



10

**Pontos
Chave**
bupropiona

Prof.^a Dr.^a Carmita H. N. Abdo

CRM 22.932/SP

Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex)

do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

Bupropiona

Os transtornos depressivos incluem ampla variedade de quadros, cuja característica comum é a presença de humor triste, irritável ou vazio, associado a alterações cognitivas e somáticas, que afetam significativamente a funcionalidade do indivíduo¹. A associação de fatores biológicos, psicossociais e ambientais explica a depressão como consequência de ritmos biológicos alterados por eventos estressores². O diferencial entre esses transtornos são etiologia presumida, duração, fatores precipitantes, comorbidades e sintomas associados³.

A bupropiona é um inibidor da recaptação da dopamina e da noradrenalina, sem efeito importante sobre a recaptação da serotonina⁴. Os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos são importantes no controle das funções proserfálicas, cujas alterações contribuem para as manifestações psiquiátricas, entre as quais a depressão⁵. A apresentação da bupropiona de liberação prolongada (*sustained release*, SR) começou a ser comercializada em 1996. Em 2003, nos Estados Unidos, e em 2007, na Europa, foi lançada a apresentação de liberação estendida (*extended release*, XL) de administração diária única⁶.

Comentário

É de extrema importância que, antecedendo à prescrição, o médico identifique o perfil do paciente. A relevância conferida pelo paciente à atividade sexual ou à manutenção do seu peso são, por exemplo, elementos a serem considerados na escolha do medicamento a ser prescrito, pois interferem na adesão. A bupropiona favorece o controle de peso entre aqueles obesos e com sobrepeso. Está associada à melhora do desejo sexual, podendo ser particularmente útil em desejo sexual hipotivo induzido por inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Acrescente-se a todos esses aspectos a eficácia antidepressiva da bupropiona, especialmente na depressão atípica.

A formulação XL permite uma administração mais funcional e confortável, favorecendo a adesão e, consequentemente, baixando a chance de recaída e o custo do tratamento.

As bupropionas SR e XL são bioequivalentes, sendo que a absorção da formulação XL (24 horas) é mais prolongada do que a de SR (12 horas), com T_{max} aproximado de cinco horas vs. três horas, respectivamente.



Benefícios da Bupropiona

Ação dopaminérgica/noradrenérgica (que ativa precocemente pacientes letárgicos), ausência de efeitos cardiovasculares, anti-histamínicos, anticolinérgicos e sedativos, baixo índice de abandono, meia-vida curta (evitando acúmulo em idosos e debilitados), baixas induções de mania, de dificuldades sexuais e de ganho de peso são aspectos positivos do tratamento com bupropiona^{4,6,7}. Na depressão atípica (caracterizada por início insidioso, apetite alterado e hipersonia), a bupropiona melhora o estado de alerta⁸. Notáveis são as ausências de hipotensão ortostática significativa, aumento de peso, sonolência diurna e de efeitos anticolinérgicos⁹.

A bupropiona é comumente prescrita para: transtorno depressivo maior (formulações SR e XL)⁷, depressão atípica (bupropiona XL)⁸ e transtorno afetivo sazonal (bupropiona XL)⁷.



Sistema de Liberação de 12 e 24 Horas

As duas formulações de bupropiona são bioequivalentes, sendo que a absorção da formulação XL (24 horas) é mais prolongada do que a da SR (12 horas), com T_{max} aproximado de cinco horas vs. três horas, respectivamente¹⁰. Os seguintes critérios devem ser observados, lembrando que para idosos e debilitados a dose total diária corresponde à metade das abaixo descritas⁷:

- SR: iniciar com 150 mg (dose única diária pela manhã). Pacientes que não respondem adequadamente a essa dose, podem se beneficiar com o aumento para 300 mg/dia, administrados como 150 mg duas vezes ao dia. A dose diária máxima é de 300 mg¹¹;

- XL: iniciar com 150 mg (dose única diária pela manhã). Pacientes que não respondem adequadamente a essa dose, podem se beneficiar com o aumento para 300 mg/dia, administrados pela manhã. A dose diária máxima é de 300 mg, uma vez ao dia¹¹.



Comparação das Bupropionas SR/XL

O advento da bupropiona de liberação de 24 horas (XL) permitiu administração mais conveniente e confortável¹², favorecendo mais ainda a adesão, o que, por seu turno, reduziu a recaída e o custo do tratamento^{13,14}. Os perfis farmacocinéticos de ambas as formulações proporcionam boa tolerabilidade. A apresentação XL, se administrada pela manhã, tem níveis plasmáticos menores durante a tarde e a noite, o que garante menor chance de insônia^{10,12}.



Adesão ao Tratamento

A continuidade e a adesão estão associadas à menor probabilidade de recaída, menor necessidade de cuidados de saúde relacionados com depressão e a menor custo¹³. No uso prolongado contra depressão, o tratamento por até um ano provou reduzir a taxa de recaída⁷.



Associação com Outros Medicamentos

As melhores combinações de potencialização contra resposta parcial ou resistência ao tratamento do transtorno depressivo maior são: benzodiazepínicos para ansiedade residual⁷, e trazodona para insônia residual^{15,16}. A bupropiona pode ser associada também a ISRSs para potencializar o efeito antidepressivo em respondedores parciais, melhorar a apatia e minimizar a disfunção sexual induzida por ISRS¹⁷. Recomenda-se utilizar combinações de antidepressivos com cautela, pela possibilidade de deflagrar transtorno bipolar e ideação suicida¹⁷. Estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos também podem ser associados à bupropiona, para depressão psicótica ou resistente ao tratamento¹⁸. Pode ser utilizada também com hipnóticos para insônia¹⁶; mirtazapina^{19,20} e modafinila, para sintomas residuais de depressão e transtorno de déficit de atenção^{7,21}.



Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos, que tendem a desaparecer com o tempo de uso são: cefaleia (26%), boca seca (17%), visão borrada (15%), náusea/vômito (13%),

insônia (11%). Se necessário, deve-se diminuir a dose e monitorar o paciente²². O risco de convulsões é dose-dependente. Em doses de bupropiona SR de 150 a 300 mg/dia ou menores, a incidência de convulsões é de 0,1%, o que não é pior do que a incidência com outros antidepressivos. O risco de convulsões aumenta para aproximadamente 0,4%, com doses de 400 mg/dia⁶. Não há estudos sobre o risco de convulsões na formulação XL²³, apenas raros relatos de caso em dosagens terapêuticas^{24,25} e sobredosagem (acima de 450 mg/dia)²⁶.



Uso em Populações Especiais

Portadores de doenças renais ou hepáticas devem iniciar o tratamento com baixas doses e serem monitorados, pela possibilidade de alterações na metabolização e na excreção de bupropiona¹⁰. Em idosos, devem-se utilizar doses menores²⁷. A bupropiona não está indicada para depressão acompanhada de ansiedade ou insônia, pacientes com baixo limiar convulsivo, em uso simultâneo de álcool ou outras drogas, como inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), ou que interromperam esse uso há menos de 14 dias, e em quadros bulímicos e anoréxicos^{7,10}.



Influência sobre a Atividade Sexual

A bupropiona também pode ser combinada com programas de mudança comportamental. Na atividade sexual, reverte a disfunção sexual induzida por ISRS²⁸⁻³⁰, sendo utilizada, também, no tratamento do desejo sexual hipotivo^{31,32}. A bupropiona incrementa a neurotransmissão monoaminérgica, por ação sobre os neurotransmissores de noradrenalina e dopamina, com subsequente inibição da recaptação dos mesmos. Esse perfil [conhecido como inibidor da recaptação da noradrenalina e da dopamina (IRND)], confere à bupropiona baixa atividade serotoninérgica³³. Embora seu efeito sobre a atividade sexual ainda demande mais estudos, já se admite que, pela recaptação de noradrenalina e de dopamina e pelo aumento da atividade nesses sistemas, há melhora da capacidade de resposta sexual, inclusive quanto à competência orgásmica³⁴.



Influência sobre o Peso

O tratamento da depressão, por meio de antidepressivos tricíclicos (ADTs) e ISRSs, resulta em aumento do índice de massa corporal em até 58% dos casos, representando mais de 10% do peso que o paciente possuía³⁵⁻³⁷.

Pacientes tratados com bupropiona perdem 2,8 kg, em média (IC 95%, 1,1 a 4,5 kg), em seis a doze meses, quando comparados com aqueles que receberam o placebo. O efeito é maior quando a bupropiona é combinada a mudanças no estilo de vida. Aqueles sem depressão se beneficiam; mas, para deprimidos, a bupropiona pode ser um adjuvante importante quando o ganho de peso secundário ao tratamento antidepressivo for um efeito indesejável³⁸⁻⁴¹.



Interações Medicamentosas

Deve-se utilizar com cautela com ADTs ou ao substituir um ADT por bupropiona, bem como na substituição aos IMAOs, aguardando 14 dias depois de interrompê-los¹⁶. Há risco aumentado de hipertensão se a bupropiona for utilizada em conjunto com IMAOs ou outras substâncias que aumentem a noradrenalina, ou se combinada com terapia de reposição de nicotina⁴². Via inibição de CYP450 2D6, teoricamente, a bupropiona pode interferir nas ações analgésicas da codeína e aumentar os níveis plasmáticos de alguns betabloqueadores e da atomoxetina. Pode, também, aumentar as concentrações de tioridazina e causar arritmias cardíacas⁴³. Deve-se usar com cautela com outras substâncias que aumentem o risco de convulsões (ADTs, lítio, fenotiazinas, tioxantenos, alguns antipsicóticos)⁷, bem como em pacientes que estejam tomando levodopa ou amantadina, já que esses agentes podem aumentar a neurotransmissão de dopamina e serem ativadores⁴³. O mesmo cuidado deve existir em pacientes com transtorno bipolar, a menos que tratados concomitantemente com agente estabilizador do humor^{7,44}.

Referências Bibliográficas:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Thase ME. Mood disorders: neurobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (ed.) Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1665-74.
3. Barnhill JW. Casos clínicos do DSM-5. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 71-106.
4. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Martin P, Potter WZ, Richelson E, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. J Clin Psychiatry. 1995;56(9):395-401.
5. El Mansari M, Guillard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. CNS Neurosci Ther. 2010;16(3):e1-17.
6. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. Drugs. 2008;68(5):653-89.
7. Stahl SM. Essential psychopharmacology: the prescriber's guide. 5th ed. New York: Cambridge University Press; 2014. p. 91-6.
8. Seo HJ, Lee BC, Seok JH, Jeon HJ, Paik JW, Kim W, Kwak KP, Han C, Lee KU, Pae CU. An open-label, rater-blinded, 8-week trial of bupropion hydrochloride extended-release in patients with major depressive disorder with atypical features. Pharmacopsychiatry. 2013;46(6):221-6.
9. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Bupropiona. In: Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 103-7.
10. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. Clin Ther. 2005;27(11):1685-95.
11. Zetron® [bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda; 2017. Disponível em: https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Zetron_Profissional_V12-14-ampliada.pdf. Acesso em 16 de janeiro de 2019.
12. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2005;7(3):106-13.
13. Stang P, Young S, Hogue S. Better patient persistence with once-daily bupropion compared with twice-daily bupropion. Am J Ther. 2007;14(1):20-4.
14. McLaughlin T, Hogue SL, Stang PE. Once-daily bupropion associated with improved patient adherence compared with twice-daily bupropion in treatment of depression. Am J Ther. 2007;14(2):221-5.
15. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry. 1994;151(7):1069-72.
16. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. Expert Rev Curr Pharm Des. 2012;18(36):5802-17.
17. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. J Clin Psychiatry. 1997;58(4):137-45.
18. Thase ME. Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. Dev Psychopathol. 2006;18(4):1213-30.
19. Lai CH. Mirtazapine and bupropion combined treatment in treatment-resistant depression. Tzu Chi Med J. 2009;21(4):352-4.
20. García-Parés G, Pérez-Blanco J, Sánchez-Pérez M, Roncero C, Fora F, Ortiz VG, et al. Grupo EUCB. Role of bupropion in the treatment of resistant depression. Management of bupropion in combination therapy. Actas Esp Psiquiatr. 2011;39(Suppl. 2):8-13.
21. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. Ann Clin Psychiatry. 2012;24(1):23-37.
22. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. Clin Ther. 1999;21(3):454-63.
23. Tripp AC. Bupropion, a brief history of seizure risk. Gen Hosp Psychiatry. 2010;32(2):216-7.
24. Rissmiller DJ, Campo T. Extended-release bupropion induced grand mal seizures. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(10):441-2.
25. Mishra DK, Sardesai U, Rastogi P, Ramghulam. Seizure secondary to Bupropion extended release preparation: A report. Asian J Psychiatr. 2017;30:86-87.
26. Starr P, Klein-Schwartz W, Spiller H, Kern P, Eklaberry SE, Kunkel S. Incidence and onset of delayed seizures after overdoses of extended-release bupropion. Am J Emerg Med. 2009;27(8):911-5.
27. Howard W, Warnock K. The efficacy and toxicity of bupropion in the elderly. Jefferson Journal of Psychiatry. 2000;15(1):33-40; [Article 8].
28. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry. 2004;65(1):62-7.
29. Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. BJU Int. 2010;106(6):840-7.
30. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. J Psychopharmacol. 2011;25(3):370-8.
31. Seagraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(3):339-42.
32. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. BJU Int. 2010;106(6):832-9.
33. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. 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.
34. Labbate LA, Grimes JB, Hines A, Pollack MH. Bupropion treatment of serotonin reuptake antidepressant-associated sexual dysfunction. Ann Clin Psychiatry. 1997;9(4):241-5.
35. Benazzi F. Weight gain in depression remitted with antidepressants: pharmacological or recovery effect? Psychother Psychosom. 1998;67:271-4.
36. Fava M. Weight gain and antidepressants. J Clin Psychiatry. 2000;61(Suppl 11):37-41.
37. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. J Clin Psychiatry. 2001;62(4):256-60.
38. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005;142(7):532-46.
39. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. Cleve Clin J Med. 2003;70(7):614-8.
40. 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;10(7):633-41.
41. 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;10(10):1049-56.
42. Drugs.com [Internet]. FDA Professional Drug Information. Bupropion. Disponível em <https://www.drugs.com/ppa/bupropion.html>. Acesso em 14 de dezembro de 2018.
43. Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. Psychiatry. In: Bardal SK, Waechter JE, Martin DS, editors. Applied pharmacology. St. Louis (MO): Elsevier; 2011. p. 369-90.
44. Li DJ, Tseng PT, Chen YW, Wu CK, Lin PY. Significant treatment effect of bupropion in patients with bipolar disorder but similar phase-shifting rate as other antidepressants: a meta-analysis following the PRISMA guidelines. Medicine (Baltimore). 2016;95(13):e3165.