

DEXTROMETORFANO- BUPROPIONA NA DEPRESSÃO COM RISCO SUICIDA E DIAGNÓSTICO DUPLO: IMPACTO NA DOR MENTAL VERSUS RISCOS DE VIRADA MANÍACA E TOXICIDADE EM OVERDOSE

**DEXTROMETHORPHAN-BUPROPION IN DEPRESSION WITH SUICIDAL
RISK AND DUAL DIAGNOSIS: IMPACT ON PSYCHOLOGICAL PAIN VERSUS
THE RISKS OF MANIC SWITCH AND OVERDOSE TOXICITY**

Ciências da Saúde • 15/08/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/786808736](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/786808736)

Cristiane Del Corso¹

Andréa Cristina Alves²

Guilherme Brêtas Guimarães³

Renato Discacciati⁴

Rodrigo Teixeira Couto⁵

Maria Carolina Pinheiro Bacelar⁶

Shirlene da Silva Vieira⁷

Silvano Farias Dias Junior⁸

Felipe Lopes Silva⁹

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) associado ao diagnóstico duplo e ao risco de suicídio representa um desafio clínico devido à latência de resposta dos antidepressivos convencionais e à persistência da dor mental (*psychache*). O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da combinação dextrometorfano-bupropiona na redução da dor mental e da anedonia em pacientes com histórico de dependência química, confrontando esses benefícios com os riscos de toxicidade por superdosagem e instabilidade do humor observados em relatos de "mundo real". Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática da literatura fundamentada no acrônimo PECO, com buscas nas bases MEDLINE, EMBASE, LILACS e PsycINFO, incluindo ensaios clínicos pivotais e evidências observacionais publicadas até 2026. Os resultados indicam que a combinação promove uma resposta antidepressiva rápida, observada já na primeira semana de tratamento, com eficácia superior no alívio do sofrimento psíquico insuportável e da anedonia refratária. No entanto, evidências de prática clínica revelam riscos críticos de virada hipomaníaca, mesmo em indivíduos sem histórico de transtorno bipolar, e um grave paradoxo de segurança: embora a medicação reduza a ideação suicida, a bupropiona apresenta alta letalidade em casos de superdosagem intencional, podendo causar convulsões e choque cardiogênico. Conclui-se que o dextrometorfano-bupropiona é uma inovação valiosa para populações de alto risco, mas sua prescrição exige vigilância clínica rigorosa, rastreio para o espectro bipolar e monitoramento da posse de comprimidos para mitigar o risco de overdose fatal.

Palavras-chave: Dextrometorfano; Bupropiona; Transtorno Depressivo Maior; Suicídio; Diagnóstico Duplo.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) associated with dual diagnosis and suicide risk represents a clinical challenge due to the response latency of conventional antidepressants and the persistence of mental pain (psychache). The objective of this study was to evaluate the efficacy of the dextromethorphan-bupropion combination in reducing mental pain and anhedonia in patients with a history of chemical dependency, confronting these benefits with the risks of overdose toxicity and mood instability observed in "real-world" reports. To this end, a systematic literature review was conducted based on the PECO acronym, with searches in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and PsycINFO databases, including pivotal clinical trials and observational evidence published up to 2026. Results indicate that the combination promotes a rapid antidepressant response, observed as early as the first week of treatment, with superior efficacy in relieving unbearable psychic suffering and refractory anhedonia. However, evidence from clinical practice reveals critical risks of hypomanic switch, even in individuals without a history of bipolar disorder, and a severe safety paradox: although the medication reduces suicidal ideation, the bupropion component exhibits high lethality in cases of intentional overdose, potentially causing seizures and cardiogenic shock. It is concluded that dextromethorphan-bupropion is a valuable innovation for high-risk populations, but its prescription requires strict clinical vigilance, bipolar spectrum screening, and monitoring of tablet possession to mitigate the risk of fatal overdose.

Keywords: Dextromethorphan; Bupropion; Major Depressive Disorder; Suicide; Dual Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) configura-se como uma das principais causas de incapacidade e morbidade em escala global, impactando severamente a funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos (Marx et al., 2023). Apesar do arsenal terapêutico disponível, as estratégias convencionais baseadas na modulação de monoaminas, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), apresentam limitações clínicas significativas, incluindo um período de latência prolongado para o início da resposta e baixas taxas de remissão (McIntyre et al., 2023). Dados históricos do estudo STAR*D revelam que aproximadamente dois terços dos pacientes não atingem a remissão após o primeiro passo do tratamento, evidenciando o desafio da depressão resistente ao tratamento (Rush et al., 2006). Este cenário torna-se ainda mais crítico quando a patologia é acompanhada por ideação suicida ou comorbidades, como o transtorno por uso de substâncias (Hunt et al., 2020).

A coexistência de depressão e dependência química, denominada diagnóstico duplo, está associada a piores desfechos clínicos, maior cronicidade e um aumento substancial no risco de comportamentos autolesivos (National Institute on Drug Abuse, 2020; Aggarwal et al., 2026). Nesses pacientes, sintomas como a anedonia e o sofrimento psíquico insuportável, ou "dor mental" (*psychache*), são frequentemente refratários aos tratamentos de primeira linha (Beaulieu et al., 2012). A dor mental é apontada como um preditor crucial para o risco de suicídio, sugerindo que o alívio rápido desse sofrimento é uma necessidade médica urgente e não atendida (Pompili et al., 2025). Nesse contexto, novas intervenções que atuam via sistemas glutamatérgico e opioide surgem como alternativas promissoras para pacientes que falharam em múltiplas intervenções (Caraci et al., 2018).

A aprovação pela FDA, em 2022, da combinação em dose fixa de dextrometorfano e bupropiona representou um marco no tratamento farmacológico do TDM (Axsome Therapeutics, Inc., 2022). Esta terapia combina o dextrometorfano, um antagonista do receptor NMDA e agonista do receptor sigma-1, com a bupropiona, que atua como um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina, além de ser um potente inibidor da enzima CYP2D6 (McCarthy et al., 2023; Kotlyar et al., 2005). A inibição enzimática promovida pela bupropiona é essencial, pois aumenta significativamente a biodisponibilidade e a meia-vida plasmática do dextrometorfano, permitindo que este alcance níveis terapêuticos eficazes no sistema nervoso central (Das et al., 2025). Ensaios clínicos pivotais, como os estudos GEMINI e de Fase 2, demonstraram reduções robustas e rápidas nos escores de depressão, com benefícios observados já na primeira semana de tratamento (Iosifescu et al., 2022; Tabuteau et al., 2022).

Entretanto, as evidências de eficácia e segurança provenientes de ensaios controlados apresentam limitações de aplicabilidade na prática clínica diária, uma vez que populações com risco iminente de suicídio e histórico recente de uso de substâncias foram sistematicamente excluídas desses protocolos (Akbar et al., 2023). Estudos de "mundo real" começam a descrever desfechos que divergem dos cenários controlados, levantando alertas sobre a instabilidade de humor e o risco de virada maníaca ou hipomaníaca induzida pela sinergia catecolaminérgica da combinação (Aggarwal et al., 2025; Barbuti et al., 2023). Além disso, a vigilância clínica torna-se indispensável devido aos riscos graves de toxicidade em casos de superdosagem intencional, onde a bupropiona pode desencadear convulsões e complicações cardiovasculares fatais (Alberter et al., 2022; Lothet et al., 2023; Greer et al., 2025).

A relevância de aprofundar a análise sobre esta combinação reside no potencial paradoxal que ela apresenta: ao mesmo tempo em que oferece uma rápida mitigação da anedonia e da dor mental (Pedraz-Petrozzi et al., 2023), pode introduzir riscos de toxicidade por overdose e instabilidade neurobiológica em pacientes de alto risco (Journey et al., 2023). A necessidade de opções orais acessíveis frente a intervenções mais invasivas ou dispendiosas justifica a investigação detalhada do custo-benefício e da segurança desta farmacoterapia (Haghparast et al., 2026; American Psychiatric Association, 2023). Diante do exposto, o presente trabalho justifica-se pela necessidade de sintetizar as evidências atuais sobre a eficácia da combinação em populações negligenciadas nos estudos de fase 3.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho configura-se como uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas para a síntese de evidências científicas, visando garantir um processo confiável, rigoroso e reprodutível. A estruturação da pergunta de pesquisa e a condução da busca foram fundamentadas no acrônimo PECO, onde a População (P) compreende adultos com transtorno depressivo maior (TDM) apresentando ideação suicida ou diagnóstico duplo (comorbidade com transtorno por uso de substâncias); a Exposição (E) refere-se ao uso da combinação dextrometorfano-bupropiona; o Comparador (C) envolve placebo, bupropiona isolada ou antidepressivos convencionais; e os Desfechos (O) (*outcomes*) focam na redução da dor mental (*psychache*), remissão da anedonia, incidência de virada maníaca e marcadores de toxicidade em superdosagem.

Os critérios de elegibilidade foram definidos previamente para incluir ensaios clínicos randomizados de fases 2 e 3, estudos observacionais comparativos (coortes e caso-controle), séries de casos e relatos de casos clínicos publicados que abordassem especificamente a segurança e eficácia da combinação nas populações de interesse. Foram incluídos estudos que relatassem desfechos clínicos mensuráveis ou observações detalhadas de eventos adversos graves, sem restrição estrita de idioma, priorizando-se a literatura publicada entre 2005 (ano de descrição da inibição da CYP2D6 pela bupropiona) e junho de 2026. Foram excluídos estudos que não descrevessem a posologia utilizada ou que focassem exclusivamente em outras indicações terapêuticas do dextrometorfano que não o transtorno depressivo.

A estratégia de busca foi desenhada para maximizar a sensibilidade na recuperação dos estudos, utilizando termos do vocabulário controlado (MeSH e DeCS) e termos livres (sinônimos e variações de grafia). As consultas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas eletrônicas MEDLINE (via PubMed), EMBASE, LILACS e PsycINFO. Adicionalmente, realizou-se a busca por "literatura cinzenta" em bancos de teses e nos registros de protocolos de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov e ReBEC, visando mitigar o viés de publicação. A busca manual foi efetuada através da conferência das listas de referências dos artigos selecionados para identificar estudos adicionais relevantes que não foram captados pelas estratégias iniciais.

O processo de seleção e triagem dos estudos foi realizado em duas etapas por duplas de revisores de forma independente. Na primeira fase, as referências recuperadas foram submetidas à leitura de títulos e resumos, descartando-se aquelas que claramente não

preenchiam os critérios de inclusão. Na segunda fase, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados em seu texto integral para confirmação da elegibilidade. Eventuais discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de consenso ou pela consulta a um terceiro revisor. O fluxo de seleção, desde o número inicial de citações identificadas até o total de estudos incluídos, foi documentado conforme as recomendações das diretrizes atuais.

Para a extração de dados, utilizou-se uma ficha de coleta padronizada, na qual foram registrados o delineamento do estudo, características demográficas e clínicas das amostras, esquemas posológicos, duração do seguimento e os resultados quantitativos ou qualitativos referentes aos desfechos primários e secundários. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi conduzida utilizando ferramentas específicas para cada tipo de desenho de estudo: a Escala de Newcastle-Ottawa para estudos observacionais e o *checklist* de Downs e Black adaptado para a avaliação geral da qualidade do relato e validade interna.

A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa, através da análise crítica e comparativa dos achados entre os diferentes estudos. Dada a heterogeneidade clínica esperada — especialmente entre ensaios clínicos controlados e relatos de mundo real sobre populações com diagnóstico duplo — os dados foram agrupados por categorias temáticas: eficácia na redução da dor mental, impacto na anedonia e perfis de segurança (risco de virada maníaca e toxicidade). Sempre que possível, as medidas de associação (como *odds ratio* ou riscos relativos) foram analisadas considerando os fatores de confusão controlados nos estudos primários para garantir uma interpretação cautelosa da magnitude do efeito terapêutico frente aos riscos identificados.

3. RESULTADOS

3.1. Fluxo de Seleção e Características dos Estudos

A identificação e a seleção das evidências para esta revisão seguiram rigorosamente o fluxo documental recomendado, visando assegurar a reprodutibilidade da busca (Ministério da Saúde, 2014). Foram selecionados estudos que variam desde ensaios clínicos randomizados (ECRs) pivotais de fase 2 e 3 até revisões sistemáticas e evidências observacionais de "mundo real", como séries e relatos de casos clínicos (Akbar et al., 2023).

As características das populações estudadas revelam uma distinção crítica entre os ambientes de pesquisa controlada e a prática clínica cotidiana. Os ensaios clínicos pivotais, especificamente o estudo de fase 2 (Tabuteau et al., 2022) e o ensaio GEMINI de fase 3 (Iosifescu et al., 2022), focaram em adultos com transtorno depressivo maior (TDM) de gravidade moderada a grave, apresentando escores basais elevados na escala MADRS. Entretanto, esses protocolos adotaram critérios de exclusão rigorosos: foram sistematicamente omitidos pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) — definida como falha em dois ou mais tratamentos prévios —, indivíduos com transtorno por uso de substâncias ativo nos últimos 12 meses e aqueles com risco clínico significativo de suicídio (Tabuteau et al., 2022; Iosifescu et al., 2022).

Em contrapartida, as evidências observacionais e relatos de caso selecionados permitiram a análise de subgrupos que refletem populações com maior morbidade. Estes estudos incluem pacientes com diagnóstico duplo (TDM concomitante à dependência de álcool ou opioides) que demonstraram resposta terapêutica após múltiplas

falhas com antidepressivos convencionais (Aggarwal et al., 2026). Além disso, a literatura de "mundo real" forneceu dados essenciais sobre o perfil de segurança em situações de alto risco, detalhando casos de virada hipomaníaca induzida pela medicação (Aggarwal et al., 2025; Barbuti et al., 2023) e episódios de toxicidade aguda resultantes de tentativas de suicídio por superdosagem intencional, cenários estes não captados nos ensaios clínicos de fase 3 (Greer et al., 2025; Lothet et al., 2023).

Essa categorização das evidências fundamenta a necessidade de confrontar a rápida eficácia demonstrada nos ensaios controlados com a vigilância necessária exigida pela instabilidade clínica observada em populações de risco elevado (Haghparast et al., 2026; Pedraz-Petrozzi et al., 2023).

3.2. Eficácia na Redução da Dor Mental (*Psychache*) e Ideação Suicida

A análise dos estudos selecionados indica que a combinação dextrometorfano-bupropiona atua em dimensões da depressão que frequentemente permanecem refratárias aos tratamentos monoaminérgicos convencionais. Um aspecto central identificado é a capacidade da medicação de mitigar a dor mental (*psychache*), conceituada como um sofrimento psíquico insuportável e um preditor determinante para o comportamento suicida (Pompili et al., 2025). Diferente dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que podem levar de quatro a oito semanas para apresentar efeitos clínicos significativos (Rush et al., 2006; McCarthy et al., 2023), a sinergia entre o dextrometorfano e a bupropiona demonstrou uma redução robusta nos sintomas depressivos e na urgência do

sofrimento mental já na primeira semana de uso (Tabuteau et al., 2022).

A hipótese neurobiológica para esse efeito acelerado reside na modulação dos sistemas glutamatérgico e opioide. O dextrometorfano atua como um antagonista não competitivo do receptor NMDA e agonista do receptor sigma-1, o que promove a plasticidade sináptica e a restauração da sinalização de neurotrofinas (Pompili et al., 2025). Adicionalmente, postula-se que a ação nos receptores opioides mu e kappa possa atuar diretamente no alívio da dor social e do tormento interior, oferecendo uma via de escape farmacológica para o sofrimento que, de outra forma, levaria o paciente a considerar o suicídio como única solução (Pompili et al., 2025; Pedraz-Petrozzi et al., 2023).

Evidências de efetividade clínica em cenários de alto risco corroboram essa rápida ação. Relatos de "mundo real" descreveram a remissão completa de sintomas depressivos graves e da ideação suicida persistente em pacientes que haviam falhado em múltiplas intervenções prévias, incluindo após tentativas de suicídio graves (Pedraz-Petrozzi et al., 2023). Nesses casos, a adição do dextrometorfano ao regime de bupropiona foi capaz de estabilizar o humor de forma mais eficaz do que combinações tradicionais de antidepressivos e estabilizadores, preenchendo uma lacuna crítica para pacientes que não podem aguardar o tempo de latência prolongado das terapias de primeira linha (McCarthy et al., 2023; Akbar et al., 2023).

A rapidez na redução dos escores de escalas de gravidade, como a MADRS, reflete não apenas a melhora do humor, mas especificamente a mitigação da tensão interna e da angústia

incapacitante (Iosifescu et al., 2022). Embora as diretrizes clínicas atuais ainda coloquem a combinação como uma opção de segunda linha (American Psychiatric Association, 2023; Haghparast et al., 2026), os resultados analisados sugerem que sua aplicação precoce em pacientes com escores elevados de dor mental pode representar uma estratégia crucial para a prevenção do suicídio e a estabilização rápida de episódios depressivos graves.

3.3. Impacto na Anedonia e Diagnóstico Duplo

A análise das evidências voltadas para o diagnóstico duplo — a coexistência de transtorno depressivo maior e transtornos por uso de substâncias — revela que esta população enfrenta desafios terapêuticos significativos devido à disfunção persistente nos circuitos de recompensa cerebral. Pacientes com histórico de dependência de álcool ou opioides frequentemente apresentam anedonia refratária e déficits motivacionais que não são adequadamente corrigidos por antidepressivos convencionais, como os ISRS ou IRSN. Nesse cenário, a combinação dextrometorfano-bupropiona demonstrou ser uma estratégia terapêutica promissora, preenchendo uma lacuna clínica para indivíduos que necessitam de intervenções rápidas e eficazes para mitigar sintomas hedônicos.

A eficácia observada em séries de casos de mundo real sugere que a sinergia entre os componentes atua de forma complementar: enquanto a bupropiona modula diretamente os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico para reduzir a anedonia e aumentar a motivação, o dextrometorfano promove a plasticidade sináptica via antagonismo NMDA e modulação glutamatérgica. Relatos clínicos detalharam a remissão sustentada de sintomas

depressivos e a manutenção da abstinência em pacientes que haviam falhado em múltiplos tratamentos prévios. Adicionalmente, a praticidade de uma formulação oral autoadministrável e o perfil não sedativo da medicação são destacados como vantagens cruciais para a adesão ao tratamento em pacientes com diagnóstico duplo, embora o alto custo da formulação de dose fixa ainda represente uma barreira de acesso em diversos contextos clínicos.

3.4. Perfil de Segurança: Instabilidade de Humor e Virada Maníaca

Embora os ensaios clínicos pivotais de fase 2 e 3 tenham reportado que a combinação é geralmente segura e bem tolerada, com a maioria dos eventos adversos (como tontura, náusea e xerostomia) sendo de intensidade leve a moderada, evidências emergentes de uso clínico sugerem riscos potenciais de instabilidade do humor em populações de alto risco. Um achado relevante em relatos de mundo real é a ocorrência de virada hipomaníaca induzida pela medicação, observada inclusive em pacientes sem diagnóstico prévio de transtorno bipolar ou histórico familiar de doenças psiquiátricas. Este fenômeno indica que a potente sinergia catecolaminérgica da combinação pode, em indivíduos suscetíveis, deslocar o equilíbrio neuroquímico em direção à hipomania.

O risco de virada maníaca ou hipomaníaca parece estar associado ao aumento substancial dos níveis plasmáticos de dextrometorfano, resultante da inibição da enzima CYP2D6 pela bupropiona, o que prolonga a meia-vida do fármaco para aproximadamente 22 horas. Relatos de caso descreveram episódios caracterizados por humor elevado, energia aumentada e redução da necessidade de sono logo após a segunda semana de tratamento, sintomas que normalizaram

rapidamente após a descontinuação da droga. Tais achados reforçam a necessidade de um rastreio rigoroso para transtorno bipolar antes da prescrição e uma vigilância clínica contínua para sinais de instabilidade de humor, especialmente durante o período inicial de ajuste posológico em pacientes com depressão severa.

3.5. Toxicidade e Desfechos em Casos de Superdosagem

A farmacocinética da combinação dextrometorfano-bupropiona introduz riscos críticos em cenários de superdosagem intencional, em grande parte devido à inibição potente da enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) promovida pela bupropiona (Kotlyar et al., 2005; Das et al., 2025). Sob condições normais, essa interação é benéfica para aumentar a biodisponibilidade do dextrometorfano, mas, em doses tóxicas, ela prolonga significativamente a meia-vida do fármaco, exacerbando os efeitos neurobiológicos de ambos os componentes (Das et al., 2025; Journey et al., 2023).

Relatos de "mundo real" detalham desfechos graves resultantes de tentativas de suicídio por ingestão maciça da medicação. Em um caso documentado, a ingestão de aproximadamente 30 comprimidos de dose fixa levou a um quadro de toxicidade severa que exigiu intubação orotraqueal e descontaminação gastrointestinal imediata com carvão ativado (Greer et al., 2025). Clinicamente, a toxicidade por bupropiona é caracterizada pelo risco iminente de convulsões generalizadas, instabilidade autonômica e complicações cardiovasculares, como choque cardiogênico e arritmias potencialmente fatais (Alberter et al., 2022; Lothet et al., 2023).

Simultaneamente, o acúmulo de dextrometorfano e seu metabólito ativo, o dextrorfano, pode induzir estados agudos de desorientação, alucinações visuais e auditivas, além de um "toxidrome" semelhante à mania (Journey et al., 2023; Greer et al., 2025). A literatura alerta que, embora a combinação reduza a ideação suicida em uso terapêutico, o potencial de letalidade em overdose exige que os médicos avaliem rigorosamente o risco de autolesão antes da prescrição, monitorando de perto pacientes com histórico de tentativas prévias (Greer et al., 2025; Lothet et al., 2023).

3.6. Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés

A avaliação da qualidade das evidências seguiu os parâmetros de rigor científico estabelecidos pelas diretrizes metodológicas (Ministério da Saúde, 2014), revelando uma discrepância importante entre os dados controlados e observacionais. Os ensaios clínicos pivotais, como o ensaio GEMINI (Fase 3) e o estudo de Fase 2, foram classificados como evidências de alta validade interna devido ao seu desenho randomizado, duplo-cego e uso de comparadores ativos ou placebo (Iosifescu et al., 2022; Tabuteau et al., 2022). No entanto, o risco de viés relacionado à validade externa é considerado elevado para as populações de alto risco discutidas nesta revisão, uma vez que pacientes com uso ativo de substâncias ou ideação suicida iminente foram sistematicamente excluídos desses protocolos (Tabuteau et al., 2022; Akbar et al., 2023).

Em contrapartida, as evidências de mundo real, compostas por séries de casos e relatos clínicos, apresentam um risco de viés de seleção intrínseco ao delineamento observacional (Aggarwal et al., 2026; Pedraz-Petrozzi et al., 2023). Apesar dessa limitação, esses estudos foram fundamentais para preencher a lacuna de

conhecimento sobre a eficácia da combinação em cenários de diagnóstico duplo e remissão rápida de ideação suicida persistente após falhas múltiplas (Aggarwal et al., 2026).

A análise crítica sugere que, embora os resultados de eficácia rápida sejam consistentes em diferentes níveis de evidência (Akbar et al., 2023), o risco de eventos adversos raros, como a virada hipomaníaca, pode estar subestimado nos grandes *trials* e ser captado apenas por meio de uma vigilância pós-comercialização ativa e relatos de casos detalhados (Aggarwal et al., 2025; Barbuti et al., 2023). Essa síntese qualitativa ressalta a necessidade de individualizar o tratamento, pesando a robustez dos dados de eficácia controlada contra os alertas de segurança provenientes da prática clínica (Haghparast et al., 2026; Akbar et al., 2023).

4. DISCUSSÃO

4.1. Resumo dos Principais Achados

Os resultados desta revisão sistemática corroboram a robustez terapêutica da combinação dextrometorfano-bupropiona, evidenciando uma superioridade clínica significativa em comparação com as monoterapias convencionais e o placebo. O achado mais consistente entre as fontes analisadas é a rapidez da resposta antidepressiva, que se manifesta já na primeira semana de tratamento (Iosifescu et al., 2022). Esse perfil de ação acelerada representa um avanço em relação aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, cuja latência clínica prolongada frequentemente expõe o paciente a riscos contínuos de desestabilização durante as semanas iniciais (Tabuteau et al., 2022).

Além da eficácia demonstrada nos ensaios clínicos pivotais, a análise de evidências de mundo real destaca o potencial inovador desta terapia no manejo de sintomas refratários em populações de alto risco. Observou-se um impacto clínico substancial na redução da anedonia e na remissão da ideação suicida persistente, especialmente em pacientes com histórico de dependência química (Aggarwal et al., 2026). Em cenários pós-crise, como após tentativas de suicídio graves, a combinação demonstrou ser uma ferramenta eficaz para a estabilização rápida do humor, oferecendo uma via de tratamento oral viável para indivíduos que não responderam a múltiplas intervenções prévias com antidepressivos e estabilizadores convencionais (Pedraz-Petrozzi et al., 2023).

Esta síntese inicial sugere que a sinergia entre o dextrometorfano e a bupropiona não apenas melhora os escores globais de depressão, mas atua especificamente em dimensões do transtorno que costumam ser determinantes para o prognóstico negativo e a cronicidade em casos de diagnóstico duplo (Aggarwal et al., 2026; Tabuteau et al., 2022).

4.2. A Hipótese da Dor Mental (*Psychache*) e Sinergia Farmacológica

A principal inovação terapêutica discutida nesta revisão reside na capacidade da combinação dextrometorfano-bupropiona de atingir alvos neurobiológicos que transcendem a modulação monoaminérgica clássica. Um ponto central da discussão é a mitigação da dor mental (*psychache*), definida como um sofrimento psíquico insuportável que atua como o principal motor da ideação suicida (Pompili et al., 2025). Enquanto antidepressivos convencionais focados na serotonina e noradrenalina apresentam

uma latência de resposta que pode variar de quatro a oito semanas (Rush et al., 2006; McCarthy et al., 2023), a sinergia entre o dextrometorfano e a bupropiona oferece um alívio clínico observado já na primeira semana (Tabuteau et al., 2022; Iosifescu et al., 2022).

A fundamentação biológica para essa rapidez está na ação do dextrometorfano como um antagonista do receptor NMDA e agonista do receptor sigma-1, o que favorece a plasticidade sináptica e a restauração da sinalização de neurotrofinas (Das et al., 2025). Postula-se que essa modulação glutamatérgica, somada a uma possível ação no sistema opioide endógeno, seja capaz de "desligar" a urgência do sofrimento mental agudo, oferecendo uma janela de segurança para pacientes em crise (Pompili et al., 2025; Pedraz-Petrozzi et al., 2023). Esse mecanismo explica por que a combinação demonstrou eficácia mesmo em indivíduos que falharam em múltiplas tentativas prévias com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (McCarthy et al., 2023; Das et al., 2025).

4.3. O Desafio do Diagnóstico Duplo e da Recompensa Cerebral

A aplicação desta farmacoterapia no contexto do diagnóstico duplo — a coexistência de depressão e transtorno por uso de substâncias — aborda uma das maiores dificuldades da psiquiatria clínica: a anedonia refratária. Pacientes com histórico de dependência de álcool ou opioides frequentemente sofrem de uma disfunção crônica no circuito de recompensa dopaminérgico, o que torna os antidepressivos padrão muitas vezes ineficazes para restaurar a motivação e o prazer (Aggarwal et al., 2026). A evidência analisada sugere que a bupropiona, ao inibir a recaptação de dopamina e noradrenalina, atua diretamente no componente motivacional, enquanto o dextrometorfano estabiliza a neurotransmissão

glutamatérgica, frequentemente alterada pela neurotoxicidade das substâncias de abuso (Aggarwal et al., 2026; McCarthy et al., 2023).

Além do impacto biológico, a discussão sobre o manejo desses pacientes deve considerar a viabilidade prática do tratamento. Embora a formulação de dose fixa (Auvelity) apresente conveniência posológica, o seu alto custo pode impedir o acesso de populações vulneráveis (Haghparast et al., 2026). Nesse sentido, o uso de formulações separadas de dextrometorfano e bupropiona surge como uma alternativa estrategicamente relevante, permitindo não apenas a redução de custos, mas também uma maior flexibilidade na titulação das doses para pacientes que apresentam sensibilidade aumentada a efeitos colaterais ou riscos metabólicos hepáticos (Haghparast et al., 2026; Pedraz-Petrozzi et al., 2023). Essa abordagem personalizada é fundamental para garantir a adesão ao tratamento em pacientes que, historicamente, apresentam baixas taxas de persistência terapêutica (Aggarwal et al., 2026).

4.4. Instabilidade de Humor e a "Virada" Catecolaminérgica

A instabilidade de humor emerge como uma preocupação crítica na utilização clínica da combinação dextrometorfano-bupropiona, especialmente quando a terapia é aplicada fora dos critérios restritivos dos ensaios clínicos. O fenômeno da virada hipomaníaca, embora não tenha sido um desfecho proeminente nos estudos controlados, foi documentado em evidências recentes de prática clínica, sinalizando um risco que não deve ser subestimado (Aggarwal et al., 2025). A explicação farmacológica fundamental para essa vulnerabilidade reside na potente inibição da enzima CYP2D6 promovida pela bupropiona, o que resulta em um aumento substancial — de até três vezes — na exposição ao dextrometorfano,

além de prolongar sua meia-vida plasmática para cerca de 22 horas (Kotlyar et al., 2005; Axsome Therapeutics, Inc., 2022).

Essa interação farmacocinética cria uma sinergia farmacodinâmica potente: enquanto a bupropiona eleva a transmissão dopaminérgica e noradrenérgica, o dextrometorfano, em níveis elevados e sustentados, pode atuar na inibição da recaptação de serotonina e na modulação glutamatérgica (Aggarwal et al., 2025). O resultado clínico dessa combinação é um surto catecolaminérgico que pode deslocar o equilíbrio neuroquímico em direção à hipomania em indivíduos suscetíveis (Aggarwal et al., 2025). É particularmente relevante observar que tais episódios foram relatados mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de transtorno bipolar ou histórico familiar de mania, sugerindo que a potência neuroestimulante da sinergia pode induzir estados de ativação biológica que mimetizam ou precipitam o espectro bipolar (Barbuti et al., 2023; Aggarwal et al., 2025).

Diante dessa evidência, a gestão clínica desses pacientes exige uma triagem rigorosa para sintomas do espectro bipolar antes da prescrição e uma vigilância contínua, particularmente durante as primeiras duas semanas de tratamento (Barbuti et al., 2023). A necessidade de monitorar sinais precoces de instabilidade, como a redução da necessidade de sono, aumento da energia e postagens excessivas em redes sociais, torna-se indispensável para garantir a segurança da intervenção (Aggarwal et al., 2025). Assim, embora a combinação represente um avanço na rápida mitigação de sintomas depressivos, sua introdução deve ser acompanhada de uma cautela diagnóstica que considere o risco inerente de desestabilização do humor (American Psychiatric Association, 2023; Aggarwal et al., 2025).

4.5. O Paradoxo do Suicídio: Eficácia Terapêutica vs. Risco em Overdose

A utilização da combinação dextrometorfano-bupropiona em pacientes com ideação suicida ativa apresenta um paradoxo clínico significativo. Por um lado, a sinergia farmacológica oferece uma ferramenta potente para a mitigação rápida da dor mental (*psychache*) e do sofrimento psíquico insuportável, que são os principais motores do comportamento autolesivo (Pompili et al., 2025; Pedraz-Petrozzi et al., 2023). Entretanto, a periculosidade do componente bupropiona em cenários de superdosagem intencional introduz um risco que não pode ser negligenciado. Diferente dos antidepressivos de primeira linha, como os ISRS, a bupropiona em doses maciças está associada a desfechos letais e complicações graves, incluindo convulsões generalizadas, status epilepticus e choque cardiogênico refratário (Greer et al., 2025; Alberter et al., 2022; Lothet et al., 2023).

A vulnerabilidade é exacerbada pela interação farmacocinética inerente à combinação: a inibição da CYP2D6 promovida pela bupropiona impede a metabolização eficiente do dextrometorfano, prolongando sua presença sistêmica e potencializando um "toxidrome" caracterizado por alucinações, desorientação e instabilidade autonômica (Das et al., 2025; Journey et al., 2023). Esta realidade exige que o clínico realize uma avaliação de risco rigorosa antes da prescrição, pesando o benefício de uma resposta antidepressiva em uma semana (Iosifescu et al., 2022) contra a possibilidade de o paciente utilizar a própria medicação em uma tentativa de suicídio. A vigilância deve ser redobrada em populações com diagnóstico duplo, onde a impulsividade associada ao uso de substâncias pode aumentar a probabilidade de ingestão acidental

ou intencional de doses supratrapêuticas (Hunt et al., 2020; National Institute on Drug Abuse, 2020).

4.6. Limitações e Pontos Fortes da Evidência

A análise crítica das evidências sintetizadas nesta revisão revela uma discrepância importante entre o rigor dos ensaios clínicos controlados e a aplicabilidade na prática clínica cotidiana. Um ponto forte evidente é a robustez dos dados de eficácia provenientes dos estudos GEMINI e de Fase 2, que demonstraram superioridade consistente da combinação frente ao placebo e à monoterapia, com uma magnitude de efeito clinicamente relevante e rápida (Tabuteau et al., 2022; Iosifescu et al., 2022). Além disso, a inclusão de evidências de "mundo real" permitiu captar desfechos em subgrupos com maior morbidade, como pacientes com histórico de dependência de opioides ou álcool, fornecendo uma visão que os grandes *trials* falharam em registrar devido aos seus critérios de exclusão rigorosos (Akbar et al., 2023; Aggarwal et al., 2026).

Por outro lado, a principal limitação reside na escassez de ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para populações com diagnóstico duplo ou risco suicida agudo. Grande parte do conhecimento sobre a eficácia na dor mental e o risco de virada maníaca baseia-se em séries de casos e relatos clínicos, que possuem um risco de viés de seleção intrínseco e limitações na generalização (Akbar et al., 2023; Barbuti et al., 2023). Ademais, a ausência de ferramentas de medida padronizadas para a "dor mental" nos ensaios pivotais dificulta a validação estatística desse desfecho como um marcador de resposta primária (Pompili et al., 2025). Apesar dessas limitações, a convergência entre os dados de eficácia acelerada e os relatos de remissão em casos refratários

fortalece a hipótese de que a modulação glutamatérgica-sigma-1 representa um avanço genuíno na psiquiatria intervencionista (McCarthy et al., 2023; Das et al., 2025).

5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidencia que a combinação dextrometorfano-bupropiona representa um avanço terapêutico significativo para o tratamento do transtorno depressivo maior, especialmente pela sua capacidade de promover uma resposta clínica rápida, observada logo na primeira semana de tratamento (Iosifescu et al., 2022; Tabuteau et al., 2022). O trabalho atingiu seu objetivo ao demonstrar que esta farmacoterapia atua de forma eficaz na redução da anedonia e da dor mental (*psychache*), dimensões da depressão que são frequentemente refratárias aos tratamentos monoaminérgicos convencionais e que constituem os principais motores da ideação suicida (Pompili et al., 2025; Pedraz-Petrozzi et al., 2023). Em pacientes com diagnóstico duplo, a modulação dos sistemas glutamatérgico e dopaminérgico mostrou-se promissora para restaurar os circuitos de recompensa, oferecendo uma alternativa oral viável para populações com histórico de dependência química (Aggarwal et al., 2026; McCarthy et al., 2023).

No entanto, o confronto entre os benefícios terapêuticos e os dados de "mundo real" revela riscos críticos que exigem cautela. A sinergia catecolaminérgica da combinação pode induzir instabilidade do humor e episódios de virada hipomaníaca, mesmo em indivíduos sem histórico prévio de transtorno bipolar (Aggarwal et al., 2025; Barbuti et al., 2023). Além disso, o "paradoxo do suicídio" identificado nesta revisão é alarmante: embora a medicação reduza rapidamente o sofrimento psíquico, o componente bupropiona apresenta alta

letalidade em casos de superdosagem intencional, com riscos de convulsões e choque cardiogênico (Greer et al., 2025; Alberter et al., 2022; Lothet et al., 2023). Essa toxicidade é potencializada pela inibição da enzima CYP2D6, que prolonga a exposição sistêmica aos fármacos em doses tóxicas (Das et al., 2025; Kotlyar et al., 2005).

Como implicações para a prática clínica, recomenda-se que a prescrição desta terapia em pacientes com ideação suicida ativa ou transtornos por uso de substâncias seja acompanhada de uma vigilância rigorosa e um rastreio exaustivo para o espectro bipolar (American Psychiatric Association, 2023; Aggarwal et al., 2025). Estratégias como a entrega limitada de comprimidos ou a supervisão da administração podem ser necessárias para mitigar o risco de overdose intencional (Greer et al., 2025). Adicionalmente, o uso de formulações separadas de dextrometorfano e bupropiona pode ser considerado para aumentar a acessibilidade e permitir ajustes posológicos mais precisos em populações vulneráveis (Haghparast et al., 2026).

Para pesquisas futuras, é indispensável a condução de ensaios clínicos randomizados que incluam especificamente pacientes com diagnóstico duplo e risco suicida agudo, populações que foram omitidas nos estudos pivotais (Akbar et al., 2023). Também se faz necessária a validação de escalas específicas de "dor mental" como desfechos primários em estudos de eficácia, permitindo uma compreensão mais profunda da rapidez de ação desta combinação no alívio do tormento psíquico (Pompili et al., 2025). Somente através da integração entre o rigor dos dados controlados e a vigilância dos desfechos observacionais será possível consolidar o papel desta inovação farmacológica na psiquiatria intervencionista de forma segura e eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, M. et al. Combinação de dextrometorfano e bupropiona na depressão com diagnóstico duplo: percepções de uma série de casos. **Revista Indiana de Psiquiatria**, [S. l.], v. 68, n. 2, p. 201–204, 2026. DOI: 10.4103/indianjpsychiatry_979_25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12965418/>. Acesso em: 12 maio 2026.

AGGARWAL, M. et al. Virada hipomaniaca induzida pela combinação de dextrometorfano e bupropiona: relato de caso. **Indian Journal of Psychological Medicine**, [S. l.], out. 2025. DOI: 10.1177/02537176251387989. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12558911/>. Acesso em: 05 jun. 2026.

AKBAR, D. et al. Dextromethorphan-Bupropion for the treatment of depression: a systematic review of efficacy and safety in clinical trials. **CNS Drugs**, [S. l.], v. 37, n. 10, p. 867–881, 2023. DOI: 10.1007/s40263-023-01036-w. Acesso em: 18 maio 2026.

ALBERTER, A. A. et al. **Bupropion Toxicity**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580478/>. Acesso em: 22 maio 2026.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **APA Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts**. Washington: APA, 2023. Disponível em: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2026.

AXSOME THERAPEUTICS, INC. **Auvelity (dextromethorphan HBr and bupropion HCl) extended-release tablets:** Prescribing information. New York (NY): Axsome Therapeutics, 2022. Acesso em: 27 maio 2026.

BARBUTI, M. et al. A systematic review of manic/hypomanic and depressive switches in patients with bipolar disorder in naturalistic settings: The role of antidepressant and antipsychotic drugs. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 73, p. 1–15, 2023. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2023.03.001. Acesso em: 14 maio 2026.

BEAULIEU, S. et al. Recomendações da força-tarefa da Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT) para o manejo de pacientes com transtornos de humor e comorbidade com transtornos por uso de substâncias. **Annals of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 24, p. 38–55, 2012. Acesso em: 02 jun. 2026.

CARACI, F. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIV: the neurobiology of treatment-resistant depression: from antidepressant classifications to Novel pharmacological targets. **Pharmacological Reviews**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 475–504, 2018. DOI: 10.1124/pr.117.014803. Acesso em: 29 jun. 2026.

DAS, R. et al. Fixed dose combination dextromethorphan-bupropion: A hope for treatment resistant depression (TRD). **Indian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 67, p. 635–638, 2025. DOI: 10.4103/indianjpsychiatry_315_25. Acesso em: 02 jun. 2026.

GREER, D. et al. Tentativa de suicídio por overdose de comprimido combinado de dextrometorfano e bupropiona: relato de caso. **Neuropsychopharmacology Reports**, [S. l.], v. 45, n. 3, e70060, set. 2025. DOI: 10.1002/npr2.70060. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12449719/>. Acesso em: 20 maio 2026.

HAGHPARAST, P. et al. Benefícios clínicos e considerações sobre a administração separada de dextrometorfano e bupropiona no tratamento da depressão: um relato de caso. **The Mental Health Clinician**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 30–33, fev. 2026. DOI: 10.9740/mhc.2026.02.030. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12872344/>. Acesso em: 07 jun. 2026.

HUNT, G. E. et al. Prevalence of co-morbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 266, p. 288–304, 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.141. Acesso em: 15 maio 2026.

IOSIFESCU, D. V. et al. Efficacy and safety of axs-05 (dextromethorphan-bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI). **Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 83, n. 4, 21m14345, 2022. DOI: 10.4088/JCP.21m14345. Acesso em: 19 jun. 2026.

JOURNEY, J. D. et al. **Dextromethorphan Toxicity**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538502/>. Acesso em: 03 jun. 2026.

KOTLYAR, M. et al. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 226–229, 2005. DOI: 10.1097/01.jcp.0000162804.83226.e2. Acesso em: 04 jun. 2026.

LOTHET, E. et al. Intentional Overdose of a Novel Dextromethorphan-Bupropion Combination Antidepressant. **American Journal of Emergency Medicine**, [S. l.], v. 72, p. 194–195, 2023. DOI: 10.1016/j.ajem.2023.08.026. Acesso em: 25 maio 2026.

MARX, W. et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 44, 2023. DOI: 10.1038/s41572-023-00454-1. Acesso em: 08 jun. 2026.

MCCARTHY, B. et al. Dextrometorfano-bupropiona (Auvelity) para o tratamento do transtorno depressivo maior. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 609–616, jul. 2023. DOI: 10.9758/cpn.23.1081. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10591164/>. Acesso em: 30 maio 2026.

MCINTYRE, R. S. et al. Treatment-Resistant Depression: Definition, Prevalence, Detection, Management, and Investigational Interventions. **World Psychiatry**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 394–412, 2023. DOI: 10.1002/wps.21120. Acesso em: 11 jun. 2026.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE (US). **Common comorbidities with substance use disorders**. Bethesda (MD): NIDA, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571451/>. Acesso em: 20 jun. 2026.

PEDRAZ-PETROZZI, B. et al. Melhora dos sintomas depressivos, após uma tentativa de suicídio, com tratamento combinado de dextrometorfano/bupropiona em um paciente com depressão resistente ao tratamento e comorbidades psiquiátricas. **Clinical**

Case Reports, [S. l.], v. 11, n. 3, e7045, 2023. DOI: 10.1002/ccr3.7045. Acesso em: 17 jun. 2026.

POMPILI, M. et al. Será que a combinação dextrometorfano-bupropiona pode reduzir a dor mental em indivíduos deprimidos? Uma perspectiva geral para geração de hipóteses. **Annals of General Psychiatry**, [S. l.], v. 24, n. 15, mar. 2025. DOI: 10.1186/s12991-025-00549-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11916918/>. Acesso em: 22 jun. 2026.

RUSH, A. J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 163, n. 11, p. 1905–1917, 2006. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905. Acesso em: 13 maio 2026.

TABUTEAU, H. et al. Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: A randomized double-blind controlled trial. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 179, n. 7, p. 490–499, 2022. DOI: 10.1176/appi.ajp.21080800. Acesso em: 01 jun. 2026.

¹ Doutora em Fisiologia. Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7195-351X>

² Doutora em Ciências. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas, Campus Passos, Passos, Minas Gerais, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Psiquiatra pela UFF. Universidade Federal Fluminense, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estágio probatório de mestrado em psiquiatria, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Pós-graduando em Medicina Intensiva de Adultos. Faculdade de Medicina Sírio-Libanês, São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Graduado em Medicina. Faculdade de Ciências Médicas, Afya Itabuna, Itabuna, Bahia, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Graduada em Medicina. Centro Universitário Serra dos Órgãos (Unifeso), Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁷ Graduanda em Medicina. Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁸ Graduando em Medicina. Universidade Paranaense (Unipar), Umuarama, Paraná, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9472-1283>

⁹ Graduando em Medicina. Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)