

## Farmacodermia induzida por Bupropiona em paciente com transtorno depressivo maior

*Pharmacodermia induced by Bupropion in a patient with major depression disorder*

Izabela Rodrigues Figueiredo<sup>1</sup>, Ana Raquel Souza Azevedo<sup>1</sup>, Larissa Araújo Dutra Carvalho<sup>1</sup>, Ana Raquel Nascimento Lawall,<sup>1</sup> Daniele Oliveira Ferreira Silva<sup>2</sup>, Ulysses Rodrigues Castro<sup>3</sup>

### Resumo

As farmacodermias (FMD) são reações de hipersensibilidade a medicamentos que podem advir de mecanismos imunológicos ou não imunológicos e manifestar-se clinicamente de modo restrito a pele ou sistêmico. Na literatura são relatados casos de erupção cutânea, prurido, hiperidrose e urticária, além de reações dermatológicas severas, mesmo que raramente, devido ao uso da Bupropiona (BUP). Os autores descreveram um caso de FMD em uma mulher de 40 anos, com histórico de terapia para transtorno ansioso depressivo por 3 anos, sem resposta satisfatória ao tratamento, com opção de uso de BUP para adequar o manejo. A paciente apresentou, após 1 mês de uso, quadro de erupção cutânea grave, necessitando de internação hospitalar. A biópsia de lesão cutânea confirmou a FMD e, após a suspensão da BUP, notou-se remissão completa das lesões. Com esse relato de caso, foi possível evidenciar efeito adverso incomum com o uso da BUP e abordar um complemento à literatura existente, demonstrando a necessária atenção quanto ao uso deste fármaco na psiquiatria ou clínica médica, facilitando os futuros diagnósticos e a resolução eficaz de quadros semelhantes.

**Palavras-chave:** farmacodermia, Bupropiona, depressão.

### Abstract

The pharmacodermias (FMD) are hypersensitivity reactions to drugs that may result from immunological or non-immunological mechanisms and manifests clinically in the dermis or systemically. In the literature, cases of skin eruption, pruritus, hyperhidrosis and urticaria have been reported, as well severe dermatological reactions, although rarely, due to the use of Bupropion (BUP). The authors described a case of FMD in a 40-year-old woman with a history of therapy for anxiety-depressive disorder for 3 years, with no satisfactory response to treatment, with the option of using BUP to adjust management. After 1 month of BUP use, the patient presented a severe eruption,

334

1. Acadêmicos da Universidade Católica de Brasília

2. Mestre Especialista em Psiquiatria do Instituto de Saúde Mental (ISM-SESDF) e docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

3. Médico. Instituto de Saúde Mental (ISM-SESDF), docente na Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: izabelarofigueiredo@gmail.com

requiring hospitalization. A skin lesion biopsy has confirmed FMD and after the BUP suspension, it was noted the complete remission of the lesions. With this case report, it was possible to evidence an unusual adverse effect with the use of BUP and address a complement to the existing literature, demonstrating the necessary attention regarding the use of this drug in psychiatry or medical clinic, facilitating future diagnoses and effective resolution of the similar conditions.

**Keywords:** pharmacodermatics, Bupropion, depression.

## Introdução

Os transtornos depressivos constituem um grupo de patologias com alta e crescente prevalência na população mundial. A depressão, conhecida como transtorno depressivo maior, é uma grande causa de incapacidade, além de significativo fator de comorbidade naqueles que são acometidos. A administração de medicamentos no seu manejo engloba os princípios básicos de um tratamento de embasamento histórico. Contudo, a variabilidade de ação farmacológica das drogas disponíveis para essa terapêutica, influência na resposta positiva ou não de cada paciente. E esta variação engloba ainda os efeitos adversos manifestados.<sup>1,2</sup>

A BUP é um medicamento da classe das aminocetonas de uso comprovadamente eficaz no tratamento dos transtornos depressivos.<sup>3-7</sup> Diferentemente das classes de antidepressivos mais comumente usados, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase, a BUP tem sido ratificada como um composto farmacológica e

bioquimicamente diferenciado. Seu princípio de ação, apesar de ainda pouco esclarecido, englobaria um comportamento mecânico na fenda sináptica que elevaria muito fracamente os níveis de norepinefrina e fracamente os de dopamina, o que permitiria uma abordagem particularmente útil no manejo da depressão.<sup>3,4, 8-11</sup>

As FMD são reações de hipersensibilidade a medicamentos que podem advir de mecanismos imunológicos ou não imunológicos e manifestarem-se clinicamente de modo restrito a pele ou sistêmico.<sup>12-14</sup> Os efeitos dermatológicos adversos ao uso da BUP são raros, porém, sua incidência mostra-se aumentada quando confrontado ao uso de outros medicamentos antidepressivos. Nos pacientes tratados com BUP, cerca de 3 a 5% apresentam erupção cutânea; 2 a 4% prurido; hiperidrose em 5 a 6%; urticária em 1 a 2%.<sup>4</sup> Alguns relatos de casos publicados após a comercialização do medicamento constataram a ocorrência de reações dermatológicas severas, raras e isoladas como eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson;

síndrome *serum sickness-like* ou doença do soro; e exacerbação aguda da psoríase em certos pacientes.<sup>4,15</sup>

### Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 40 anos, casada, com antecedente pessoal positivo para dermatite atópica, iniciou há cerca de três anos quadro depressivo ansioso caracterizado por insônia, taquicardia, medo de sair de casa, ideação suicida e oscilações de humor, para o qual fez tratamento com Paroxetina 20 mg e Amitriptilina 25 mg. Após um ano, apesar da terapêutica proposta e dos sucessivos aumentos gradativos das dosagens dos fármacos iniciados, a paciente permaneceu com oscilações dos sintomas, sem melhora significativa do quadro psiquiátrico. Foi feita então modificação no tratamento farmacológico para uso de Venlafaxina 75 mg e Mirtazapina 30 mg, associado ao Clonazepam 2mg quando necessário. Durante dois anos sob tal regime medicamentoso, a paciente passou a referir perda de libido e crise no casamento há 3 meses, sem apresentar, entretanto, uma boa evolução clínica. Foi orientada então para a substituição da Venlafaxina por BUP, inicialmente na dose de 150 mg e, após 30 dias, 300 mg. Após um mês seguindo as orientações de uso recomendadas, contudo, a paciente apresentou quadro de erupção cutânea em região torácica anterior (Figura 1), o que conduziu a busca de

assistência médico-hospitalar. Observou-se uma lesão eritematosa nas regiões supra-esternal, esternal superior, paraesternal, supra e infraclaviculares, tendendo à confluência, associada à descamação da pele acometida, além de prurido intenso. Durante uma semana, a paciente permaneceu internada, sendo submetida ao uso de corticoides e cloridrato de hidroxizina 25 mg/ dia para o quadro cutâneo. Realizou-se biópsia de pele no local da lesão cutânea a qual confirmou a suspeita clínica de FMD. Após a suspensão do uso da BUP, notou-se remissão completa das lesões de pele em algumas semanas.



Figura 1. Achados clínicos de exantema morbiliforme com placas eritemato-papulosas confluentes e não simétricas, associadas a descamação da pele adjacente, envolvendo a região precordial da paciente, em (a) durante a internação, no quadro inicial e, em (b) durante a alta hospitalar, no processo de remissão do quadro.

### Discussão

No caso descrito, a paciente com transtorno depressivo maior foi medicada

durante três anos por intermédio de combinações de antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Paroxetina), benzodiazepínicos (Clonazepam) e inibidores da recaptção da dopamina e norepinefrina (Venlafaxina, Mirtazapina), entretanto, não apresentava melhora dos seus sintomas. Em recurso posterior, o uso da BUP para manejo do quadro pareceu uma opção vantajosa, uma vez que essa mostra-se particularmente útil no manejo da depressão atípica.<sup>3,4,6-11,16,17</sup>

Embora não tenham sido relatadas reações dermatológicas à quaisquer dos medicamentos considerados como mais clássicos para o tratamento da depressão, usados primeiramente no caso, a reação de hipersensibilidade foi motivada pelo uso do inibidor da recaptção de dopamina e norepinefrina, a BUP. Possivelmente, a via dopaminérgica estaria associada aos efeitos adversos dermatológicos descritos com o uso de antidepressivos. De acordo com a literatura, a paroxetina pode provocar farmacodermia como Síndrome de Stevens-Johnson e um possível caso dessa síndrome após uso de venlafaxina. Não há descrição de exantema relacionado a clonazepam, mirtazapina ou amitriptilina.<sup>3,5,6,9,15,19,20</sup>

Dentre as reações adversas descritas ao uso da BUP, destacam-se as gastrointestinais como constipação e dispepsia; já entre os efeitos neurológicos, inclui-se agitação,

tontura, enxaqueca, mania exacerbada e convulsões, que podem acometer cerca de 0,1% dos pacientes e não deve ser prescrita caso o paciente possua algum histórico de convulsão<sup>21</sup>; as oftalmológicas, principalmente a visão turva; as cardiovasculares como taquiarritmias e hipertensão. As implicações de âmbito sexual relatadas são menores em comparação aos demais antidepressivos, inclusive com casos de exacerbção da libido descritos.<sup>3,4,23</sup>

Os efeitos dermatológicos adversos ao uso da BUP são raros, porém, sua incidência mostra-se elevada quando confrontado ao uso de outros medicamentos antidepressivos. Algumas formas de FMD catalogadas ao uso da BUP são erup cutâneo, como o descrito no caso, em uma incidência de 3 a 5% nos pacientes medicados, comparado a aproximadamente 1% ou menos que os que apresentaram com uso de Paroxetina ou Venlafaxina; prurido em 2 a 4%; hiperidrose em 5 a 6%; urticária em 1 a 2%; e mais raramente eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; síndrome *serum sickness-like* ou doença do soro; e exacerbção aguda da psoríase em certos pacientes.<sup>4,15,24</sup>

O efeito de disfunção sexual decorrente do uso de antidepressivos considerados com primeira e segunda linha no tratamento do Transtorno Depressivo maior, tem como efeito adverso bem documentado a indução da saciedade sexual central, apresentando com

sintomas a diminuição da libido, da excitação e do orgasmo.<sup>26</sup> Esses efeitos variam de acordo com o fármaco e com a dose administrada.<sup>25,26</sup> Em relação a BUP, uma metanálise refere que num conjunto de 11 estudos, não houve diferença significativa entre o uso da Bupropiona e o placebo como causa de disfunção sexual e que há benefício do seu uso em paciente que apresentaram o efeito adverso com o uso de Inibidores seletivos da recaptção de Serotonina.<sup>27</sup>

### Conclusão

As FMD induzidas pela BUP são eventos raros e, por isso, não limitam seu uso como antidepressivo. Todavia, há na literatura descrições de reações alérgicas importantes relacionadas ao seu uso. Com esse relato de caso, foi possível evidenciar um efeito adverso incomum com o uso da BUP e abordar um complemento à literatura existente, demonstrando a necessária atenção quanto ao uso deste fármaco na psiquiatria ou clínica médica, facilitando futuros diagnósticos de complicações que ocorram paralelamente ao manejo dos transtornos depressivos e a resolução eficaz de quadros semelhantes.

### Referências

1. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Wang JL, McDonald K, Bulloch AGM. Descriptive Epidemiology of Major Depressive Disorder in Canada in 2012. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2015;60(1):23-30.
2. Justo Luís Pereira, Calil Helena Maria. Depressão: o mesmo acometimento para homens e mulheres? *Rev. Psiquiatria Clínica*. 2006; 33(2):74-79.
3. Golan, David E. e col. *Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacologia*. 3ª edição. São Paulo: Editora Guanabara Koogan, 2014.
4. Thruven Health Analytics Inc. *Micromedex® Healthcare Series*. [Acesso em 14 Mai 2015]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/home>
5. 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*, 2009; 24(4):521-9.
6. 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: 137-145.
7. Wright G, Kim J, Dalton M, Miller L, Stern W. Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry*, 1985; 46: 22-25.
8. Ferris RM, White HL, Cooper BR, Russel A. Some neurochemical properties of a new antidepressant, bupropion hydrochloride

(Wellbutrin(R)). *Drug Develop Res*, 198; 1:21-35.

9. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol*, 1984; 104: 277-286.

10. Soroko FE, Maxwell RA. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. *J Clin Psychiatry*, 1983; 44: 67-73.

11. 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.

12. Silveiras MRC, Fernandes ALP, Marcelo L, Maria GT, Francisco AJ. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *An. Bras. Dermatol*, 2008, 83: 227-232.

13. Goodnick PH. Blood levels and acute response to bupropion. *Am J Psychiatry*, 2012; 143: 399-400.

14. Lineberry TM, Peters GE Jr, Bostwick JM. Bupropion-induced erythema multiforme. *Mayo Clin Proc*, 2001; 76: 664-66.

15. Surovik J, Riddel C, Chon SY. A case of bupropion-induced Stevens-Johnson syndrome with acute psoriasis exacerbation. *J Drugs Dermatol*, 2010; 9:1010-12.

16. Schatberg AF, e col. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 8th ed. American Psychiatry Association Publishing, 2015.

17. Kaplan Sadock, e col. *Concise Textbook of Clinical Psychiatry*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.

18. Akpınar A, Ceyhan MA, Yaman AR. Psoriasis Triggered by Bupropion in a Patient with Major Depression. *J Mood Disorders*, 2013; 3(4):186-8.

19. Ionescu G, Kiehl R. Increased plasma norepinephrine in psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 1991; 71:169-70.

20. Gómez-Fernández C, Herranz P, Casado B, Sendagorta E, Beato-Merino MJ, Jiménez MC. Drug eruption and exacerbation of psoriasis related to bupropion. *Eur J Dermatol*, 2011; 21:120-1.

21. Weiss N, Jones L, Chamberlain JC. A possible case of venlafaxine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004 october;10(65):1431 – 1433.

22. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review*. 2003;22(2):203-220.

23. Silva LM, Roselino AM. Reações de Hipersensibilidade a Drogas (Farmacodermia). Simpósio: Urgências e Emergências Dermatológicas e Toxicológicas. *Rev Medicina*, 2003; 36: 460-471.

24. Preskorn SH. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine,

sertraline, and velafaxine. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56:12-21.

25. Portman, DJ; Kaunitz, AM; Kazempour, K; Mekonnen, H; Bhaskar, S; et al. Effects of low-dose paroxetine 7,5 mg on weight and sexual function during treatment of vasomotor symptom associated with menopause. *Menopause*, 2014.

26. Reed, SD; Mitchel, CM; Joffe, H; Cohen, L; Shifren, JL; et al. Sexual Function in Women on Estradiol or Venlafaxine for Hot Flashes: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 124 (201): 233-241.

27. Patel, K; Allen, S; Haque, MN; Ilinca, A; Baumeister, D; et al. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2016; 6 (2), 99- 144.