



<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7974>

Por que prescrever Bupropiona?

Profa. Dra. Carmita H. N. Abdo

ABSTRACT

Bupropion is an antidepressant thought to work through effects on norepinephrine and dopamine. It was first marketed in the USA in 1989 as a thrice-daily immediate-release preparation. This was followed in 1996 by twice-daily sustained-release and, most recently in 2003, by once-daily extended-release preparations. Its clinical efficacy for treating depression is equivalent to that of other antidepressants. In addition, the extended-release preparation has been shown to be effective for treating geriatric depression and depression characterized by reduced energy, pleasure and interest, and for preventing recurrence of seasonal affective disorder. Favorable aspects of its side-effect profile include low likelihood of somnolence, sexual dysfunction and weight gain. This review provides a history of the evolution of bupropion in its three formulations, with an emphasis on the efficacy and tolerability of the extended-release preparation.

COMENTÁRIO MÉDICO

A depressão é a principal causa de incapacitação na atualidade. Alguns esquemas de tratamento medicamentoso apresentam menor conveniência e pior adesão quando consideradas múltiplas doses diárias, por exemplo.

Nesse contexto, o desenvolvimento de bupropiona de liberação prolongada (XL), com formulação de uma tomada diária (24 horas), para o tratamento de depressão em adultos, resulta da evolução da apresentação de bupropiona de liberação imediata (IR), de três ingestões diárias, e da versão de liberação estendida (SR), em que eram necessárias duas doses diárias. A posologia de uma vez ao dia da opção XL permite melhor adesão e continuidade do tratamento. A eficácia

Psiquiatra, Professora 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 Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMSS).

Bupropion extended-release for depressive disorders Jefferson JW Expert Rev Neurother. 2008 May;8(5):715-22.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

H. N. Abdo C. Por que prescrever Bupropiona? Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S5-S12.

similar à das demais classes de antidepressivos é outro atrativo: a preparação de liberação prolongada demonstrou ser eficaz nos tratamentos da depressão geriátrica e da depressão caracterizada pelas reduções da energia, do prazer e do interesse, além de prevenir a recorrência do transtorno afetivo. As baixas probabilidades de sonolência, disfunção sexual e ganho de peso são seus diferenciais.

Assim, por ser mais conveniente e confortável, a bupropiona XL facilita a adesão, reduz a recaída do episódio depressivo e o custo do tratamento para o paciente.

ESTUDO NA ÍNTEGRA DISPONÍVEL ATRAVÉS DO SAC.

1. HISTÓRICO DO USO DA BUPROPIONA

A bupropiona pertence à classe dos inibidores da recaptação de norepinefrina e dopamina (IRND). Está indicada para o tratamento de transtorno depressivo,¹⁻⁴ na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.⁵

Tem sido prescrita em associação com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) para potencializar o efeito antidepressivo,^{3,6-8} com estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos para depressão psicótica ou resistente ao tratamento⁹ e com mirtazapina para sintomas residuais de depressão.¹⁰

2. INDICAÇÃO ATUAL DA BUPROPIONA PARA DEPRESSÃO E, PRINCIPALMENTE, PARA DEPRESSÃO ATÍPICA

A bupropiona é um antidepressivo atípico (por significativa ausência de atividade serotoninérgica) disponível há mais de 30 anos.^{11,12} Foi desenvolvida inicialmente para aumentar a segurança e a tolerabilidade dos antidepressivos já

existentes.¹³ Resultados de metanálise sustentam a superioridade da bupropiona em relação ao placebo, e a maioria dos estudos *head-to-head* mostrou eficácia equivalente no tratamento da depressão e o papel terapêutico em diferentes populações.⁴

Também foi demonstrado que bupropiona exerce efeitos mais robustos do que o placebo sobre anedonia,^{14,15} fadiga, motivação e concentração em pacientes deprimidos.¹⁶ Na depressão com “características melancólicas” associadas à resposta insuficiente ou parcial aos antidepressivos, o tratamento é eficaz pela adição de bupropiona.¹⁷ Na depressão atípica, há evidências de que bupropiona melhora o estado de alerta,^{2,18} apresenta menos sintomas residuais de sonolência e fadiga e menores probabilidades de disfunção sexual e ganho de peso.¹⁹⁻²¹

A bupropiona ainda pode ser associada a ISRSs para potencializar o efeito antidepressivo em respondedores parciais.^{4,9,22}

3. MECANISMO DE AÇÃO DA BUPROPIONA

O mecanismo de ação consiste em aumentar a neurotransmissão monoaminérgica por seus efeitos de inibição da recaptação dos neurotransmissores de norepinefrina (NE) e dopamina (DA). Esse perfil é diferente daqueles de outros antidepressivos, caracterizando-se a bupropiona pela ausência de atividade serotoninérgica.^{11,12,23}

4. EVOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES DA BUPROPIONA (LIBERAÇÃO IMEDIATA, ESTENDIDA E PROLONGADA)

A bupropiona está disponível nos Estados Unidos para tratamento de depressão desde 1989,²⁴ na formulação de liberação imediata (IR), com recomendação de doses três vezes ao dia. Devido à menor conveniência, à pior adesão a múltiplas



doses diárias e aos efeitos adversos associados à Cmáx. (por exemplo, insônia, convulsão), a formulação de liberação estendida (SR), administrada duas vezes ao dia, foi introduzida em 1996.¹

No entanto a adesão ao regime de duas tomadas diárias (12 horas) ainda foi insatisfatória, apesar da eficácia do medicamento.¹ Evidências demonstram que a baixa adesão aos regimes de antidepressivos constitui uma barreira significativa para o tratamento eficaz da depressão.²⁵ Entre os diferentes antidepressivos, estudos comprovam que 30% a 50% dos pacientes descontinuam o tratamento em 1 a 3 meses desde seu início.²⁶⁻²⁹

É nesse contexto que houve o desenvolvimento de bupropiona de liberação prolongada (XL), com formulação de uma tomada diária (24 horas), que foi aprovada em 2003 pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento de depressão em adultos.²⁴

Portanto, as três formulações foram desenvolvidas sequencialmente para melhor atender às necessidades clínicas dos pacientes (ou seja, preocupações sobre conveniência/adesão relacionadas a várias doses diárias e tolerabilidade devido à Cmáx.).³⁰

As formulações de bupropiona são bioequivalentes, sendo que a absorção da formulação XL (24 horas) é mais prolongada do que a de SR (12 horas), com Tmáx aproximado de 5 horas vs. 3 horas, respectivamente.^{13,31} No tratamento da depressão, os seguintes critérios devem ser observados, lembrando que para idosos e debilitados a dose total diária corresponde à metade das abaixo descritas.²⁴

- **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 mg;¹

- **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. A dose diária máxima é de 450 mg, uma vez ao dia.¹

A versão XL, mais conveniente e confortável,¹³ favorece a adesão, o que, por seu turno, reduz a recaída do episódio depressivo e o custo do tratamento.^{24,30}

5. EFICÁCIA DA BUPROPIONA XL NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Ensaios clínicos têm demonstrado que a bupropiona XL é significativamente mais eficaz do que o placebo.^{19,20,32-34}

Em um estudo representativo comparativo da bupropiona XL (dose de 300-450 mg/dia; N = 135) com o grupo placebo (N = 139), a versão XL foi superior no *endpoint* (8ª semana) na redução do escore total da escala 30-item *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated* (IDS-C-30) ($p = 0,018$) e dos escores dos domínios de energia, prazer, interesse e insônia ($p = 0,007$). A taxa de resposta de melhora da Impressão Clínica Global (CGI) também foi significativamente maior (53%) com bupropiona XL do que com placebo (38%) ($p < 0,05$).³³

Em estudos combinados e metanálises sobre eficácia, a bupropiona XL tem mostrado eficácia antidepressiva em relação ao placebo.^{4,19,20,33,34} e as taxas de resposta medidas pela escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D-17) são significativamente maiores ($p < 0,05$) em uma análise combinada.¹⁹ Essa resposta não está associada a diferenças de gênero ou idade.³⁵

Além disso, a bupropiona XL melhorou significativamente as medidas de cognição, motivação e energia ($p = 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,003$, respectivamente), e satisfação com a vida ($p = 0,01$), quando comparada ao placebo.³⁶ Outro estudo com idosos portadores de depressão resistente ao tratamento mostrou eficácia e boa tolerabilidade à bupropiona XL.³⁷

Uma metanálise que reuniu 51 estudos sobre a eficácia da bupropiona no tratamento da depressão também encontrou superioridade significativa da bupropiona sobre o placebo. A maioria dos estudos sobre coprescrição de bupropiona com outro antidepressivo concluiu que há efeito positivo adicional no tratamento. Os resultados dessa metanálise apoiam a utilização de bupropiona como antidepressivo único ou coprescrito, especialmente se ganho de peso ou disfunção sexual forem problemas significativos.⁴

A diretriz do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) recomenda bupropiona (150-300 mg) como tratamento de primeira linha para depressão, especialmente na depressão associada à fadiga (nível de evidência 1).³⁸

6. MELHOR ADESÃO AO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO COM UMA TOMADA DIÁRIA DE BUPROPIONA XL

A adesão à medicação é determinada por múltiplos fatores, que dependem do paciente, do contexto e do tratamento, alguns dos quais modificáveis.^{39,40} A frequência de dosagem é um determinante potencialmente modificável da adesão.

Nas mais diferentes terapias medicamentosas, regimes que requerem dosagem menos frequente estão associados à melhor adesão do que aqueles que requerem múltiplas dosagens.⁴⁰⁻⁴³ Essa obser-

vação sugere que, caso os demais fatores sejam semelhantes, os antidepressivos que requerem dosagem menos frequente devem ser escolhidos em vez daqueles que requerem dosagem mais frequente.⁴⁴

A baixa adesão ao regime de antidepressivos constitui uma barreira significativa para reduzir a carga da doença.³⁹ Na maioria dos pacientes, a depressão é um transtorno episódico crônico, que requer medicação diária em longo prazo, para prevenir a recaída.^{45,46} Em comparação com pacientes que aderem ao regime do antidepressivo, aqueles não aderentes têm maior probabilidade de recaída⁴⁷ e incorrem em custos mais elevados.⁴⁸

Três estudos avaliaram o impacto que a frequência de dose (1x/dia com bupropiona XL *versus* 2x/dia com bupropiona SR) exerce sobre a persistência e a adesão ao longo do tratamento da depressão.^{44,49,50}

A adesão à repetição da prescrição no período de 1 ano foi maior para bupropiona XL (60,1%) do que para bupropiona SR (51,3%) ($p < 0,0001$); repetições ≥ 6 no mesmo período foram 25,3% para bupropiona XL e 9,5% para bupropiona SR.⁴⁴ Na regressão logística, pacientes do grupo bupropiona SR foram significativamente menos propensos a renovar a receita do que aqueles do grupo bupropiona XL.⁴⁴ A taxa de posse de medicamento (MPR) em pacientes medicados com bupropiona XL ($n = 756$) foi significativamente mais alta (0,52; 60,35) do que aqueles com bupropiona SR (0,35; 60,26); $p < 0,001$).⁴⁹

O terceiro estudo foi conduzido por 9 meses, empregando a base de dados de prescrição de 1.074 pacientes que utilizavam bupropiona XL e 1.917, bupropiona SR. Uma maior adesão foi observada com bupropiona XL. O número médio ($\pm$ DP) de dias entre a primeira e a última prescrição foi maior com bupropiona XL ($128,37 \pm 103,46$ dias)



do que com bupropiona SR ($82,31 \pm 96,86$ dias) ($p < 0,0001$). Persistência na medicação ($>0,7$) e posse do medicamento ($>0,7$) foram quase o dobro na coorte de bupropiona XL (38,5% e 32,0%, respectivamente) do que na de bupropiona SR (21,5% e 17,0%, respectivamente).⁵⁰

Esses estudos indicam que bupropiona XL, de uma tomada diária, melhora significativamente a adesão e a persistência dos pacientes no tratamento da depressão, reduz o risco de recaída (pela continuidade do tratamento até a fase de manutenção), aumenta o total de dias em que o paciente permanece medicado e reduz o custo.^{44,49,50}

7. BENEFÍCIO EM RELAÇÃO À PERDA DE PESO NOS PACIENTES EM TRATAMENTO DE DEPRESSÃO COM BUPROPIONA

O tratamento da depressão com antidepressivos tricíclicos (ADTs) e ISRSs pode resultar em aumento do índice de massa corporal (IMC) em até 58% dos casos, representando mais de 10% do peso que o paciente possuía.⁵¹⁻⁵³ Pacientes tratados com bupropiona não apresentam ganho de peso comparados àqueles que recebem placebo. O efeito é maior com bupropiona combinada às mudanças no estilo de vida. **Em pacientes deprimidos a bupropiona pode ser um importante adjuvante, quando o ganho de peso secundário ao tratamento antidepressivo for um efeito indesejável.**⁵⁴⁻⁵⁷

8. MENOS EFEITOS ADVERSOS, MELHOR TOLERÂNCIA E SEGURANÇA DA BUPROPIONA XL

A bupropiona é bem tolerada, comparativamente ao tipo, à gravidade e à frequência dos efeitos adversos que se associam à maioria dos ISRSs. Há duas diferenças evidentes: efeito sobre o peso e o funcionamento sexual, visto que **a bupropiona não produz ganho de peso (podendo ocasionar**

perda) e pode melhorar o funcionamento sexual.

⁴ Além disso, com a apresentação XL administrada pela manhã, os níveis plasmáticos estão menores durante a tarde e à noite, o que garante menos incidência de insônia.^{13,31}

Os efeitos adversos mais frequentemente observados incluem: boca seca (26% bupropiona XL vs. 15% placebo); náusea (13% bupropiona XL vs. 8% placebo), constipação (9% bupropiona XL vs. 2% placebo) e flatulência (6% bupropiona XL vs. 3% placebo).⁵⁸ Se necessário, deve-se diminuir a dose e monitorar o paciente.¹

A experiência clínica não identificou diferenças de tolerabilidade à bupropiona em idosos e mais jovens. Entretanto alterações metabólicas podem causar intolerância aos efeitos adversos e requerer cuidado em caso de insuficiência renal ou hepática.⁵⁹ Maior sensibilidade ao fármaco por acúmulo ou por patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada em maiores de 65 anos, os quais podem necessitar de redução da dosagem e/ou da frequência das doses.⁶⁰

A bupropiona é contraindicada nos casos em que a depressão é acompanhada de insônia e ansiedade, em indivíduos com baixo limiar convulsivo, em uso concomitante de álcool ou outras drogas (como inibidores da monoaminoxidase - IMAOs) ou que interromperam tal utilização há menos de 14 dias e em quadros de bulimia e anorexia.^{1,31}

O tratamento não deve ser interrompido abruptamente, devendo ser observada a redução gradual da medicação, mas tolerância, dependência ou reações de retirada não estão bem documentadas.⁶¹

CONCLUSÃO

A bupropiona é eficaz e bem tolerada, com perfil de efeitos adversos mais favorável em relação aos

ISRSs,^{4,58} menos sintomas residuais de sonolência e fadiga e menores probabilidades de disfunção sexual e ganho de peso.^{6,19,20,22,62} Com o advento da bupropiona XL, a administração ganhou em comodidade, com uma tomada diária e 24 horas de ação, aumentando potencialmente a adesão do paciente.¹³ Estudos recentes sugerem que, de fato, essa apresentação pode favorecer a adesão ao tratamento, o que, por sua vez, diminui a probabilidade de recaída e reduz o custo do tratamento.^{44,49,50}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Seo HJ, Lee BC, Seok JH, Jeon HJ, Paik JW, Kim W, et al. 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.
3. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Curr Pharm Des*. 2012;18(36):5802-17.
4. 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 Apr;6(2):99-144.
5. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry*. 2002 May 1;51(9):753-61.
6. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, SheldonKeller 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.
7. 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.
8. Segraves 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.
9. Thase ME. Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Dev Psychopathol*. 2006;18(4):1213-30.
10. Lai CH. Mirtazapine and bupropion combined treatment in treatment-resistant depression. *Tzu Chi Med J*. 2009;21(4):352-4.
11. 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):159-166.
12. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(9):395-401.
13. 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.
14. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol*. 2007 Jul;21(5):461-71.
15. Tomarken AJ, Dichter GS, Freid C, Addington S, Shelton RC. Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *J Affect Disord*. 2004 Mar;78(3):235-41.
16. Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression—a systematic review. *Psychiatry Res*. 2014 Sep 30;219(1):25-50.
17. Maron E, Eller T, Vasar V, Nutt DJ. Effects of bupropion augmentation in escitalopram-resistant patients with major depressive disorder: an open-label, naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1054-6.
18. Rye DB, Dihenia B, Bliwise DL. Reversal of atypical depression, sleepiness, and REM-sleep propensity in narcolepsy with bupropion. *Depress Anxiety*. 1998;7(2):92-5.
19. 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.
20. 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.
21. Cooper JA, Tucker VL, Papakostas GI. Resolution of sleepiness and fatigue: a comparison of bupropion and selective serotonin reuptake inhibitors in subjects with major depressive disorder achieving remission at doses approved in the European Union. *J Psychopharmacol*. 2014 Feb;28(2):118-24.
22. 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.
23. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. *MedGenMed*. 2007 Jan 31;9(1):22.



24. Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurother*. 2008 May;8(5):715-22.
25. Bruce ML, Wells KB, Miranda J, Lewis L, Gonzalez JL; NIMH Affective Disorders Workgroup. Barriers to reducing burden of affective disorders. *Ment Health Serv Res*. 2002;4:187-197.
26. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther*. 2003;25:2289-2304.
27. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*. 1995;33:67-74.
28. Maddox JC, Levi M, Thompson C. The compliance with antidepressants in general practice. *J Psychopharmacol*. 1994;8:48-53.
29. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, Rowland CR, Williamson TE, Schwab JR et al. Discontinuing or switching selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2002;36:578-584.
30. Fuller MA, Sajatovic M, Handiwala L. Clinical perspectives on the influence of drug formulation on patient tolerability and use of commonly prescribed antidepressants in major depressive disorder. *Arch Pharm Pract*. 2013;4(3):83-92.
31. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther*. 2005;27(11):1685-95.
32. Moreira R. The efficacy and tolerability of bupropion in the treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig*. 2011 Oct 19;31 Suppl 1:5-17.
33. 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.
34. Shen Y, Zhao Q, Yu Y, Tan Y, Zhang H, Xu X et al. Efficacy and safety of bupropion hydrochloride extended-release versus escitalopram oxalate in Chinese patients with major depressive disorder: Results from a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *J Affect Disord*. 2019 Oct 1;257:143-149.
35. Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Hallett LA, Krishen A et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions. *Intl Clin Psychopharmacol*. 2007 Jul; 22(4): 226-9.
36. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2010 Apr;24(4):521-9.
37. Bergman J, Miodownik C, Palatnik A, Lerner V. Efficacy of bupropion XR in treatment-resistant elderly patients: a case series study. *Clin Neuropharmacol*. 2011 JanFeb;34(1):17-20.
38. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60.
39. Wells KB, Miranda J, Bauer MS, Bruce ML, Durham M, Escobar J, Ford D, Gonzalez J, Hoagwood K, Horwitz SM, Lawson W, Lewis L, McGuire T, Pincus H, Scheffler R, Smith WA, Unützer J. Overcoming barriers to reducing the burden of affective disorders. *Biol Psychiatry*. 2002 Sep 15;52(6):655-75.
40. Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro A, Fornaro M. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Braz J Psychiatry*. 2021 Mar-Apr;43(2):189-202.
41. Viale G. An economic analysis of physician prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Hosp Pharm*. 1998;33:847-850.
42. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150:1881-1884.
43. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-1310.
44. 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.
45. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl 5):28-34.
46. Parikh SV, Lam RW; CANMAT Depression Workgroup. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. I. Definitions, prevalence, and health burden. *Can J Psychiatry*. 2001;46(Suppl 1):135-20S.
47. Kennedy S, McIntyre R, Fallu A, Lam R. Pharmacotherapy to sustain the fully remitted state. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27:269-280.
48. White TJ, Vanderplas A, Ory C, Dezzi DM, Chang E. Economic impact of patient adherence with antidepressant therapy within a managed care organization. *Dis Manag Clin Outcomes*. 2003;11:817-822.
49. 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.
50. Stang P, Suppamanaya N, Hogue SL, Park D, Rigney U. Persistence with once-daily versus twice-daily bupropion for the treatment of depression in a large managed-care population. *Am J Ther*. 2007 May-Jun;14(3):241-6.
51. Benazzi F. Weight gain in depression remitted with antidepressants: pharmacological or recovery effect? *Psychother Psychosom*. 1998;67:271-4.

52. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 11):37-41.
53. 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.
54. 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.
55. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(7):614-8.
56. 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.
57. 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.
58. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 15;58(8):658-67.
59. Moreno RA, Fernandes F, Moreno DH. Antidepressivos. In: Moreno RA, Cordás TA (Orgs.) *Conduitas em psiquiatria*. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2018, p. 88-89.
60. 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;35(9):876-84.
61. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 5th ed. New York: Cambridge University Press; 2014. p. 91-6.
62. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher JA, Batey SR, Foster VJ, et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther*. 2001 May-Jun;27(3):303-16.