

# Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH. Uma revisão sistemática e análise crítica de evidências

Bupropion Efficacy in the Treatment of ADHD. A Systematic Review and Critical Analysis of Evidences

DANIEL SEGENREICH<sup>1</sup>  
PAULO MATTOS<sup>2</sup>

---

## Resumo

**Objetivos:** Revisar de modo sistemático o uso da bupropiona no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção (TDAH). **Fontes de dados:** Revisão de literatura de 1990 a 2003 através de pesquisa no MEDLINE e LILACS. **Resultados:** Foram obtidos quatro estudos com crianças e adolescentes, sendo um deles com amostra apresentando comorbidade com depressão. Foram obtidos cinco estudos com adultos, sendo um com amostra apresentando comorbidade com abuso de substância, um com depressão e um com transtorno bipolar. **Conclusões:** As limitações metodológicas de todos os estudos atualmente disponíveis na literatura não permitem avaliar o grau de eficácia da bupropiona em comparação aos medicamentos de primeira linha (estimulantes), apesar da diferença significativa em relação ao placebo. Há, entretanto, indicações de um tamanho de efeito inferior àquele observado com estes últimos. Os estudos apontam para um perfil satisfatório de eventos adversos.

**Palavras-chave:** Bupropiona, déficit de atenção, TDAH, transtorno do déficit de atenção.

---

## Abstract

**Objective:** To review in a systematic way the use of bupropion in the treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Source of data:** literature review from 1990 to 2003 using MEDLINE e LILACS. **Results:** Four studies with children and adolescents were obtained, one of them evaluating a sample in which there was comorbidity with depression. Five studies with adults

---

Recebido: 17/04/2004 - Aceito: 25/06/2004

1 Residente do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), pesquisador do Grupo de Estudos do Déficit de Atenção – GEDA.

2 Professor-adjunto da UFRJ, coordenador do GEDA.

Endereço para correspondência: Rua Paulo Barreto, 91 – Rio de Janeiro – RJ – CEP 22280-010, e-mail: mattos@attglobal.net

were obtained; one with a sample in which there was comorbidity with substance abuse, another with depression and another one with Bipolar Disorder. Conclusions: Methodological limitations of all presently available studies in literature do not allow conclusions on the bupropion degree of efficacy when compared to first-line medication (stimulants), besides the significant difference to placebo. Yet, there is some evidence of a lower effect size. Studies indicate a quite satisfactory profile of adverse events.

Keywords : Bupropion, attention deficit, ADHD, attention deficit hyperactivity disorder.

## Introdução

O TDAH acomete de 3% a 6 % das crianças em idade escolar (*American Psychiatry Association*, 1994; Rohde e cols., 1999), sendo a causa mais comum de encaminhamento a serviços especializados da infância e adolescência. Num estudo de 1996, 4,7% dos adultos avaliados atendiam aos critérios da DSM-III para TDAH (Murphy e cols., 1996). Além disso, achados em diferentes estudos de seguimento apontam para a persistência dos sintomas, surgidos na infância, durante a vida adulta (Weiss e cols., 1985; Manuzza e cols., 1993; Fischer, 1997). Um fator importante é o comprometimento interpessoal, acadêmico e social experimentado pelos pacientes. Estudos (Spencer e cols., 1998; Weiss e cols., 1985; Biederman e cols., 1993; Shekim e cols. 1990) mostram que o comprometimento funcional de portadores de TDAH nessas áreas inicia-se em idade pré-escolar e se estende até a idade escolar e vida adulta; conclui-se que a denominada “remissão funcional” ocorre em uma minoria de casos, apesar de existir “remissão síndrômica” em cerca da metade dos casos (Weiss e cols., 1985).

O tratamento do TDAH é primordialmente medicamentoso, havendo evidências robustas de superioridade da farmacoterapia sobre o tratamento psicoterápico isolado (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD* [MTA], 1999). Sintomas denominados secundários (tais como o déficit na interação social, por exemplo) podem, entretanto, freqüentemente exigir uma abordagem psicoterápica, no caso, a Terapia Cognitivo-Comportamental.

O tratamento pode ser realizado com diferentes classes de medicamentos. A primeira escolha permanece sendo os psicoestimulantes (metilfenidato e derivados anfetamínicos). As demais classes são os antidepressivos (em especial os tricíclicos) e a atomoxetina (previamente denominada tomoxetina), esta última sendo o único medicamento não-estimulante aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos. Outros antidepressivos, como a venlafaxina,

também já foram investigados tanto em crianças quanto adultos (Guitman e cols., 2001). Embora a utilização de psicoestimulantes continue sendo um tratamento extremamente eficaz e seguro para TDAH, uma minoria de pacientes pode apresentar eventos adversos, tais como ansiedade, insônia e anorexia, necessitando de outra medicação (Wilens e cols., 2000). O potencial para abuso, embora existente, não deve ser critério para escolha de medicamento não-estimulante (Levin e cols., 1998; Riggs e cols., 1996).

A bupropiona ( $\text{CH}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ ) é classificada como um antidepressivo atípico, pertencente à classe das aminocetonas (Figura 1). Foi desenvolvida no final da década de 1970, e os primeiros estudos de eficácia datam do início da década seguinte. Foi inicialmente comercializada nos Estados Unidos em 1985, permanecendo menos de um ano no mercado devido à associação com convulsões. Em 1989, foi reintroduzida em apresentações com doses menores e atualmente é aprovada para tratamento de depressão maior, tabagismo e depressão bipolar.

Seu mecanismo de ação é bastante controverso e ainda pouco elucidado. Os estudos iniciais apontam um fraco bloqueio na recaptação de dopamina e noradrenalina. A bupropiona também não possui ação inibitória sobre a enzima monoaminoxidase. Ela possui ação noradrenérgica, porém os mecanismos

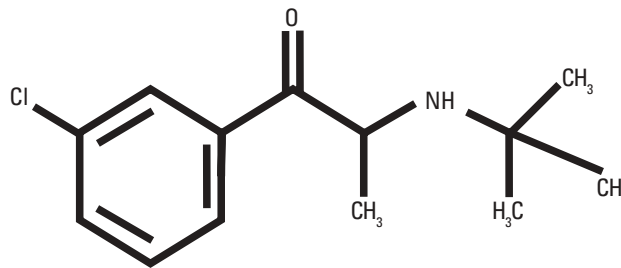


Figura 1. Representação da molécula da bupropiona.

envolvidos não são claros (Dong e Blier, 2001; Ascher e cols., 1995). Um estudo recente (Meyer e cols., 2002) questiona a intensidade de sua ação dopaminérgica.

Novas indicações vêm sendo propostas para a bupropiona, entre elas o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Entretanto, sua eficácia é considerada menor que a dos estimulantes (Spencer e cols. 1996; Casat e cols., 1987; Conners e cols., 1996; Barrickman e cols., 1995).

Neste artigo, procuramos revisar a eficácia e o perfil de eventos adversos do uso de bupropiona no tratamento do TDAH, através do MEDLINE e LILACS, de 1990 a 2003.

## Metodologia

Foi realizada revisão sistemática de 1990 até 2003 através do MEDLINE e LILACS, utilizando-se as seguintes palavras-chave: *bupropion*, *attention deficit disorder*, *ADD* e *ADHD*. Todos os artigos encontrados (N = 9) foram utilizados, não existindo disponível, na literatura, qualquer artigo de revisão sobre esse tema. Um resumo dos estudos avaliados na presente revisão é apresentado na Tabela 1.

## Estudos em crianças e adolescentes

O número de estudos sobre tratamento farmacológico de TDAH em crianças e adolescentes é significativamente maior que o de adultos. Como exemplo, o número de estudos que utilizam psicoestimulantes para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes excede 150 enquanto, em adultos, este número é de 7 estudos (Wilens e cols. 1995).

Um estudo publicado em 1995 por Barrickman e cols. concluiu que a bupropiona é eficaz no tratamento de TDAH, sendo equivalente ao metilfenidato em eficácia. Este estudo acompanhou 15 portadores de TDAH (entre 7 e 17 anos), que foram randomizados em dois grupos, procedendo-se a um desenho comparativo cruzado após tratamento por seis semanas. Todos os pacientes fizeram uso de ambas as drogas. A resposta ao tratamento foi medida através de escalas específicas fornecidas aos pais e professores, bem como através do *Clinical Global Impression* (CGI) e alguns testes neuropsicológicos. A amostra pequena e o desenho aberto indicam cautela na interpretação desses resultados.

Em 1996, Conners e cols. conduziram um ensaio multicêntrico, duplo-cego, randomizado, com 109 crian-

Tabela 1 – Estudos sobre o uso da bupropiona no TDAH

Autores/Ano	Amostra	Metodologia	Resultados
Barrickman e cols., 1985	15 pacientes, entre 7 e 17 anos, com TDAH	Comparativo, cruzado, aberto com metilfenidato	Equivalência da bupropiona ao metilfenidato
Conners e cols., 1996	109 crianças, entre 6 e 12 anos	Multicêntrico, duplo-cego, randomizado, com placebo	Maior eficácia da bupropiona; eficácia menos robusta que estimulantes
Riggs e cols., 1998	13 adolescentes, entre 14 e 17 anos, com TDAH e T. conduta +abuso de substâncias	Ensaio clínico aberto com bupropiona	Eficácia da bupropiona
Daviss e cols., 2001	24 adolescentes, entre 11 e 16 anos, com diagnóstico de TDAH e depressão/distímia	Ensaio clínico aberto com bupropiona, precedido por uso de placebo	Eficácia na redução de sintomas de ambos os transtornos
Wender e cols., 1990	19 adultos com TDAH	Ensaio clínico aberto com bupropiona	Eficácia da bupropiona
Wilens e cols., 2001	40 adultos entre 20 e 59 anos	Duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Maior eficácia da bupropiona comparada ao placebo
Kuperman e cols., 2001	30 adultos entre 18 e 60 anos	Duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e metilfenidato	Maior eficácia nos grupos com bupropiona e metilfenidato. Não houve significância estatística
Levin e cols., 2002	11 adultos com TDAH e abuso de cocaína	Estudo monocego, todos recebiam bupropiona, associado à terapia para prevenção de recaída	Eficácia semelhante a metilfenidato, quando associado à terapia
Wilens e cols., 2003	36 adultos, entre 19 e 57 anos, com TDAH e T. bipolar do humor	Ensaio clínico aberto	Eficácia da bupropiona nos sintomas de TDAH e segurança quanto a evitar indução de sintomas maníacos

ças (entre 6 e 12 anos), com bupropiona comparada a placebo. O acompanhamento era de seis semanas, e a dose de bupropiona variava entre 3 a 6 mg/kg por dia. Quando comparada ao placebo, a bupropiona mostrou-se mais eficaz no controle dos sintomas primários do TDAH. Essa melhora era mais bem documentada nos questionários de professores do que nos de pais. Diferentemente do que fora observado por Barrickman e cols., quando esses resultados foram comparados com aqueles de metanálises do uso de psicoestimulantes, a eficácia da bupropiona revelou-se menos robusta.

Em 1998, Riggs e cols. estudaram uma amostra de adolescentes com TDAH associado a transtorno de conduta e abuso de substâncias. Foram acompanhados 13 adolescentes (entre 14 e 17 anos) durante cinco semanas em um ensaio clínico aberto, utilizando-se bupropiona titulada até dose máxima de 300 mg/dia. Os resultados encontrados também mostraram a eficácia da bupropiona quando mensurada através de questionários de professores e também através do (CGI).

Em 2001, Daviss e cols. estudaram o efeito da bupropiona de liberação prolongada (SR) em um grupo de pacientes com TDAH e depressão (incluindo tanto depressão maior como distímia). A amostra foi constituída de 24 adolescentes (entre 11 e 16 anos), que inicialmente recebiam placebo por duas semanas. A partir da terceira semana, iniciava-se bupropiona, que era titulada até a dose de duas tomadas de 3 mg/kg cada. Os indivíduos eram acompanhados por mais oito semanas a partir de então. Questionários medindo sintomatologia depressiva eram fornecidos ao paciente e aos pais, enquanto questionários referentes ao TDAH eram preenchidos por pais e professores. Escalas para TDAH e depressão eram preenchidas pelos pesquisadores, à semelhança do CGI. Os achados indicaram que a bupropiona SR era bem tolerada em pacientes com TDAH e depressão, sendo eficaz na redução de sintomas de ambos os transtornos. Uma das limitações desse estudo é não considerar que a melhora do quadro depressivo necessariamente corresponde a uma menor pontuação em escalas de gravidade do TDAH, uma vez que dificuldades de atenção e memória estão presentes em ambos os diagnósticos.

### Estudos em adultos

Após estudos iniciais realizados ainda em meados da década de 1980 utilizando bupropiona no tratamento de crianças e adolescentes portadores de TDAH (Casat e cols., 1987; Simeon e cols., 1986), iniciaram-se estudos com amostras de adultos. Esses estudos preliminares apresentavam muitas limitações, como, por exemplo, a inclusão de pacientes com transtornos disruptivos do comportamento, ansiedade ou distúrbios do sono, por vezes considerando tais sintomas como parte do quadro clínico

de TDAH. É difícil caracterizar com propriedade se os pacientes avaliados nesses estudos iniciais eram de fato portadores de TDAH, razão pela qual os resultados não foram considerados no presente artigo.

Em 1990, Wender e cols. acompanharam 19 adultos com TDAH. Tratava-se de um estudo aberto, com pacientes atendendo aos critérios diagnósticos para TDAH desenvolvidos pelo próprio grupo, pioneiro no estudo de adultos (Escala de Utah). Os pacientes da amostra já se encontravam sob tratamento farmacológico, tanto com psicoestimulantes (doze pacientes com metilfenidato, dois com d-anfetamina, um com benzofetamina) como com antidepressivos (um paciente recebia tranilcipromina). Todos os pacientes foram submetidos a retirada gradual da medicação por um período de duas semanas. Em seguida, foi iniciada bupropiona em dose inicial de 150 mg/dia, podendo ser titulada em mais 75 mg/dia a cada dois ou três dias, até a dose máxima de 450 mg/dia. Cinco pacientes não toleraram dose mínima de bupropiona e foram retirados da pesquisa. Catorze pacientes continuaram na pesquisa e concluíram as oito semanas de uso de bupropiona. As medidas de eficácia foram o CGI e uma escala para sintomas de TDAH (*Targeted Attention Deficit Disorder Symptoms Scale*). Os resultados obtidos apontaram eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH, levando-se em consideração a significativa diminuição das pontuações de ambas as escalas. É importante ressaltar que se tratava de um grupo de pacientes que já apresentava resultado positivo com outra medicação anterior, o que pode ter criado um viés nos resultados com a bupropiona. Entretanto, um aspecto interessante consistiu na preferência de dez pacientes (de um grupo total de 14 pacientes) em manter o tratamento com bupropiona. Devem ser feitas algumas ressalvas a esse ensaio: trata-se de um estudo aberto, não comparativo e com amostra pequena.

Em 2001 – cerca de 11 anos após o estudo de Wender e cols. –, Wilens e cols. publicaram os resultados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de seis semanas, com 40 pacientes (entre 20 e 59 anos de idade). Vinte e um receberam bupropiona de liberação prolongada e 19 receberam placebo; 38 pacientes concluíram o estudo, revelando baixa taxa de *dropout*. Os pacientes eram submetidos à entrevista clínica estruturada baseada nos critérios da DSM III-R e DSM-IV e eram submetidos aos testes WAIS-R e ao *Wide-Range Achievement Test-III* para avaliação de inteligência e desempenho acadêmico. Pacientes com doença clínica crônica, histórico de arritmias ou convulsões, retardo mental, doenças neurológicas, abuso ou dependência de álcool e drogas nos últimos seis meses ou uso atual de psicotrópicos foram excluídos. As medidas de eficácia foram CGI, a *ADHD Rating Scale*, Escalas de Hamilton para Depressão (HAM-

D) e Ansiedade (HAM-A) e Inventário Beck de Depressão. O grupo que recebeu bupropiona iniciou tratamento com 100 mg/dia, sendo a dose aumentada em 100 mg/dia semanalmente até atingir a dose de 400 mg/dia em duas tomadas diárias na quarta semana. O subgrupo com TDAH tipo predominantemente desatento era o mais comum, seguindo-se dos subgrupos com os tipos combinado e predominantemente hiperativo (nessa ordem). Um total de 89% dos pacientes possuía diagnóstico de comorbidade psiquiátrica passada e 49%, diagnóstico de comorbidade psiquiátrica no último mês. Ao final do estudo, 52% dos adultos que receberam bupropiona atingiram as classificações melhor e muito melhor no CGI, enquanto apenas 11% dos pacientes do grupo que recebeu placebo obtiveram a mesma classificação. Embora esses resultados apontem eficácia da bupropiona quando comparada a placebo no controle de sintomas de TDAH, algumas limitações do estudo precisam ser levadas em consideração. A população estudada possuía um alto nível socioeconômico. Apesar das melhoras nos escores das escalas de ansiedade e depressão nos pacientes que apresentavam comorbidade, cabe ressaltar que o tamanho da amostra não permite avaliar a resposta à bupropiona em pacientes com TDAH e depressão e/ou ansiedade comórbidos. A exposição durante um curto período de tempo a doses mais altas de bupropiona não parece adequada para avaliar resposta clínica de portadores de TDAH, em especial com comorbidade.

Ainda em 2001, Kuperman e cols. realizaram um estudo no qual 30 pacientes (entre 18 e 60 anos) foram acompanhados em ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado com placebo. Os pacientes eram alocados aleatoriamente em três grupos (placebo, bupropiona ou metilfenidato) e, então, acompanhados por sete semanas. O metilfenidato era titulado dentro de uma semana até dose máxima de 0,9 mg/kg por dia, enquanto a bupropiona era aumentada até dose máxima de 300 mg/dia, em duas tomadas diárias. A medida de eficácia foi o CGI. Os resultados encontrados foram respectivamente os seguintes para bupropiona, metilfenidato e placebo: 64%, 50% e 27% de respostas indicando melhora do estado clínico. Os resultados obtidos não apresentaram significância estatística. O pequeno tamanho de cada grupo (dez pacientes) não permite maiores conclusões sobre os resultados.

Em 2002, Levin e cols. acompanharam por 12 semanas 11 pacientes adultos com comorbidade TDAH e abuso de cocaína segundo os critérios da DSM-IV. Tratava-se de um ensaio monocego, no qual todos os pacientes recebiam o tratamento com bupropiona. Além disso, todos também eram submetidos à terapia individual para prevenção de recaída de uso de cocaína. Os resultados obtidos indicaram melhora nos sintomas de TDAH e também diminuição do uso de cocaína e da

fissura (*craving*), através de auto-relato. Foram utilizados exames toxicológicos além dos auto-relatos. Os resultados desse estudo foram comparados com resultados de pesquisa anterior, que acompanhou grupo de pacientes com diagnóstico semelhante (Levin e cols., 1998a). Os autores sugeriram que a bupropiona possa ser tão eficaz quanto o metilfenidato associado à terapia de prevenção de recaída em uma população de pacientes com TDAH e abuso de cocaína. As limitações a serem consideradas são o desenho não-controlado e o tamanho da amostra.

No estudo mencionado acima, utilizou-se metilfenidato de liberação prolongada, sendo os resultados obtidos com bupropiona comparáveis àqueles obtidos com metilfenidato.

Em 2003, Wilens e cols. publicaram os achados de um estudo sobre uso de bupropiona em pacientes com TDAH e transtorno bipolar do humor. Tratava-se de um ensaio clínico aberto, prospectivo, com duração de seis semanas. Foi utilizada bupropiona de liberação prolongada, em doses que variavam entre 200 e 400 mg/dia (dose média diária de 370 mg/dia). A amostra do estudo era constituída por 36 adultos (idade variando entre 19 e 57 anos; média de 34 anos), sendo 9 mulheres e 27 homens. Todos os pacientes incluídos apresentavam o diagnóstico de TDAH e de transtorno bipolar I ou II, segundo os critérios da DSM-IV. Excluíram-se os pacientes que apresentavam outros diagnósticos, incluindo ciclotimia. Foram utilizados o *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID) e alguns módulos do *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Epidemiological Version* (KSADS-E). Os resultados encontrados mostraram redução importante nos escores iniciais obtidos com o *ADHD Symptom Checklist* de até 55% dos valores iniciais. O CGI também apresentou resultados significativos de melhora. A redução nos escores iniciais foi de 40%, e 70% dos pacientes manifestaram melhora clínica. Entre os efeitos colaterais, os mais frequentes foram: cefaléia (36%), insônia (31%), xerostomia (25%), náuseas (14%), diminuição do apetite (11%), constipação (6%) e diarreia (3%).

Nesse estudo, os resultados obtidos sugerem eficácia e boa tolerabilidade da bupropiona de liberação prolongada no tratamento de sintomas de TDAH em pacientes que apresentam comorbidade com transtorno bipolar do humor. É importante observar que, nessa amostra (a maioria apresentando transtorno bipolar II), não foi observada ativação de sintomas maníacos conseqüente ao uso de bupropiona. As limitações do estudo são o desenho e tamanho da amostra. Além disso, a maior parte dos casos é composta por pacientes com transtorno bipolar II, pouco sintomáticos. Esses achados não podem ser generalizados para transtorno bipolar I ou casos em que estejam presentes sintomas maníacos de maior gravidade.

## Conclusões

A bupropiona pode ser considerada uma alternativa para o tratamento de TDAH. Os estudos com amostras de crianças, adolescentes e adultos indicam existir eficácia no tratamento do TDAH. Nenhum dos estudos disponíveis, entretanto, apresenta metodologia que permita comparar a eficácia da bupropiona em relação aos estimulantes, embora a maioria deles aponte para um tamanho de efeito menor do antidepressivo.

Alguns pacientes apresentam eventos adversos com o uso de psicoestimulantes. Para estes, outras opções de tratamento incluem a atomoxetina e alguns antidepressivos, dentre eles a bupropiona. O perfil de eventos adversos da bupropiona é bastante satisfatório e, nos estudos revisados, não houve nenhum relato de evento adverso sério. Doses elevadas de bupropiona parecem estar correlacionadas ao aumento da incidência de episódios convulsivos, sendo recomendadas doses de, no máximo, 400 mg/dia.

Um aspecto importante em alguns dos estudos obtidos nesta revisão é a avaliação de populações que apresentam, além do TDAH, comorbidades com transtornos do humor e abuso/dependência de álcool e

drogas, por exemplo. Considerando a elevada taxa de comorbidades em amostras de pacientes com TDAH, o estudo desses grupos pode constituir um passo para estabelecimento de estratégias terapêuticas específicas. No caso da bupropiona, a eficácia em sintomas depressivos e de TDAH poderia ser uma escolha, na dependência de outros estudos contemplando a melhora dos sintomas de cada transtorno isoladamente e uma comparação às estratégias já existentes (estimulante mais antidepressivo).

A presente revisão tem, entre suas limitações, a análise exclusiva dos resultados publicados na literatura através do MEDLINE e LILACS e dos artigos solicitados diretamente ao fabricante. Não foi realizada busca através de autoridades regulatórias de dados não publicados.

## Eventuais conflitos de interesses

Dr. Paulo Mattos é membro do comitê consultivo, palestrante ou recebe verba de pesquisa clínica das indústrias Janssen-Cilag, Eli Lilly, Novartis e GlaxoSmithKline.

## Referências bibliográficas

- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4<sup>th</sup> edition (DSM IV), American Psychiatry Association, Washington, DC, 1994.
- ASCHER, J.A.; COLE, J.O.; COLIN, J.N.; FEIGNER, J.P.; FERRIS, R.M.; FIBIGER, H.C.; GOLDEN, R.N.; MARTIN, P.; POTTER, W.Z.; RICHELSON, E. *et al* - Bupropion: a Review of Its Mechanism of Antidepressant Activity. *J Clin Psychiatry* 56 (9): 395-401, 1995.
- BARRICKMAN, L.; PERRY, P.; ALLEN, A.; KUPERMAN, S.; ARNDT, S.; HERRMANN, K.; SCHUMACHER, E. - Bupropion *versus* Methylphenidate in the Treatment of Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 649-57, 1995.
- BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.V.; SPENCER, T.; WILENS, T.; NORMAN, D.; LAPEY, K.A.; MICK, E.; LEHMAN, B.K.; DOYLE, A. - Patterns of Psychiatric Comorbidity, Cognition, and Psychosocial Functioning in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1792-8, 1993.
- CASAT, C.D.; PLEASANTS, D.Z.; FLEET, J.V.W. - A Double-blind Trial of Bupropion in Children with Attention Deficit Disorder. *Psychopharmacology Bull* 23: 120-2, 1987.
- CONNERS, C.K.; CASAT, C.D.; GUALTIERI, C.T.; WELLER, E.; READER, M.; REISS, A.; WELLER, R.A.; KHAYRALLAH, M.; ASCHER, J. - Bupropion Hydrochloride in Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1314-21, 1996.
- DAVISS, W.B.; BENTIVOGLIO, P.; RACUSIN, R.; BROWN, K.M.; BOSTIC, J.Q.; WILEY, L. - Bupropion Sustained Release in Adolescents with Comorbid Attention-deficit/Hyperactivity Disorder and Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40 (3): 307-14, 2001.
- DONG, J.; BLIER, P. - Modification of Norepinephrine and Serotonin, but not Dopamine, Neuron Firing by Sustained Bupropion Treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 155 (1): 52-7, 2001.
- GUITMAN, G.; MATTOS, P.E.L.; SABOYA, E.; GENES, M. - O uso da venlafaxina no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. *Revista de Psiquiatria Clínica* 28 (5): 243-7, 2001.
- KUPERMAN, S.; PERRY, P.J.; GAFFNEY, G.R.; LUND, B.C.; BEVER-STILLE, K.A.; ARNDT, S.; HOLMAN, T.L.; MOSER, T.J.; PAULSEN, J.S. - Bupropion SR *versus* Methylphenidate *versus* Placebo for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *Annals of Clinical Psychiatry* 13(3): 129-34, 2001.
- LEVIN, F.; EVANS, S.; MCDOWELL, D. *et al* - Bupropion Treatment for Adult ADHD and Cocaine Abuse. *College of Problems on Drug Dependence*, 1998 Annual meeting, Scottsdale, AZ, pp. 79, 1998a.
- LEVIN, F.R.; EVANS, S.M.; MCDOWELL, D.M. *et al* - Methylphenidate Treatment for Cocaine Abusers with Adult Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: a Pilot Study. *J Clin Psychiatry* 59: 300-5, 1998b.
- LEVIN, F.R.; EVANS, S.M.; MCDOWELL, D.M.; BROOKS, D.J.; NUNES, E. - Bupropion Treatment for Cocaine Abuse and Adult Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Addictive Diseases* 21(1): 1-16, 2002.
- MEYER, J.H.; GOUDING, V.S.; WILSON, A.A.; HUSSEY, D.; CHRISTENSEN, B.K.; HOULE, S. - Bupropion Occupancy of the Dopamine Transporter is Low During Clinical Treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 163(1): 102-5, 2002.
- MURPHY, K.; BARKLEY, R.A. - Prevalence of DSM IV Symptoms of ADHD in Adult Licensed Drivers: Implications for Clinical Diagnosis. *J attention Disorders* 1: 147-61, 1996.
- RIGGS, P.D.; THOMPSON, L.L.; MIKULICH, S.K. *et al* - An Open Trial of Pemoline in Drug Dependent Delinquents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1018-24, 1996.

- RIGGS, P.D.; LEON, S.L.; MIKULICH, S.K.; POTTLE, L.C. - An Open Trial of Bupropion for ADHD in Adolescents with Substance Use Disorders and Conduct Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 1271-8, 1998.
- ROHDE, L.A.; BIEDERMAN, J.; BUSNELLO, E.A.; ZIMMERMANN, H.; SCHMITZ, M.; MARTINS, S.; TRAMONTINA, S. - ADHD in a School Sample of Brazilian Adolescents: a Study of Prevalence, Comorbid Conditions, and Impairments. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 38 (6): 716-22, 1999.
- SHEKIM, W.O.; ASARNOW, R.F.; HESS, E.; ZAUCHA, K.; WHEELER, N. - A Clinical and Demographic Profile of a Sample of Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Residual State. *Compr Psychiatry* 31: 416-25, 1990.
- SIMEON, J.; FERGUSON, H.; VAN WYCK FLEET, J. - Bupropion Effects in Attention Deficit and Conduct Disorders. *Can J Psychiatry* 31: 581-5, 1986.
- SPENCER, T.; BIEDERMAN, J.; WILENS, T.; HARDING, M.; O DONELL, D.; GRIFFIN, S. - Pharmacotherapy of Attention-deficit Disorder Across the Life Cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 409-32, 1996.
- SPENCER, T.; BIEDERMAN, J.; WILENS, T.E.; FARAONE, S. - Adults with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: a Controversial Diagnosis. *J Clinical Psychiatry* 59 (suppl 7): 59-68, 1998.
- The MTA Cooperative Group - A 14-month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study Of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 56 (12): 1073-86, 1999.
- WEISS, G.; HECHTMAN, L.; MILROY, T.; PERLMAN, T. - Psychiatric Status of Hyperactives as Adults: a Controlled Prospective 15-year Follow-up of 63 Hyperactive Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 23: 211-20, 1985.
- WENDER, P.H.; REIMHERR, F.W. - Bupropion Treatment of Attention-deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *Am J Psychiatry* 147: 1018-20, 1990.
- WILENS, T.E.; BIEDERMAN, J.; SPENCER, T.J.; PRINCE, J. - Pharmacotherapy of Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: a Review. *J Clin Psychopharmacol* 15(4): 270-9, 1995.
- WILENS, T.E.; SPENCER, T.J. - The Stimulants revisited. *Child Adolesc Psychiatry Clin North Am* 9: 573-603, 2000.
- WILENS, T.E.; SPENCER, T.; BIEDERMAN, J.; GIRARD, K.; DOYLE, R.; PRINCE, J.; POLISNER, D.; SOLHKHAH, R.; COMEAU, S.; MONUTEAUX, M.C.; PAREKH, A. - A Controlled Clinical Trial of Bupropion for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *Am J Psychiatry* 158: 2, 282-8, 2001.
- WILENS, T.E.; BIEDERMAN, J.; PRINCE, J.B. *et al.* - An Open Trial of Bupropion for the Treatment of Adults with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 54: 9-16, 2003.