
Ampliando as indicações da bupropiona: uma breve atualização

Expanding the indications of bupropion: a brief update

Expansión de las indicaciones de bupropión: una breve actualización

1 Leonardo Caixeta  [ORCID](#) - [Lattes](#)

2 Ciro Mendes Vargas - [ORCID](#) - [Lattes](#)

3 Yanley Lucio Nogueira - [ORCID](#) - [Lattes](#)

4 Arthur Rabahi - [ORCID](#) - [Lattes](#)

5 Marcos Paulo do Carmo Assunção - [ORCID](#) - [Lattes](#)

6 Victor de Melo Caixeta - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Filiação dos autores: 1 [Psiquiatra, Professor Titular de Neuropsiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, UFG; Diretor do CERNE, Centro de Referência em Neuropsiquiatria, Hospital das Clínicas, UFG, Goiânia, GO, Brasil]; **2** [Psiquiatra, Professor de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, GO, Brasil]; **3, 4** [Psiquiatra, Pós-Graduação, Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, GO, Brasil]; **5** [Graduando, Medicina, Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, GO, Brasil]; **6** [Psiquiatra, Professor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, GO, Brasil]

Editor Chefe responsável pelo artigo: César Augusto Trinta Weber
Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Caixeta L [1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14]; Vargas CM, Nogueira YL, Rabahi A, Assunção MPC [2, 5, 6, 11, 12, 13, 14]; Caixeta VM [2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14].

Conflito de interesses: Declaram não haver

Fonte de financiamento: Declaram não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 28/10/2025

Aprovado em: 09/12/2025

Publicado em: 13/12/2025

Como citar: Caixeta L, Vargas CM, Nogueira YL, Rabahi A, Assunção MPC, Caixeta VM. Ampliando as indicações da bupropiona: uma breve atualização. *Debates Psiquiatr.* 2025;15:1-12.

<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2025.v15.1515>

RESUMO

Introdução: O uso da bupropiona tem sido ampliado e novas indicações tem despertado o interesse na molécula para endofenótipos depressivos ou mesmo para além da depressão. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma atualização da farmacologia clínica da bupropiona, incluindo novas indicações de uso. **Metodologia:** Conduzimos uma breve revisão e atualização sobre vários aspectos da bupropiona, desde componentes de sua ação farmacológica, sua utilidade em associações farmacológicas diversas, até novas indicações na psiquiatria atual.

Resultados: A bupropiona tem nichos de indicação bem específicos, não limitados aos transtornos do humor, por exemplo tabagismo, afeto pseudobulbar, apatia. Resultados terapêuticos positivos também foram observados na depressão bipolar, na depressão geriátrica, na depressão sazonal, no transtorno de ansiedade social e na distímia. A associação de bupropiona com dextrometorfano pode ser útil no tratamento do afeto pseudobulbar e da depressão e agitação (secundárias) no Alzheimer. Raramente deve ser usada em monoterapia, apresentando valor diferenciado em associações farmacológicas com racional bem definido.

Conclusão: O modo de ação da bupropiona inaugurou uma nova frente de atuação sobre o tratamento da depressão para além dos mecanismos serotoninérgicos. Apesar de estar há muito tempo no mercado, a bupropiona sustenta sua utilidade no receituário antidepressivo e tem suscitado novas indicações em diferentes áreas da Psiquiatria, especialmente em associação farmacológica com outras moléculas.

Palavras Chave: bupropiona, farmacologia, psicopatologia, depressão inflamatória, uso *off-label*.

ABSTRACT

Introduction: The use of bupropion has expanded, and emerging indications have sparked interest in the molecule for depressive endophenotypes as well as conditions beyond depression. Accordingly, the

aim of this work was to provide an update on the clinical pharmacology of bupropion, including emerging therapeutic indications. **Methodology:** We conducted a brief review and update on various aspects of bupropion, from components of its pharmacological action, its usefulness in different pharmacological combinations, to new indications in modern psychiatry. **Results:** Bupropion has very specific niche indications, not limited to mood disorders, such as smoking, pseudobulbar affect, and apathy. Positive therapeutic results have also been observed in bipolar depression, geriatric depression, seasonal depression, social anxiety disorder, and dysthymia. The combination of bupropion with dextromethorphan may be useful in the treatment of pseudobulbar affect and (secondary) depression and agitation in Alzheimer's disease. It should rarely be used as monotherapy, presenting value in pharmacological combinations with a well-defined rationale. **Conclusion:** Bupropion's mode of action has opened a new front for treating depression beyond serotonergic mechanisms. Despite being on the market for a long time, bupropion maintains its usefulness in antidepressant prescriptions and has sparked new indications in different areas of psychiatry, particularly in combination with other drugs.

Keywords: bupropion, pharmacology, psychopathology, inflammatory depression, off-label use.

RESUMEN

Introducción: El uso de bupropión se ha ampliado, y nuevas indicaciones han despertado interés en la molécula para endofenotipos depresivos e incluso para condiciones más allá de la depresión. En este contexto, el objetivo de este trabajo fue presentar una actualización de la farmacología clínica del bupropión, incluyendo nuevas indicaciones terapéuticas.

Metodología: Realizamos una breve revisión y actualización sobre diversos aspectos del bupropión, desde los componentes de su acción farmacológica y su utilidad en diversas combinaciones farmacológicas, hasta nuevas indicaciones en la psiquiatría actual. **Resultados:** El bupropión tiene indicaciones específicas, que no se limitan a los trastornos del estado de ánimo, como el tabaquismo, la afeción pseudobulbar y la apatía. También se han observado resultados terapéuticos positivos en la depresión bipolar, la depresión geriátrica, la depresión estacional, el trastorno de ansiedad social y la distimia. La combinación de bupropión con dextrometorfano puede ser útil en el tratamiento de la afeción pseudobulbar y la depresión y agitación (secundarias) en la enfermedad de Alzheimer. Debe utilizarse raramente como monoterapia, presentando un valor diferenciado en combinaciones farmacológicas con una

justificación bien definida. **Conclusión:** El mecanismo de acción del bupropión ha abierto un nuevo frente para el tratamiento de la depresión, más allá de los mecanismos serotoninérgicos. A pesar de su larga trayectoria en el mercado, el bupropión mantiene su utilidad en la prescripción de antidepresivos y ha generado nuevas indicaciones en diversas áreas de la psiquiatría, especialmente en combinación con otros fármacos.

Palabras clave: bupropión, farmacología, psicopatología, depresión inflamatoria, uso fuera de lo indicado.

Introdução

Atualmente, os transtornos depressivos têm sido abordados como condições fundamentalmente heterogêneas e complexas, com distúrbios de vias ainda não completamente compreendidas e envolvendo interações genéticas e ambientais [1].

O conhecimento sobre a neurobiologia dos transtornos psiquiátricos tem aumentado nas últimas décadas, da mesma forma que a psicofarmacologia tem gerado novos insights sobre o mecanismo de ação e aplicação de psicofármacos modernos [2]. Após muitas décadas, novos antidepressivos foram aprovados e outros promissores estão em diferentes estágios de desenvolvimento. Os novos medicamentos apresentam mecanismos de ação inovadores, com benefícios em tempo de ação, tolerabilidade e escopo de transtornos tratáveis. Moléculas mais antigas, entretanto, também estão sendo repaginadas através de novas associações ou indicações, como é o caso da bupropiona [3].

Embora com mais de 30 anos de uso, eficácia comprovada e baixo perfil de efeitos colaterais, a bupropiona ainda é pouco utilizada na prática clínica e restam dúvidas sobre seus principais nichos de indicação [4].

Por todas essas questões e porque a bupropiona tem despertado novas indicações diante de novas considerações e abordagens sobre os subtipos de depressão, identificamos uma justificativa pela qual essa molécula merece ser mais bem compreendida nos seus vários aspectos, motivo dessa atualização.

Revisão breve

A bupropiona tem sido usada como antidepressivo há mais de 30 anos, embora seja tipicamente um agente classificado nos guias de consenso

para tratamento de depressão como sendo de terceira ou quarta linhas de opção terapêutica.

A bupropiona - aminocetona - é um antidepressivo com um mecanismo de ação composto exclusivo ([Quadro 1](#)), não serotoninérgico, inibindo a recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND), um mecanismo exibido apenas por alguns fármacos para narcolepsia [[5](#)].

A bupropiona não tem efeitos sobre os receptores de serotonina, histamina, acetilcolina ou adrenalina (epinefrina); portanto, não está associada a sedação significativa, efeitos colaterais cognitivos ou anticolinérgicos gastrointestinais ou hipotensores [[6](#)]. Sua estrutura química tem semelhança com os anfetamínicos, mas não parece demonstrar potencial de abuso [[7](#)].

Ensaio metodologicamente robustos sustentam a superioridade da bupropiona sobre o placebo, e a maioria dos ensaios comparativos com antidepressivos mostrou uma eficácia equivalente [[1](#)].

Vários grandes ensaios clínicos usando vários antidepressivos, mais notavelmente o STAR*D, também sustentam um papel terapêutico para a bupropiona; em geral, demonstra eficácia semelhante a outros medicamentos, além de potencializar seu efeito [[8](#), [6](#)]. A maioria dos trabalhos sobre a prescrição conjunta de bupropiona com outro antidepressivo sustenta um efeito adicional [[1](#)].

É o único antidepressivo aprovado para transtorno afetivo sazonal (exceto fototerapia). Alguns autores a indicam para ansiedade social e depressões ansiosas [[9](#)].

Como a dopamina está ligada ao hedonismo, a bupropiona tem sido usada com sucesso em pacientes com patologia dual (ou seja, transtorno por uso de substâncias associado ao transtorno depressivo maior). Possui ações antagonistas dos receptores nicotínicos (nAChR), daí seu uso para cessação do tabagismo, embora inferior à vareniclina, mas comparável à terapia de reposição de nicotina [[7](#)].

A bupropiona é geralmente bem tolerada, apresenta taxas relativamente muito baixas de disfunção sexual em comparação a outros antidepressivos e tem maior probabilidade de causar perda de peso do que ganho [[10](#), [11](#)].

A bupropiona é em geral segura, mas pode induzir alterações nos níveis séricos de outros psicofármacos. Pode aumentar o nível sérico de alguns

antidepressivos (por exemplo, vortioxetina). Os principais efeitos colaterais da bupropiona, ainda que pouco relatados (menos de 5% dos pacientes), são: boca seca, cefaleia, insônia e náuseas [5]. Além da hipertensão ocasional, a bupropiona demonstrou encurtar o intervalo QTc, semelhante ao antipsicótico aripiprazol [7].

Cuidados com o uso de bupropiona devem ser tomados nos pacientes com epilepsia, nos psicóticos e nos bipolares, pelo risco de virada maníaca, ainda que esteja na lista de antidepressivos com menor potencial de virada e menor indução de ciclagem rápida, quando comparada aos antidepressivos duais, tricíclicos e ISRS [12].

Atualização e novas indicações

Os dados sobre o lugar da bupropiona no arsenal antidepressivo enfrentam um problema semelhante ao da literatura farmacológica mais ampla; a questão crítica, que não tem uma resposta definitiva neste momento, é em quem e quando a bupropiona pode funcionar, em vez da típica pergunta mais básica sobre efeito de classe, ou seja, se "é eficaz na depressão?". Isso é de particular interesse com a bupropiona, dado seu mecanismo de ação diferente, que é principalmente sobre circuitos noradrenérgicos e dopaminérgicos, levantando a interessante questão sobre se ela pode atuar sobre sintomas específicos na depressão ou certos tipos particulares de depressão [1].

A bupropiona é um antidepressivo de alerta (em comparação com sedativos, como a mirtazapina). O perfil de paciente que se beneficia com o uso da bupropiona - como antidepressivo único ou prescrito em associação - recai principalmente sobre indivíduos com depressão anérgica ou com sintomas melancólicos (adinamia), depressão atípica (hipersonolência e *binge* por carboidratos), depressão com anedonia marcante, depressão com problemas associados de ganho de peso, disfunção sexual, ou dificuldade de controle de impulsos expressa, por exemplo, através de tabagismo, jogo patológico ou episódios de *binge* [1].

Tem sido desestimulado o uso da bupropiona nos casos de depressão com sintomas de 'afetividade negativa' (irritabilidade, culpa, medo), como também nos deprimidos com ansiedade grave ou naqueles com comportamento suicida, todos sintomas relacionados ao déficit serotoninérgico sobre o qual a bupropiona não atua [13].

Há controvérsias, no entanto, se a bupropiona realmente aumenta a ansiedade dos pacientes depressivos ou não, sendo que alguns autores mais recentes advogam que não [14, 7].

A bupropiona tem sido combinada com naltrexona e zonisamida para obesidade. Igualmente, é registrado o uso da bupropiona no manejo de sialorréia induzida por clozapina [7].

A associação de bupropiona com dextrometorfano pode ser útil no tratamento do afeto pseudobulbar. Stahl (2020) expandiu o potencial terapêutico da combinação bupropiona/dextrometorfano tanto para depressão quanto para agitação na doença de Alzheimer. O dextrometorfano é um antagonista do glutamato NMDA, agonista do sigma-1 e um inibidor da recaptação da serotonina (ISR), e a bupropiona, ao inibir o CYP 2D6 (do qual o dextrometorfano é um substrato), pode prolongar essas ações, além dos mecanismos inibidores da recaptação de norepinefrina-dopamina (IRND) [5].

Saber-se que a bupropiona aumenta o tônus da norepinefrina (NE) e da dopamina (DA) no córtex pré-frontal e impacta a cognição positivamente, tendo indicação para TDAH comórbido em adolescentes. Essas ações pró-cognitivas são comparáveis às da vortioxetina [7]. Esses efeitos a tornam um candidato natural para o tratamento de depressões geriátricas. Além disso, a bupropiona é um dos poucos antidepressivos com pouca probabilidade de induzir a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e hiponatremia, particularmente preocupante em psicogeriatría, ampliando ainda mais sua indicação nesse segmento etário [15].

Devido às ações anti-inflamatórias demonstradas (anti-TNF- α), alguns dados favorecem a bupropiona para pacientes deprimidos com sobrepeso e PCR basal elevada [7].

Mais modernamente, a anedonia tem sido descrita como um sintoma central da depressão que pode estar associada a um endofenótipo induzido por mecanismos neuroinflamatórios ([Figura 1](#)) [16 - 17]. Alterações induzidas por inflamação na dopamina e no glutamato convergem para afetar os mecanismos de recompensa corticoestriatais e os circuitos motores e desencadear sintomas de anedonia e retardo psicomotor. A ativação imune inata periférica e a liberação de citocinas inflamatórias em pacientes com depressão têm sido associadas a concentrações elevadas de glutamato nas regiões dos gânglios da base, bem como à diminuição da

disponibilidade de dopamina e à conectividade funcional reduzida entre o estriado ventral e dorsal e as regiões corticais relacionadas à recompensa e ao controle motor, o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) e a área pré-motora suplementar (pré-SMA) [18].

Por sua vez, alterações relacionadas à inflamação no glutamato dos gânglios da base e na conectividade corticoestriatal correlacionam-se com sintomas de anedonia e retardo psicomotor e podem envolver déficits em comportamentos direcionados a recompensas ou objetivos, como antecipação de recompensa, esforço dispendido, aprendizagem por reforço e controle motor, bem como sensibilidade aumentada a estímulos aversivos [18].

Esses efeitos nos circuitos corticoestriatais podem ser mediados por meio de reduções na síntese e liberação de dopamina induzidas pela inflamação, juntamente com aumento da recaptação, resultando em redução geral na sinalização dopaminérgica [19]. Paralelamente, citocinas inflamatórias promovem a liberação de glutamato e seu transbordamento para o espaço extra-sináptico, ao mesmo tempo em que prejudicam a remoção do glutamato por meio da recaptação, contribuindo, em última análise, para a perda da integridade sináptica e disfunção do circuito. Nesse contexto, a bupropiona se destacaria como um dos poucos antidepressivos que poderiam atuar na redução da neuroinflamação presente nesse subtipo de depressão [16]. [Figura 1](#).

Conclusão

O modo de ação da bupropiona inaugurou uma nova frente de atuação sobre o tratamento da depressão para além dos mecanismos serotoninérgicos. Mais recentemente, a bupropiona tem sido repaginada e despertado novas indicações para novos endofenótipos depressivos ou mesmo para além da depressão. Apesar de estar há muito tempo no mercado, a bupropiona sustenta sua utilidade no receituário antidepressivo e tem suscitado novas indicações em múltiplas áreas da psiquiatria, sobretudo em associação farmacológica com outras moléculas.

REFERÊNCIAS

- 1. Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(2):99-144. <https://doi.org/10.1177/2045125316629071> PMID:27141292 PMCID:PMC4837968

2. Caixeta L, Lacerda ALT. Quetiapina: 3 medicamentos em uma única molécula: uma breve revisão e atualização. *Debates em Psiquiatr.* 2023;13:1-20. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.1054>
3. Serretti A. Current and future trends in clinical psychopharmacology of bupropion. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2024;22(1):15-28. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1145> PMID:38627068 PMCID:PMC11024703
4. Zimmerman M, Posternak MA, Attiullah N, Friedman MG, Clark DA, King M. Why isn't bupropion the most frequently prescribed antidepressant? *J Clin Psychiatry.* 2005 May;66(5):603-10. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0510> PMID:15889947
5. Stahl SM. Dextromethorphan/bupropion: a novel oral NMDA (N-methyl-d-aspartate) receptor antagonist with multimodal activity-Addendum. *CNS Spectr.* 2020;25(6):803. <https://doi.org/10.1017/S109285291900155X> PMID:31771670
6. Gulrez G, Badyal D, Bupropion as an augmenting agent in patients of depression with partial response. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110(3):227-30. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00788.x> PMID:21895979
7. Naguy A, Badr BHM. Bupropion-myth-busting! *CNS Spectr.* 2022;27(5):545-6. <https://doi.org/10.1017/S1092852921000365> PMID:33843549
8. Bech P, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Rush AJ. Outcomes on the pharmacopsychometric triangle in bupropion-SR versus buspirone augmentation of citalopram in the STAR*D trial. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(5):342-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01791.x> PMID:22077211
9. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(8):1287-92. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0812> PMID:18605812

10. Zeiss R, Malejko K, Connemann B, Gahr M, Durner V, Graf H. Sexual dysfunction induced by antidepressants: a pharmacovigilance study using data from VigiBase™. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(7):826. <https://doi.org/10.3390/ph17070826> PMID:39065677 PMCID:PMC11279909
11. Pillinger T, Arumuham A, McCutcheon RA, D'Ambrosio E, Basdanis G, Branco M, Carr R, Finelli V, Furukawa TA, Gee S, Heald A, Jauhar S, Ma Z, Mancini V, Moulton C, Salanti G, Taylor DM, Tomlinson A, Young AH, Efthimiou O, Howes OD, Cipriani A. The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2025;406(10515):2063-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01293-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01293-0) PMID:41135546
12. Caixeta L, Lacerda ALT. Fenótipos e fenocópias bipolares e sua variação no ciclo vital. *Debates em Psiquiatr*. 2023;13:1-22. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.978>
13. Gerra M, Marchesi C, Amat JA, Blier P, Hellerstein DJ, Stewart JW. Does negative affectivity predict differential response to an SSRI versus a non-SSRI antidepressant?. *J Clin Psychiat*. 2014;75(9):e939-44. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09025> PMID:25295437
14. Poliacoff Z, Belanger HG, Winsberg M. Does Bupropion Increase Anxiety?: A Naturalistic Study Over 12 Weeks. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(2):152-6. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001658> PMID:36706284 PMCID:PMC9988222
15. Mulsant BH, Blumberger DM, Ismail Z. A systematic approach to pharmacotherapy for geriatric major depression. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(3):517-34. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.05.002> PMID:25037293 PMCID:PMC4122285
16. Lucido MJ, Bekhbat M, Goldsmith DR, Raison CL, Miller AH. Aiding and Abetting Anhedonia: Impact of Inflammation on the Brain and Pharmacological Implications. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):1084-1117. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000043> PMID:34285088 PMCID:PMC11060479

17. Wu C, Mu Q, Gao W, Lu S. The characteristics of anhedonia in depression: a review from a clinically oriented perspective. *Transl Psychiatry*. 2025;15(1):90. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03310-w> PMID:40118858 PMCID:PMC11928558
18. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, Hu XP, Miller AH. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1351-57. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.206> PMID:26754953 PMCID:PMC4940313
19. Felger J, Treadway M. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42(1):216-41 <https://doi.org/10.1038/npp.2016.143> PMID:27480574 PMCID:PMC5143486
-

↑ **Quadro 1.** Mecanismo de ação da bupropiona

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina (IRND)- Alfa4Beta2 antagonista nicotínico da acetilcolina- Bloqueador alostérico de 5HT_{3A} |
|--|

Fonte: Os autores.

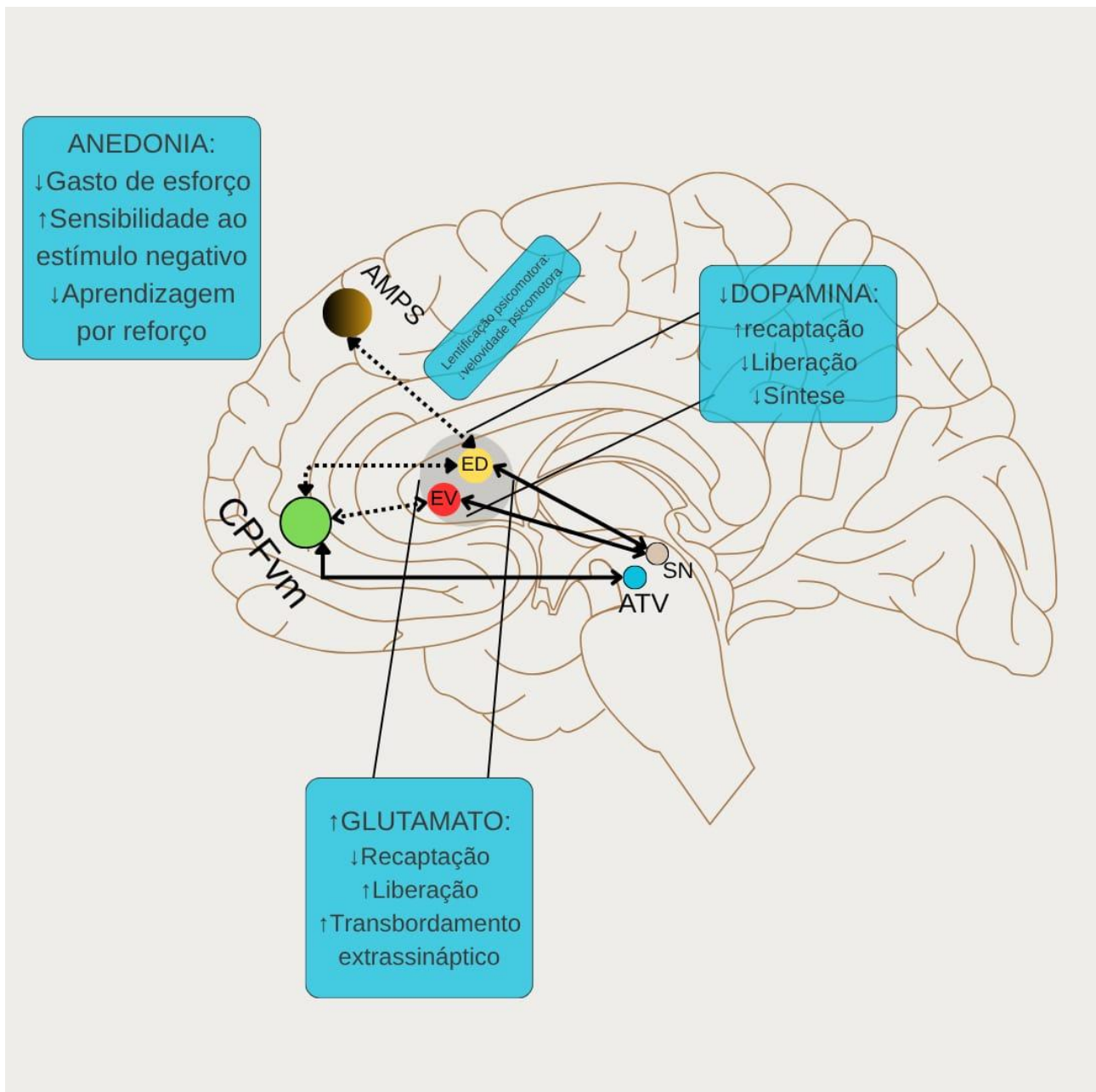


Figura 1. Alterações induzidas por inflamação na dopamina e no glutamato convergem para afetar os mecanismos de recompensa corticoestriatais e os circuitos motores e desencadear sintomas de anedonia e retardo psicomotor (modificado de Lucido et al., 2021 [16]).

Legenda: **CPFvm:** Córtex pré-frontal ventromedial; **AMPS:** área motora suplementar; **ED:** estriado dorsal; **SN:** substância negra; **EV:** estriado ventral; **ATV:** área tegmentar ventral.