

# A EVOLUÇÃO DA **BUPROPIONA** *[EXTENDED RELEASE]* **XL**

**José Cássio do Nascimento Pitta**

*CRM-SP 37.028*

- Graduação pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo;
- Psiquiatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP);
- Mestrado em Psiquiatria e Psicologia Médica pela UNIFESP;
- Especialização em Psicopatologia e Psicoterapia Psicanalítica pelo Instituto Sedes Sapientiae.

15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL.  
Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, Johnston JA.  
Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2005;7(3):106-13.

## Abstract

**Background:** Bupropion has been available in the United States since 1989. Initially a thrice-daily immediate-release formulation, a twice-daily sustained-release formulation followed in 1996, and, in August 2003, a once-daily extended-release formulation was introduced. On the 15th anniversary of its introduction, we undertook a review of the background/history, mechanism of action, formulations, and clinical profile of bupropion.

**Data sources:** Major efficacy trials and other reports were obtained and reviewed from MEDLINE searches, review of abstracts from professional meetings, and the bupropion SR manufacturer's databases. Searches of English-language articles were conducted from June 2003 through August 2004. No time limit was specified in the searches, which were conducted using the search terms bupropion, bupropion SR, and bupropion XL.

**Data synthesis:** Bupropion inhibits the re-uptake of norepinephrine and dopamine neurotransmission without any significant direct effects on serotonin neurotransmission. Bupropion is an effective antidepressant with efficacy comparable to selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. It is well tolerated in short- and longer-term treatment. Headache, dry mouth, nausea, insomnia, constipation, and dizziness are the most common adverse events. Seizure and allergic reactions are medically important adverse events associated with bupropion and are reported rarely. Among all the newer antidepressants in the United States, bupropion appears to have among the lowest incidence of sexual dysfunction, weight gain, and somnolence.

**Conclusion:** Bupropion has played and will continue to play an important role as a treatment for major depressive disorder in adults, as well as for other related disorders.

**ESTUDO NA ÍNTEGRA DISPONÍVEL ATRAVÉS DO SAC**

# Introdução

A bupropiona foi sintetizada em 1966, sendo esse composto diferente dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores da monoaminooxidase (IMAOs), utilizados naquela época. Por ter mínimos efeitos colaterais alfa-adrenérgicos e anticolinérgicos, bons perfis de segurança psicofarmacológica e bioquímica, em comparação com o de outros antidepressivos, a descoberta foi considerada uma molécula promissora para o tratamento da depressão. Após a demonstração de que o aumento do risco de convulsão estava relacionado à dosagem, principalmente em populações específicas, seu lançamento foi adiado para meados de 1989. O fármaco passou a ser utilizado apenas nos Estados Unidos, na formulação imediata *immediate release* (IR), para a administração três vezes ao dia<sup>1</sup>.

A bupropiona, em 1996, foi disponibilizada na formulação de liberação sustentada *sustained release* (SR) e recomendou-se a administração duas vezes ao dia, demonstrando menor risco para a convulsão, principalmente quando associada aos inibidores específicos de recaptção de serotonina (ISRSs). **Em 2003, foi disponibilizada a fórmula de liberação prolongada *extended/modified release* (XL), com necessidade de apenas uma dose diária<sup>1</sup>. A bupropiona e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina foram desenvolvidos com o objetivo de alcançar um único mecanismo de ação<sup>2</sup>.**

## Mecanismo de Ação

Dados pré-clínicos demonstraram que a bupropiona não inibia a enzima monoaminoxidase nem se ligava aos receptores pós-sinápticos histaminérgicos, alfa ou beta-adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos ou acetilcolinérgicos<sup>3,4</sup>. A maioria dos pesquisadores aponta que a neurofarmacologia da bupropiona envolve um mecanismo de ação com estímulo da neurotransmissão, a partir da inibição da recaptação noradrenérgica e dopaminérgica, com evidências indicando não haver liberação direta dos neurotransmissores<sup>4</sup>.

A bupropiona é um antidepressivo unicíclico, pertencente à classe das aminocetonas. O metabólito ativo age como bloqueador da recaptação de noradrenalina e dopamina, sem significativa ação direta no mecanismo da neurotransmissão serotoninérgica, manifestando propriedades ativadoras e estimulantes. O fármaco é, então, considerado um inibidor de recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND). O efeito terapêutico da bupropiona se deve, em parte, à atividade antidepressiva dos três metabólitos: hidroxibupropiona, teo-  
-hidrobupropiona e eritro-hidrobupropiona<sup>5</sup>.

## Farmacocinética

A bupropiona é absorvida rapidamente pelo trato intestinal após a administração oral, em aproximadamente 1h30<sup>6</sup>. A absorção demonstrada é próxima de 100%<sup>7</sup>. O pico plasmático ocorre em cerca de 2 horas na formulação de liberação imediata (IR) e, nas apresentações SR e XL, em aproximadamente 3 e 5 horas, respectivamente<sup>6</sup>. Apesar das diferenças em relação ao tempo para alcançar o pico plasmático entre as três formulações, há manutenção da bioequivalência em todas elas<sup>6</sup>. A alimentação não interfere na absorção, e a ligação nas proteínas plasmáticas fica por volta de 82% a 88%. A meia-vida fica em torno de 21h, podendo variar de 12 a 30h. Já a meia-vida do seu principal metabólito, a hidroxibupropiona, oscila entre 15 e 25h<sup>6</sup>. Essa molécula e seu metabólito são principalmente metabolizados no fígado pela isoenzima CYP2B6, integrante do citocromo P4508, o que pode interferir nas outras drogas que também são metabolizadas por essa isoenzima, como a desipramina e nortriptilina. A dose inicial da formulação XL é de 150 mg, em tomada única pela manhã. Aos pacientes que não responderem satisfatoriamente a essa dose, orienta-se aumento para 300 mg/dia, também em tomada única pela manhã. A administração em dose única traz mais facilidade para seu uso, melhor tolerabilidade e favorece a adesão. Dessa forma, reduzem-se o risco de recaída e o custo de tratamento, mantendo eficácia comparável à de outras formulações, em todas as condições em que são empregadas<sup>6</sup>. Um estudo demonstrou que a bupropiona XL foi associada a uma probabilidade significativamente maior de os pacientes renovarem a prescrição em comparação com os indivíduos que usavam a bupropiona SR<sup>9</sup>.

Ao examinar a farmacocinética da bupropiona, não houve diferenças significativas quanto aos efeitos relativos ao gênero, à idade e à utilização de tabaco, sendo os resultados definitivos inconclusivos<sup>10,11</sup>. O monitoramento de pacientes idosos deve ser mais cuidadoso, pois eles frequentemente apresentam questões clínicas e de tolerabilidade maiores<sup>12</sup>. Nos indivíduos com disfunção renal a dose inicial deve ser menor, pois ocorrem níveis mais elevados dos metabólitos da bupropiona<sup>13</sup>, assim como na ocorrência de disfunção hepática, pois o metabolismo da bupropiona pode afetar negativamente em casos de doenças hepáticas<sup>14</sup>.

## Eficácia

### Transtorno depressivo maior

A eficácia da bupropiona foi demonstrada por muitos ensaios clínicos controlados e duplos-cegos, tanto em pacientes internados como em atendimento ambulatorial<sup>15,16</sup>. **As três formulações provaram ser igualmente eficazes no tratamento da depressão.** A bupropiona também demonstrou eficácia comparável à dos antidepressivos tricíclicos, tais como doxepina, amitriptilina e imipramina, no tratamento dos transtornos depressivos, além da observação de um melhor perfil de tolerabilidade do fármaco quando comparado aos tricíclicos<sup>17-19</sup>.

As eficácias da bupropiona e da fluoxetina também foram similares no tratamento de pacientes ambulatoriais com sintomas depressivos<sup>20</sup>. O mesmo ocorreu entre a bupropiona IR e a trazodona na abordagem dos transtornos depressivos<sup>21</sup>.

Após o desenvolvimento da formulação SR, estudos acompanharam a comparação da bupropiona com inibidores seletivos de recaptação de serotonina, incluindo fluoxetina, sertralina e paroxetina. A maioria dos estudos demonstrou que a bupropiona SR foi tão eficaz no tratamento da depressão quanto os inibidores de recaptação de serotonina<sup>22-25</sup>. A formulação da bupropiona XL também foi estudada em relação à efetividade no tratamento dos sintomas depressivos. Dois ensaios controlados por placebo compararam a bupropiona XL e o escitalopram. Neles, observou-se a equivalência desses dois antidepressivos em relação à eficácia em produzir uma taxa de remissão maior que a do placebo<sup>26</sup>. Outros estudos compararam a bupropiona XL com a venlafaxina XR com relação à equivalência clínica dessas duas moléculas para o tratamento da depressão. Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, os pesquisadores encontraram uma taxa de remissão estatisticamente mais significativa para a bupropiona quando comparada à venlafaxina<sup>27</sup>.

**A bupropiona pode ser adicionada ao tratamento de pacientes que não toleraram ou tiveram falha na resposta com inibidores seletivos de recaptação de serotonina. Os estudos também demonstraram a eficácia da bupropiona na abordagem do transtorno depressivo maior, não somente em monoterapia, mas também com a associação de inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina<sup>28-30</sup>.**

Pacientes idosos são frequentemente subdiagnosticados e não são tratados de forma adequada. Eles apresentam sintomas menos específicos, como insônia, anorexia e baixa energia, em vez da manifestação típica do humor depressivo<sup>31</sup>. Foi comprovada a eficácia da bupropiona XL no tratamento da depressão em pacientes idosos<sup>32</sup>. Em relação à tal população, há ainda uma vantagem para a bupropiona em comparação aos antidepressivos tricíclicos, já que ela melhora os sintomas depressivos com um menor perfil de efeitos colaterais<sup>33</sup>. Essa vantagem também foi encontrada em relação à paroxetina<sup>34</sup>. **A bupropiona XL foi estudada em pacientes que manifestavam especificamente características clínicas relacionadas à diminuição da energia, à desmotivação e à anedonia, demonstrando ser mais efetiva quando comparada ao placebo no tratamento desses pacientes<sup>35</sup>. A bupropiona XL é a formulação que deve ser prescrita na depressão atípica e no transtorno afetivo sazonal<sup>36</sup>.**

### *Tratamento da depressão e seus efeitos na perda de peso e disfunção sexual*

Uma característica bem conhecida da bupropiona é que ela usualmente não está associada ao ganho de peso, como ocorre com outras classes de antidepressivos. Ao contrário, uma moderada perda de peso é demonstrada em vários ensaios clínicos<sup>37-39</sup>.

A disfunção sexual também é frequentemente associada aos ISRSs. A comparação dos ensaios com bupropiona e ISRSs demonstrou que a bupropiona está associada, de forma estatisticamente significativa, com menor disfunção sexual em relação aos ISRSs, incluindo disfunção do orgasmo<sup>40</sup>.

# Conclusão

A bupropiona é da classe dos inibidores de recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND), com praticamente ausência de ações anticolinérgica, serotoninérgica, histaminérgica e alfa-adrenérgica, o que lhe confere um perfil de melhor tolerabilidade, diferente de outras classes de antidepressivos. **O uso da bupropiona não parece estar associado a disfunção sexual, como disfunção erétil, retardo na ejaculação, diminuição da libido e ganho de peso, além de não produzir sedação. Os estudos demonstram a sua eficácia no transtorno depressivo maior. A bupropiona, na formulação de liberação prolongada *extended/modified release* (XL), é administrada em dose única, geralmente pela manhã, o que traz mais facilidade para seu uso, melhor tolerabilidade e favorece a adesão. Assim, reduzem-se o risco de recaída e o custo do tratamento, com eficácia semelhante às de outras formulações.**

**Referências bibliográficas:** 1. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology. 6th edition. Washington D.C: American Psychiatric Publishing Inc.; 2007. 2. Soroko FE, Maxwell RA. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(5 Pt 2):67-73. 3. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and anxiety disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 447-483. 4. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):159-66. 5. Wellbutrin (bupropion) tablets, Wellbutrin SR (bupropion) e Wellbutrin XL (bupropion). Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2005. pp.1655-68. 6. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther*. 2005;27(11):1685-95. 7. Schroeder DH. Metabolism and kinetics of bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(5 Pt 2):79-81. 8. Kirchheiner J, Klein C, Meineke I, Sasse J, Zanger UM, Mürdter TE, et al. Bupropion and 4-OHbupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphism in CYP2B6. *Pharmacogenetics*. 2003;13(10):619-26. 9. Stang P, Young S, Hogue S. Better patient persistence with once-daily bupropion compared with twice-daily bupropion. *Am J Ther*. 2007 Jan-Feb;14(1):20-4. 10. Daviss WB, Perel JM, Birmaher B, Rudolph GR, Melhem I, Axelson DA, et al. Steady-state clinical pharmacokinetics of bupropion extended-release in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec;45(12):1503-9. 11. Hsu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol*. 1997 Aug;37(8):737-43. 12. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol*. 1995 Sep;35(9):876-84. 13. Worrall SP, Almond MK, Dhillon S. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in hemodialysis patients who smoke: a single dose study. *Nephron Clin Pract*. 2004;97(3):c83-9. 14. DeVane CL, Laizure SC, Stewart JT, Kolts BE, Ryerson EG, Miller RL, et al. Disposition of bupropion in healthy volunteers and subjects with alcoholic liver disease. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Oct;10(5):328-32. 15. Fabre LF, Brodie HK, Garver D, Zung WW. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):88-94. 16. Lineberry CG, Johnston JA, Raymond RN, Samara B, Feighner JP, Harto NE, et al. A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1990 May;51(5):194-9. 17. Brancionnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Spera KF, Oxenkrug GF, Bass JL. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):130-3. 18. Feighner J, Hendrickson G, Miller L, Stern W. Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Feb;6(1):27-32. 19. Mendels J, Amin MM, Chouinard G, Cooper AJ, Miles JE, Remick RA, Saxena B, Secunda SK, Singh AN. A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):118-20. 20. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, Lineberry CG. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1991 Aug;52(8):329-35. 21. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Brancionnier RJ, Billow AA. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994 Jun;14(3):170-9. 22. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 1999 Dec;11(4):205-15. 23. Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*. 1999 Apr;21(4):643-58. 24. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1997 Dec;58(12):532-7. 25. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000 Mar;61(3):196-202. 26. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):736-46. 27. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Oct;26(5):482-8. 28. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Feb;23(1):27-30. 29. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Mar;15(1):17-22. 30. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al.; STAR\*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1231-42. 31. Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004 May 15;69(10):2375-82. 32. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(4):457-66. 33. Brancionnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Spera KF, Oxenkrug GF, Bass JL. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):130-3. 34. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000 Mar;61(3):196-202. 35. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun;67(6):865-73. 36. Magovern MK, Crawford-Faucher A. Extended-release bupropion for preventing seasonal affective disorder in adults. *Am Fam Physician*. 2007;95(11):110-1. 37. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, Logue EJ, Drezner MK, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res*. 2001 Sep;9(9):544-51. 38. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res*. 2002 Jul;10(7):633-41. 39. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res*. 2002 Oct;10(10):1049-56. 40. 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 Aug;66(8):974-81.