pirexia.¹³

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos: **fluoxetina (inibidor da receptação de serotonina, mesma classe do citalopram), cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina**, (antidepressivos); **carbonato de lítio, valproato de sódio ou ácido valproico** (estabilizador de humor), **carbamazepina; haloperidol, biperideno e clorpromazina** (antipsicóticos), **clonazepam e diazepam** (ansiolítico), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013¹⁴. Segundo tal norma, editada em consenso com

¹² ANVISA- Agência Nacional De Vigilância Sanitária. CARTA CIRCULAR Nº. 12/2013 - GFARM/NUVIG/ANVISA.

¹³ ANVISA- Bulário Eletrônico. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25823-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25823-1-0].PDF) >.
Acesso em 18/10/2013.

¹⁴ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Biblioteca Virtual em Saúde. Saúde Legis. CBAF. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html [Acesso: 11/08/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Tratamento Não medicamentoso

Tanto a OMS quanto o NICE (National Institute of Clinical Excellence – UK) recomendam que o tratamento inicial das patologias acima seja através de estratégias psicológicas e ambientais. Também nos casos de quadro moderados ou graves, a associação psicoterapia e farmacoterapia têm resultados comprovadamente superiores.

A pessoa com transtornos mentais (depressão, transtornos de ansiedade, déficit de atenção etc) pode encontrar atendimento humanizado, com acompanhamento psicológico e tratamento medicamentoso, se for o caso, nos Centros de Atenção Psicossocial-CAPS.

A padronização de um dado medicamento, para fornecimento por um sistema de saúde público, requer análises **técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o Sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.** Destaca-se, que a relação custo-benefício é um pré-requisito fundamental utilizado também nos países com sistemas de saúde semelhantes ao do Brasil, vez que o interesse maior é voltado ao atendimento da coletividade em detrimento da individualização do atendimento de saúde. Porém, acima de qualquer mérito, o Ministério da Saúde visa, sempre, o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam **seguros, eficazes e de qualidade**, ou seja, procedimentos que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição brasileira. Salienta-se ainda que a União, os Estados e os Municípios são os gestores do SUS com responsabilidade, competência e legitimidade para



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

orientar e organizar as políticas de saúde pública brasileiras, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. **Por meio dessas políticas são disponibilizados procedimentos, medicamentos e outros insumos importantes, visando o tratamento e a redução das principais doenças e agravos da população brasileira.**