

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE FLORIANÓPOLIS
DIRETORIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE
GERÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
COMISSÃO PERMANENTE DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA

CLORIDRATO DE BUPROPIONA

O cloridrato de bupropiona é um medicamento utilizado no tratamento de depressão maior e como auxiliar na cessação do tabagismo. É estruturalmente diferente de todos os outros antidepressivos disponíveis no mercado e exerce seus efeitos através de mecanismos não completamente elucidados, provavelmente através de via dopaminérgica e/ou noradrenérgica.¹ Atualmente, está padronizado no SUS como uma das opções para manejo do tabagismo² e não consta na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde³. Para depressão, a Relação Municipal de Medicamentos de Florianópolis dispõem de cloridrato de fluoxetina, cloridrato de sertralina, cloridrato de amitriptilina e cloridrato de nortriptilina. Este parecer foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia da bupropiona como ferramenta no manejo da disfunção sexual associada com o tratamento farmacológico da depressão. Tal problema é comum com o uso de antidepressivos^{4,5}. A literatura sugere que os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) é a classe mais responsável e medicamentos como bupropiona estão menos implicados^{4,5,6,7}. Estudos que avaliaram a ocorrência de sintomas de disfunção sexual, identificaram uma frequência de 57,7% com fluoxetina⁸, 41 a 63% com sertralina^{8,9}, 14% em homens e 6% em mulheres com amitriptilina¹⁰ e 15% em homens e 7% em mulheres com bupropiona⁹. Não foram encontrados dados sobre nortriptilina. A literatura descreve estratégias para contornar a questão como a redução da dose do antidepressivo, a troca para medicamentos da mesma classe, de farmacologia diversa ou utilização de tratamento adjuvante¹¹. Foi realizada uma busca no Medline via Pubmed, Trip Database, Biblioteca Virtual em Saúde e revisão manual das referências bibliográficas encontradas, com os descritores: “sexual dysfunction”, “disfunção sexual”, “disfunción sexual”, “erectile dysfunction”, “disfunção erétil”, “disfunción erétil” e os fármacos: bupropiona\bupropion, amitriptilina\amitriptyline, nortriptilina\nortriptyline, fluoxetina\fluoxetine, sertralina\sertraline. Pesquisas limitadas na língua portuguesa, inglesa ou espanhola, ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática/meta-análise, em humanos adultos. Foram encontrados cinco ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos controlados por placebo que utilizaram bupropiona como adjuvante ao tratamento com inibidores seletivos da recaptção de serotonina. O tempo de seguimento foi curto e variou de 3 a 12 semanas. Os resultados basearam-se em escalas padronizadas de disfunção sexual, com alguma variação nas escalas utilizadas entre os diferentes estudos. Dois ensaios com pequena amostra^{12,13} - 30 e 42 pacientes - utilizaram 150 mg de bupropiona ao dia e não houve diferença do placebo. Outro estudo¹⁴, com 41 pacientes, usou 300 mg diários e não demonstrou benefício na escala de avaliação, exceto em relatos de sintomas individuais. Tais estudos foram incluídos em revisão Cochrane¹⁵, que concluiu ser a evidência limitada, com poucos estudos analisando cada estratégia. Os outros dois ensaios clínicos, publicados posteriormente a esta revisão, com 234 homens¹⁶ e 218 mulheres¹⁷, utilizaram 300 mg por dia de bupropiona e sugerem benefício estatisticamente significativo com o tratamento adjuvante comparado ao placebo em pacientes com disfunção sexual iniciada após uso de ISRS. Ressalta-se que ambos ensaios clínicos foram produzidos pelo mesmo autor, em um centro de pesquisa no Irã,

o que pode limitar sua validade externa, além do seguimento de apenas 3 meses. Num destes estudos o início de tratamento adjuvante com bupropiona deu-se em homens com depressão estável há 6 meses ou mais em uso de ISRS, sem história prévia de depressão. Questiona-se esta população do estudo, pois neste caso a conduta poderia ser a suspensão do antidepressivo. No outro estudo, realizado com mulheres, foi realizado uma etapa prévia a randomização somente com placebo e aquelas que tiveram melhora não foram incluídas posteriormente na fase dos grupos placebo e bupropiona. Uma opção de menor custo é a troca do inibidor seletivo de recaptção da serotonina por amitriptilina em alguns pacientes, que parece provocar menos efeitos adversos na parte sexual^{10,18,19,20}. Entretanto, não foi encontrado nenhum ensaio clínico que avaliasse o emprego deste fármaco. Da mesma forma, também não se localizou estudos comparando diretamente antidepressivos tricíclicos e bupropiona e somente um estudo aberto, não controlado utilizando a bupropiona em substituição a outros antidepressivos²¹. Verifica-se que as evidências sobre o uso de bupropiona são escassas, com pequeno tempo de seguimento e baseadas em escala de avaliação sexual, não havendo uma uniformidade nas escalas e nos sintomas de disfunção sexual pesquisados entre os diferentes estudos, o que dificulta a realização de revisões sistemáticas. Eles avaliam somente o uso adicional de bupropiona e não a substituição do medicamento como forma de manejo do efeito adverso, com a possibilidade de monoterapia e melhor adesão. A substituição do tratamento poderia ser considerada tanto com bupropiona como com amitriptilina, já disponível no município, visto que demonstram frequências similares de sintomas de disfunção sexual. Porém, mais estudos são necessários para definir a melhor conduta.

Recomendação: não inclusão de cloridrato de bupropiona para tratamento de segunda linha na depressão em casos de disfunção sexual associada com uso de outros antidepressivos.

Referências

1. Bupropion: drug information disponível em:
<<http://www.uptodate.com/contents/bupropion-drug-information>>. Acesso em: 20 nov 2011.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: **Rename 2010** 7ed. Brasília DF, 2010 disponível em:
<<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome2010final.pdf>>. Acesso em 20 nov 2011.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on the Use of Essential Drugs. **WHO model list of essential medicine**. 16 th ed. (updated) Genebra, mar. 2010 Disponível em:<www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Updated_sixteenth_adult_list_en.pdf> acesso em: 20 nov 2011.
4. SERRETTI, A.; CHIESA, A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. **J Clin Psychopharmacol.**, v 29, n 3, p. 259-66, jun 2009.
5. GREGORIAN, R.S. et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. **Ann Pharmacother.**, v 36, n 10, p. 1577-1589, oct 2002.
6. GARTLEHHER, G. et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants : a systematic review and meta-analysis. **Drug Saf.**, v 31, n 10, p. 851-865, 2008.
7. THASE, M.E. 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**, v 66, n 8, p. 974-981, aug 2005.

8. MONTEJO, A.L. et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. **J Clin Psychiatry**, v 62, sup 3, p. 10-21, 2001.
9. SEGRAVES, R.T. et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. **J Clin Psychopharmacol.**, v 20, n 2, p.122-8, apr 2000.
10. MONTGOMERY, S.A.; BALDWIN, D.S.; RILEY, A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. **Journal of Affective Disorders**, v 69, n 1-3, p 119-140, may 2002.
11. HIRSCH, M.; BIRNBAUM, R.J. Sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. **Up to Date 19.3**, disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/sexual-dysfunction-associated-with-selective-serotonin-reuptake-inhibitor-ssri-antidepressants>>. Acesso em 20 nov 2011.
12. MASAND, P.S. et al. Sustained-Release Bupropion for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. **Am J Psychiatry**, v 158, n 5, p. 805-7, may 2001.
13. DeBATTISTA, C. et al. A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study of Adjunctive Bupropion Sustained Release in the Treatment of SSRI-Induced Sexual Dysfunction. **J Clin Psychiatry**, v 66, n 7, p. 844-848, jul 2005.
14. CLAYTON, A.H. et al. A Placebo-Controlled Trial of Bupropion SR as an Antidote for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction. **J Clin Psychiatry**, v 65, n 1, p. 62-67, jan 2004.
15. RUDKIN, L.; TAYLOR, M.J.; HAWTON, K.E. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. **Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library**, Issue 10, Art. No. CD003382. DOI: 10.1002/14651858.CD003382.pub4.
16. SAFARINEJAD, M.R. 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.**, v 106, n 6, p. 840-847, sep 2010.
17. SAFARINEJAD, M.R. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. **J Psychopharmacol.**, v 25, n 3, p. 370-378, mar 2011.
18. REIMHERR, F.W. et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. **J Clin Psychiatry**, v 51, Sup B, p. 18-27, dec 1990.
19. HSU, J.H.; SHEN, W.W. Male sexual side effects associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients. **Int J Psychiatry Med.**, v 25, n 2, p. 191-201, 1995
20. WERNEKE, U.; NORTHEY, S.; BHUGRA, D. Antidepressants and sexual dysfunction. **Acta Psychiatr Scand.**, v 114, p. 384-397, 2006.
21. GARDNER, E.A.; JOHNSTON, J.A. Bupropion-An Antidepressant Without Sexual Pathophysiological Action. **J Clin Psychopharmacology**, v 5, n 1, p.24-29, feb 1985