



Uso de Bupropiona para Tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)

Use of Bupropion to Treat Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Uso de bupropión para tratar el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

José Valdilânio Virgulino Procópio¹, Beatriz Torres Baltazar¹, Gabriel Pereira Fidelis¹, Francisco Weverton Carneiro Gomes¹, Marcus Vinicius Leite Batista Lacerda¹, Carlos Henrique França de Macêdo Gomes¹, Ana Flávia Cavalcante Menezes Moreira¹, Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa¹, Hilana Maria Braga Fernandes Abreu¹, Manuel Caetano de Brito Neto¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar na literatura evidências para uso da bupropiona no tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, utilizando artigos publicados entre 1990 e 2022, no idioma inglês, espanhol ou português com texto completo disponível. Teve como questão norteadora: Há evidências para o uso da bupropiona no tratamento de TDAH? A seleção dos descritores universais a serem empregados foi através de consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH), sendo definidos os descritores em inglês (*Bupropion, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity e Drug Therapy*), espanhol (*Bupropión, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad e Quimioterapia*) e português (*Bupropiona, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade e Tratamento Farmacológico*), realizando combinações dos termos com o operador booleano "AND". **Resultados:** 21 artigos cumpriram os critérios de inclusão/exclusão e foram utilizados no estudo. Estes apresentam dados gerais relativos à eficácia, segurança e uso da bupropiona direto ou indiretamente avaliada frente aos psicoestimulantes para tratar TDAH. **Considerações finais:** Apesar dos resultados conflitantes na literatura, a bupropiona pode ser uma alternativa de tratamento para o TDAH em indivíduos com características específicas.

Palavras-chave: Antidepressivos, Bupropiona, Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade, Farmacoterapia.

ABSTRACT

Objective: Identify evidence in the literature for the use of bupropion in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods:** Integrative literature review, including articles published between 1990 and 2022, in English, Spanish or Portuguese and with complete literature available. It was used as a guiding question: Is there evidence for the use of bupropion in the treatment of ADHD? The selection of universal descriptors to be used was done by consulting the Health Sciences Descriptors (DeCS) and the

¹ Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras - PB.

Medical Subject Headings (MeSH), being descriptors in English (Bupropion, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity and Drug Therapy), Spanish (Bupropión, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad e Quimioterapia) and Portuguese (Bupropiona, Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade e Tratamento Farmacológico) were selected, performing combinations with terms using the Boolean operator “AND”. **Results:** 21 articles met the inclusion and exclusion criteria and were used for the development of the study. They present general data regarding the efficacy, safety and use of bupropion directly or indirectly evaluated against psychostimulants to treat ADHD. **Final considerations:** Despite the conflicting results in the literature, bupropion can be an alternative treatment for ADHD in individuals with specific characteristics.

Keywords: Antidepressants, Bupropion, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, Pharmacotherapy.

RESUMEN

Objetivo: Identificar evidencia en la literatura para el uso de bupropión en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). **Métodos:** Revisión integradora de literatura, incluyendo artículos publicados entre 1990 y 2022, en inglés, español o portugués. La pregunta orientadora fue: ¿Existe evidencia para el uso de bupropión en el tratamiento del TDAH? La selección de los descriptores universales a utilizar se hizo consultando los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH), siendo los descriptores en inglés (Bupropion, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity y Drug Therapy), español (Bupropión, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad e Quimioterapia) y portugués (Bupropiona, Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade y Tratamento Farmacológico), realizando combinaciones con términos utilizando el operador booleano “AND”. **Resultados:** 21 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y fueron utilizados para el desarrollo del estudio. Presentan datos generales sobre la eficacia, seguridad y uso de bupropión evaluados directa o indirectamente frente a psicoestimulantes para tratar el TDAH. **Consideraciones finales:** A pesar de los resultados contradictorios en la literatura, el bupropión puede ser un tratamiento alternativo para el TDAH en individuos con características específicas.

Palabras clave: Antidepresivos, Bupropión, Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad, Farmacoterapia.

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) caracteriza-se por déficits em dois domínios: atenção sustentada para tarefas que não são intrinsecamente motivadoras e/ou excesso de atividade física e inquietação com fraco controle de impulsos, interferindo no funcionamento ou no desenvolvimento, devendo as manifestações do transtorno estar presentes em mais de um ambiente, como em casa e no trabalho (CÂNDIDO RCF, et al., 2021).

A desatenção manifesta-se comportamentalmente, e independente de problemas de desafio ou falta de compreensão, onde a pessoa tem dificuldade em se concentrar, manter-se focada e organizada na execução de tarefas. No que se refere a hiperatividade, esta tem como característica primordial um excesso de energia manifesta de forma inapropriada para o momento ou execução da tarefa. Por outro lado, a impulsividade significa que a pessoa tem uma incapacidade de mensuração das consequências de seus atos ou no seu autocontrole, desejo de recompensas imediatas ou a incapacidade de adiar a gratificação pelas tarefas executadas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

As estimativas de prevalência TDAH variam amplamente, de aproximadamente 1% a mais de 15%. A variabilidade reflete diferenças nas metodologias, bem como diferenças reais nas populações em estudo, sendo que nos Estados Unidos é diagnosticado em 5 a 10% das crianças em idade escolar (CABRAL MDI, et al., 2020).

Estudos de acompanhamento avaliaram crianças com TDAH em vários momentos após o diagnóstico inicial. Embora eles documentem um declínio dependente da idade nos sintomas de TDAH, ele também é um transtorno altamente persistente quando definido pela permanência do comprometimento funcional (mantido em 65% por volta dos trinta anos) ou pela manutenção de três ou menos sintomas subliminares (mantido em 71% por volta dos 20 anos). Por outro lado, muitos pacientes remitem se forem considerados os critérios diagnósticos completos (mantendo-se em apenas 15%, por volta dos 25 anos, nos pacientes previamente diagnosticados) (FARAONE SV, et al., 2015).

No TDAH é comum a existência de comorbidades psiquiátricas, sendo identificado que 50-90% dos pacientes tem pelo menos uma comorbidade; aproximadamente metade de todas as crianças com TDAH duas comorbidades, e 80-87% dos adultos com TDAH atendem aos critérios para uma condição comórbida (SEO J-C, et al., 2022).

Esse transtorno, em suas diferentes apresentações (combinado, desatento ou hiperativo-impulsivo), e os transtornos comórbidos mais comuns, mudam ao longo do tempo e por estágio de desenvolvimento. No meio da idade escolar predomina transtorno opositivo desafiador (TOD), transtornos de linguagem e transtornos de ansiedade. Transtornos de tiques, sintomas de ansiedade, transtornos do humor e transtornos por uso de substâncias tendem a ser mais observáveis no início da adolescência em comparação com a infância. Na idade adulta, destacam-se a ansiedade, transtornos de humor maiores (depressão ou transtorno bipolar) e transtornos por uso de substâncias são comumente observados (GNANAVEL S, et al., 2019).

Os medicamentos estimulantes são eficazes no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças e adultos. No entanto, alguns pacientes não respondem a este tratamento e outros pacientes sofrem de efeitos adversos. Muitas vezes também existem distúrbios comórbidos que justificam o tratamento ou há comorbidade somática que impede a prescrição de estimulantes. Como resultado, têm sido explorados tratamentos alternativos para o tratamento do TDAH, incluindo os agentes antidepressivos (VERBEECK W, et al., 2009).

No que se refere ao tratamento, embora todas as diretrizes sugiram o metilfenidato como opção inicial em crianças e adolescentes, alguns também propõem a lisdexanfetamina como uma possibilidade alternativa de início (MOSHEVA M, et al., 2020). A taxa de falha do tratamento de primeira linha em crianças com TDAH sozinho é de aproximadamente 50% e ocorre devido a melhora insuficiente nos sintomas de TDAH, efeitos colaterais intoleráveis ou ambos (FRANK E, et al., 2015). Entre outras opções descritas na literatura inclui-se bupropiona, modafinila e desipramina. No que se refere as terapias não farmacológicas, a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é uma opção para pessoas que não toleram a terapia medicamentosa ou optam por não usar medicamentos, e essa abordagem também pode ser usada em combinação com o tratamento farmacológico (CÂNDIDO RCF, et al., 2021). Consequentemente, a recomendação para o tratamento de segunda ou terceira linha é muito importante.

Adultos com TDAH geralmente passam por vários tratamentos por motivos que não estão bem documentados. As hierarquias de prescrição de medicamentos recomendados para o transtorno variam entre os diferentes comitês de diretrizes. Poucos estudos comparam diretamente medicamentos concorrentes para TDAH em adultos e fornecem poucas informações para os médicos que fazem escolhas de tratamento. As principais razões para mudanças no tratamento entre adultos com TDAH são a falta de eficácia e complicações relacionadas ao tratamento, destacando a importância de desenvolver tratamentos mais eficazes e seguros para aliviar a carga do transtorno. Ainda existem lacunas de evidências relativas ao tratamento em diferentes aspectos, a exemplo: acadêmicas, ocupacionais, funcionamento social, toxicidade cardiovascular e resultados de longo prazo, influências do subtipo de TDAH e/ou comorbidades, uso indevido/desvio de drogas (SCHEIN J, et al., 2022; ELLIOTT J, et al., 2020).

A bupropiona é amplamente utilizada como tratamento de primeira linha para depressão, como tratamento adjuvante adicional para depressão e para cessação tabágica. Mais recentemente, a combinação de bupropiona/naltrexona foi aprovada pela *Food and Drug Administration* para uso em combinação com dieta e exercícios para promover a perda de peso. A bupropiona também é frequentemente usada *off-label* para o

tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos. Devido ao seu mecanismo de ação único, a bupropiona é comumente apontada como um dos poucos antidepressivos que não causa ganho de peso apreciável ou efeitos colaterais sexuais (NAGLICH AC, et al., 2019).

Com base nas descrições anteriormente relatadas, e da relevância da temática, justifica-se a realização de estudos como este que busquem demonstrar as evidências que respaldem o uso da bupropiona no tratamento do TDAH.

MÉTODOS

A realização de uma revisão deve ser paralela às etapas que um pesquisador realiza ao realizar um estudo de pesquisa: formulação de uma(s) pergunta(s) e coleta e análise de dados. Para que uma revisão seja considerada rigorosa, um método abrangente precisa ser seguido e relatado.

Seguindo rigorosos padrões metodológicos inerentes ao método científico, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa. Neste tipo de abordagem são cumpridas cinco etapas: (1) etapa de formulação do problema, na qual o objetivo amplo e a(s) questão(ões) de revisão são claramente definidos; (2) etapa de busca bibliográfica, que utiliza uma estratégia de busca abrangente e replicável para coletar dados; (3) etapa de avaliação dos dados, na qual se avalia a qualidade metodológica e a relevância da literatura selecionada; (4) etapa de análise de dados, que inclui abstração, comparação e síntese de dados; e (5) etapa de apresentação, na qual se faz a interpretação dos achados e implicações para a pesquisa (TORONTO CE e REMINGTON R, 2020).

Definida a temática da presente pesquisa, pautou-se o seu seguimento no sentido de responder à questão norteadora: Há evidências para o uso da bupropiona no tratamento de TDAH?

Como critérios de inclusão foram utilizados: artigos publicados na íntegra no período de 01/01/1990 a 31/12/2022; disponíveis eletronicamente, em inglês, espanhol ou português; realizados com seres humanos e que abordassem a temática selecionada. Foram excluídos: editoriais; cartas ao editor; dissertações; teses; livros; relatos de experiência; estudos que não abordassem bupropiona entre os fármacos utilizados e os duplicados foram considerados apenas uma vez.

Seguiu-se com a seleção dos descritores universais a serem empregados através de consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH) da *National Library of Medicine*, sendo selecionados os descritores em inglês (*Bupropion*, *Attention Deficit Disorder with Hyperactivity* e *Drug Therapy*), espanhol (*Bupropión*, *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad* e *Quimioterapia*) e português (*Bupropiona*, *Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade* e *Tratamento Farmacológico*). Estes combinados resultaram na seguinte estratégia de busca: em inglês “((*Bupropion*) AND (*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*)) AND (*Drug Therapy*)”, em espanhol “((*Bupropión*) AND (*Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad*)) AND (*Quimioterapia*)” e em português “((*Bupropiona*) AND (*Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade*)) AND (*Tratamento Farmacológico*)”. Foi utilizado como fonte de busca dos dados eletrônicos o *PubMed Central*® (PMC), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Após a busca inicial com os descritores, nas diferentes línguas, foram encontradas 200 publicações no PubMed, 1 no SciELO e 160 na BVS. Na segunda etapa, usando os filtros com os critérios de inclusão e exclusão, o quantitativo foi reduzido a 45 artigos no PubMed, 1 no SciELO e 30 na BVS. Foi verificado duplicidade de 20 artigos, de modo que após sua exclusão restaram 56 para serem lidos integralmente. Destes foram identificados 21 para elaboração do quadro sintético contendo as informações relevantes e encontradas a partir da análise dos artigos elegíveis.

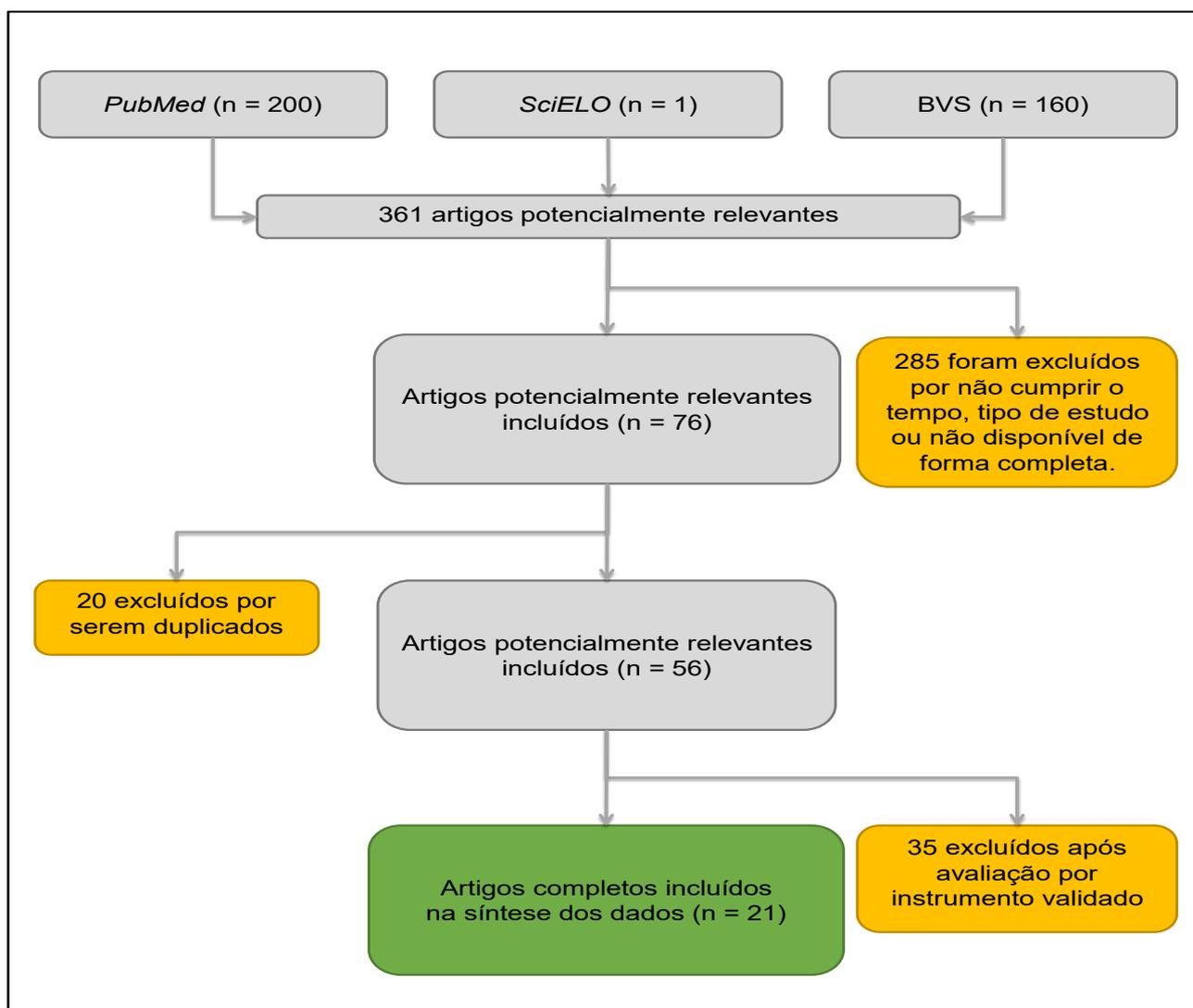
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dissertou-se sobre os resultados dos estudos, realizados entre 1990 e 2022, referentes ao uso da bupropiona para tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. Ele é um dos transtornos mentais de neurodesenvolvimento mais comuns na infância, seja isolado ou associado a outros transtornos psiquiátricos, e continua até a idade adulta necessitando muitas vezes de tratamento adequado para melhorar a qualidade de vida e inserção social dos indivíduos.

Dos 56 artigos selecionados para leitura completa, 21 (37,5% deles) foram utilizados para o desenvolvimento do estudo. Os demais artigos não foram incluídos porque não tratavam do uso da bupropiona entre os medicamentos, ou o uso feito era para outra finalidade que não o TDAH.

A seguir, na **Figura 1**, está esquematizado em um fluxograma o processo seguido para a seleção dos artigos que foram incluídos no estudo.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para realização da revisão integrativa



Fonte: Procópio JVV, et al., 2023.

No **Quadro 1**, são sintetizados os resultados relativos à temática e encontrados nos artigos que cumpriram todos os critérios pré-estabelecidos na metodologia para inclusão na revisão integrativa. Na síntese dos estudos foram consideradas as seguintes informações: autor, ano da publicação, periódico, tipo de estudo e síntese dos resultados da pesquisa.

Quadro 1 - Síntese dos artigos utilizados, no que diz respeito a: autor, periódico, ano de publicação, tipo de estudo e síntese dos resultados da pesquisa

N	Autor/Periódico/Ano	Tipo de estudo / Resultados
1	Barrickman LL, et al., <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> , 1995.	Estudo cruzado duplo-cego, com objetivo principal de comparar a eficácia da bupropiona com a do metilfenidato no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes (7 a 17anos). O metilfenidato foi titulado para a dose efetiva máxima de 0,4 a 1,3 mg/kg/dia (média de 0,7 mg/kg por dia) e a bupropiona foi titulada para uma dose efetiva variando de 1,4 a 5,7 mg/kg/dia (média de 3,3 mg/kg por dia). Frente ao placebo, tanto o metilfenidato quanto a bupropiona produziram uma melhora significativamente maior ($p < 0,001$) e equivalente na <i>Iowa-Conners Teacher's Rating Scale</i> de acordo com os pais e professores dos sujeitos. O mesmo padrão de melhora também foi observado na Escala de Impressão Clínica Global, Teste de Correspondência de Figuras Familiares de Kagan, Teste de Desempenho Contínuo, Inventário de Depressão Infantil, Escala de Ansiedade Manifesto Infantil e Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey. Neste estudo cruzado, duplo-cego, a bupropiona e o metilfenidato foram eficazes e não diferiram em sua eficácia geral como tratamentos para o TDAH.
2	Cândido RCF, et al., <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2021.	Revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar a eficácia bem como os efeitos colaterais do uso do metilfenidato de liberação imediata (IR) no tratamento do TDAH em paciente adultos, bem como comparar com outras farmacoterapias: bupropiona, lítio e pycogenol. Em uma busca extensa iniciada em 2020 em várias bases de dados, como Central, Medline e Embase, e com critérios de seleção predeterminados, os autores não encontraram evidências concretas do uso do metilfenidato IR, em comparação com placebo ou lítio sejam capazes de minimizar os sintomas do TDAH em adultos. Além disso, àqueles tratados com metilfenidato IR tiveram maiores relatos de sintomas gastrointestinais em comparação ao placebo, sendo assim alertado considerar o uso de metilfenidato IR dada sua eficácia limitada e seus efeitos colaterais. Embora não seja o padrão no tratamento do TDAH, estudos com uso da bupropiona mostraram melhora relativa nesse quadro clínico.
3	Conners CK, et al., <i>Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry</i> , 1996.	Estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, cujo objetivo foi determinar a segurança e eficácia da bupropiona no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Um grupo pediátrico (6 a 12 anos) foi submetido de forma randomizada a terapia com 3 a 6 mg/kg/dia fracionado de 12 em 12 horas de bupropiona ($n = 72$) ou placebo ($n = 37$). Os voluntários foram avaliados através de questionários como a Escalas de Impressões Globais Clínicas de Gravidade e Melhoria, a Tarefa de Memória de Curto Prazo de Sternberg e o Teste de Desempenho Contínuo, já observando melhora em problemas de conduta e hiperatividade no 3º dia, e comportamental para impulsividade e inquietação no 28º dia. Apesar disso, a diferença entra bupropiona e placebo através da avaliação dos questionários foi ligeiramente menor que o tratamento padrão com psicoestimulantes no TDAH. A bupropiona foi bem tolerada na maioria das crianças do estudo, embora relatado alguns casos de erupção cutânea e urticária em alguns voluntários. Para os autores, a bupropiona pode ser uma medicação disponível para o tratamento do TDAH, e levanta a ideia de intensificar estudos comparativos da bupropiona com o metilfenidato.
4	Daviss WB, et al., <i>Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry</i> , 2001.	Trata-se de um estudo clínico aberto no qual buscou-se avaliar a eficácia e a tolerabilidade da bupropiona de liberação sustentada (SR) em um grupo de adolescentes com TDAH e sintomas depressivos. 24 adolescentes entre 11 e 16 diagnosticados com TDAH e transtorno depressivo maior ou transtorno distímico foram submetidos a 2 semanas de placebo seguido de terapia com bupropiona SR em doses tituladas e flexíveis até 3mg/kg durante 8 semanas. Com resultados positivos no tratamento tanto do quadro depressivo quanto do TDAH, os autores do estudo relatam a bupropiona SR foi eficaz e bem tolerada em adolescente com o quadro clínico abordado, sugerindo futuros estudos randomizados e controlados por placebo para melhor qualidade das evidências reportadas.
5	Elliott J, et al., <i>Plos One</i> , 2020.	Esta revisão sistemática busca trazer atualizações sobre farmacoterapias disponíveis para o TDAH em adultos, e assim avaliar os benefícios e malefícios de cada tratamento. Buscou-se na literatura produções envolvendo ensaios clínicos randomizados para tratamento do TDAH em adultos, avaliando os desfechos do tratamento. Os artigos foram selecionados e avaliados o risco de viés através da ferramenta <i>Risk of Bias da Cochrane</i> , e a evidência pela estrutura GRADE. Foram relatados 81 estudos com dados relevantes incluindo terapias com metilfenidato, atomoxetina, dexamfetamina, lisdexanfetamina, guanfacina, bupropiona, sais mistos de anfetamina e modafinil. Houve poucas diferenças entre os medicamentos individuais, embora a atomoxetina tenha sido associada à melhora da resposta clínica e da qualidade de vida relatada pelo paciente em comparação com o placebo. Embora não tenha sido observada diferença significativa entre as terapias quanto a efeitos adversos, o grupo que receber qualquer uma dessas terapias

N	Autor/Periódico/Ano	Tipo de estudo / Resultados
		farmacológicas teve maior desistência de tratamento devido aos efeitos adversos que o placebo. Devido a pouca diferença entre os tratamentos e entre o placebo, o grupo sustenta a necessidade de estudos futuros avaliando as terapias a longo prazo para melhor compreensão da farmacoterapia.
6	Faraone SV e Glatt SJ, <i>The Journal Of Clinical Psychiatry</i> , 2009.	Revisão sistemática com objetivos de estimar o efeito dos medicamentos usados para tratar o TDAH em adultos, determinar se as diferenças nos desenhos dos estudos confundem as comparações da eficácia dos medicamentos, quantificar a evidência de diferenças no tamanho do efeito entre os medicamentos e ver se as características do desenho do estudo influenciam as estimativas de eficácia. Para confecção deste estudo utilizou-se as bases de dados: PubMed, Ovid, ERIC, CINAHL, MEDLINE, PREMEDLINE, banco de dados Cochrane, e-psyche e Social Sciences Abstracts, as apresentações das reuniões da Associação Psiquiátrica Americana e da Academia Americana de Psiquiatria Infantil e Adolescente foram revisadas. Foram reportados 19 estudos, em que ao todo foram avaliadas 13 medicações estimulantes e não-estimulantes, mostrando-se alguns dos mesmo eficazes, porém os autores observaram que fármacos, como o metilfenidato, foram eficazes apenas em terapias de curta duração.
7	Hamed M, et al., <i>Acta Medica Iranica</i> , 2014.	Estudo randomizado, duplo-cego com o objetivo de testar a bupropiona como alternativa terapêutica para tratamento da manifestação adulta do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Quarenta e dois pacientes com diagnóstico de TDAH, foram randomizados para receber 150 mg/dia de bupropiona ou placebo por 6 semanas. Cada paciente preencheu a versão <i>Conners' Adult ADHD Rating Scales-Self-Report-Screening (CAARS)</i> pré-tratamento e nas semanas 3 e 6 do estudo. Houve diminuição na pontuação média dos dois grupos que receberam bupropiona ou placebo diminuiu ao longo das 6 semanas. Houve uma diferença significativa entre os dois grupos no escore CAARS após 6 semanas, mostrando que a bupropiona foi mais eficaz que o placebo no tratamento de adultos com TDAH. Os pesquisadores concluem que a bupropiona pode ser um medicamento alternativo para o tratamento de Adultos com TDAH.
8	Jafarinia M, et al., <i>Human Psychopharmacology : Clinical and Experimental</i> , 2012.	Estudo duplo cego randomizado para comparar a segurança e eficácia da bupropiona com metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH. De 44 pacientes que iniciaram, 38 completaram o estudo. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos nas pontuações de pais e professores TDAH-RS-IV. Na semana 6, 90% em cada grupo obtiveram resposta na escala <i>Parent</i> . Com o <i>Teacher ADHD-RS-IV</i> usado, 40% dos pacientes no grupo bupropiona e 60% no grupo metilfenidato obtiveram resposta na semana 6. A cefaleia foi observada com mais frequência no grupo metilfenidato. Frequência de outros efeitos colaterais não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Os autores concluíram que o estudo forneceu evidências perfil de segurança e eficácia comparável da bupropiona ao do metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH, podendo ser uma alternativa ao metilfenidato no tratamento de crianças com TDAH.
9	Kuperman S, et al., <i>Annals of Clinical Psychiatry</i> , 2001.	Estudo randomizado, duplo-cego e paralelo, cujo objetivo foi comparar diretamente a eficácia do metilfenidato, bupropiona SR e placebo no tratamento de adultos com diagnóstico de TDAH durante um período de 2 meses. 30 indivíduos com TDAH (18 a 60 anos) foram randomizados para bupropiona, metilfenidato ou placebo por 7 semanas. As taxas de resposta com base nas classificações de melhora da impressão clínica global em pacientes que receberam bupropiona, metilfenidato e placebo foram de 64, 50 e 27%, respectivamente. A diferença nas taxas de resposta entre o tratamento ativo e placebo não foi estatisticamente significativa ($p = 0,14$). Testes neuropsicológicos demonstraram tendências favoráveis ao tratamento medicamentoso em medidas de memória imediata e fluência verbal. Embora o estudo mostre que a bupropiona SR possa ser uma alternativa clínica viável para adultos com TDAH, são necessárias mais investigações.
10	Levin FR, et al., <i>Journal Of Addictive Diseases</i> , 2002.	Ensaio Clínico Aberto para avaliar a segurança e a tolerabilidade da bupropiona e compará-la ao metilfenidato em um grupo em tratamento para abuso de cocaína e diagnosticados com TDAH. Há poucos estudos avaliando a eficácia de tratamentos farmacológicos para TDAH entre usuários de drogas que procuram tratamento. Nesta publicação, 11 pacientes adultos diagnosticados com TDAH e dependência de cocaína foram inseridos em um estudo de 12 semanas com doses diárias divididas de bupropiona associadas a terapia de prevenção de recaídas individualizadas. Esse estudo foi comparado a uma publicação anterior na qual utilizou-se metilfenidato também em grupo dependente de cocaína com TDAH (Levin et al., 1998). O estudo mostrou redução no desejo pelo consumo da substância quando em uso da bupropiona, sem diferença significativa ao comparar o estudo anterior com o metilfenidato. Os autores sugerem que a bupropiona pode ser tão eficaz quanto o metilfenidato de liberação sustentada, quando combinada com a terapia de prevenção de recaídas, para usuários de cocaína com TDAH adulto. No entanto, é necessário um estudo futuro comparando diretamente essas substâncias em um estudo duplo-cego controlado por placebo.

N	Autor/Periódico/Ano	Tipo de estudo / Resultados
11	Maneeton N., et al., <i>Psychiatry And Clinical Neurosciences</i> , 2011.	Revisão sistemática para avaliar a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade da bupropiona em comparação ao placebo dentro do espectro dos transtornos de déficit de atenção e hiperatividade. Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos na meta-análise, utilizou-se as bases de dados: MEDLINE, EMBASE, CINHL, PsycINFO e Cochrane Controlled Trials Register. O trabalho registrou um total de 349 participantes, sendo 175 tratados com bupropiona, em cinco estudos randomizados e controlados publicados que foram incluídos, bupropiona de liberação prolongada ou sustentada foi o tratamento experimental em todos os estudos. As evidências registradas sustentam que a bupropiona foi superior ao placebo no tratamento do TDAH, entretanto sua aceitabilidade e tolerabilidade não foram significativamente maiores do que as do placebo.
12	Nazarova VA, et al., <i>Frontiers In Pharmacology</i> , 2022.	Revisão analítica que fornece uma visão geral quantitativa dos métodos farmacológicos e não farmacológicos existentes para tratamentos de TDAH investigados em ensaios clínicos de 1999 a 2021. Encontra-se 695 ensaios intervencionistas, nos quais a grande maioria (cerca de 80%) abordaram tratamentos não-farmacológicos, os demais tratam de farmacoterapia no TDAH sendo as principais medicações àquelas que atuam estimulando o sistema nervoso central como metilfenidato, lisdexanfetamina e anfetamina, encontraram também inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina (atomoxetina, viloxazina), agonistas dos receptores alfa2 adrenérgicos (guanfacina, clonidina), antidepressivos (bupropiona, vortioxetina) e antipsicóticos atípicos (quetiapina, aripiprazol). O estudo destaca os antidepressivos, como a bupropiona, o qual podem ser prescritos para tratar o TDAH em pacientes que não responderam ou mostraram intolerância aos estimulantes, visto que os antidepressivos têm um mecanismo de ação semelhante e atuam nos mesmos alvos (por exemplo, transportador de noradrenalina dependente de sódio, transportador de dopamina dependente de sódio) como psicoestimulantes. No entanto, o FDA não aprovou especificamente esses medicamentos para isso.
13	Ng QX, <i>Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology</i> , 2017.	Uma meta-análise de rede com objetivo de comparar eficácia e segurança de medicamentos para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes. Todos os ensaios abertos, controlados e randomizados disponíveis demonstraram a eficácia da bupropiona na melhora dos sintomas de TDAH. Os três ensaios comparativos descobriram que a bupropiona tinha eficácia comparável ao metilfenidato ($p > 0,05$). No entanto, um grande estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo de bupropiona encontrou tamanhos de efeito menores para bupropiona, como quantificado usando classificações de professores e pais de sintomas de TDAH, do que o metilfenidato. Em termos de tolerabilidade, um estudo comparativo descobriu que a cefaleia foi observada com mais frequência no grupo tratado com metilfenidato do que no grupo tratado com bupropiona, enquanto a frequência de outros efeitos colaterais não diferiu significativamente. Os autores alertam que os achados no estudo devem ser interpretados com cautela devido ao banco de dados muito limitado. Os autores concluem que a bupropiona deve ser considerada para o manejo farmacológico do TDAH na infância e adolescência, mas são necessários mais estudos controlados randomizados com amostras maiores. Há também algumas evidências de seus benefícios em crianças com TDAH comorbido com transtorno de conduta, uso de substâncias ou transtornos depressivos.
14	Padilha SCOS, et al., <i>European Child & Adolescent Psychiatry</i> , 2018.	Revisão sistemática com meta-análise de rede, incluindo ensaios duplo-cegos comparando drogas alopáticas ativas, cujo objetivo deste foi reunir evidências sobre a eficácia e segurança dos tratamentos disponíveis para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes (0-18 anos). Os resultados de eficácia e segurança da atomoxetina (ATX), bupropiona, buspirona (BSP), dexanfetamina, edivoxetina (EDX), guanfacina (GXR), lisdexanfetamina (LDX), metilfenidato (MPH), sais mistos de anfetamina, modafinil, pindolol (PDL), reboxetina (RBX), selegilina e venlafaxina foram analisados usando o software ADDIS v.1.16.5. Para os resultados de segurança, de acordo com as classificações de medicamentos, o LDX foi mais propenso a causar distúrbios do sono (39%), bem como perda de apetite (65%) e problemas de comportamento, como irritabilidade (60%). BSP (71%) e EDX (44%) causaram menor diminuição do apetite. Para efeitos comportamentais, PDL foi considerado mais seguro (50%). BUP foi mais provável de causar qualquer evento adverso (54%), enquanto RBX (89%) seguido de EDX (39%) foram considerados opções mais seguras para este resultado. ATX apresentou chance significativamente maior de causar problemas de sono em comparação com BSP e BUP é menos seguro que BSP para esse desfecho. Para o desfecho incidência de "qualquer evento adverso", os medicamentos ATX, BUP, LDX e GXR foram estatisticamente menos seguros que RBX, considerada a alternativa mais segura.
15	Peterson K, et al., <i>Psychopharmacology</i> , 2007.	Revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta para avaliar os benefícios e malefícios comparativos de medicamentos para tratar TDAH. Vinte e dois ensaios controlados por placebo foram incluídos ($n = 2.203$). O benefício relativo da resposta clínica para estimulantes de ação mais curta, principalmente metilfenidato de liberação imediata, foi 2,24 vezes maior do que para pacientes tomando formas de bupropiona de ação mais prolongada (IC 95% 1,23, 4,08). O metilfenidato de liberação imediata também é a única droga que demonstrou reduzir os sintomas de TDAH em adultos com

N	Autor/Periódico/Ano	Tipo de estudo / Resultados
		transtornos de abuso de substâncias. Nem os não estimulantes nem os estimulantes de ação mais longa reduziram os efeitos adversos em comparação com os estimulantes de ação mais curta. Os autores concluíram que melhor evidência dava suporte para o uso de metilfenidato de liberação imediata como tratamento de primeira linha para a maioria dos adultos com TDAH.
16	Riggs PD, et al., <i>Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry</i> , 1998.	Um estudo clínico aberto, onde avaliou o uso da bupropiona para tratar adolescentes com transtorno de conduta (DC) e transtornos por uso de substâncias (SUD) associado ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) comórbido. Foram utilizados 13 adolescentes não deprimidos, todos com diagnóstico de TDAH, DC e SUD. As doses dos pacientes foram tituladas para uma dose diária fixa máxima de 300 mg de bupropiona. Houve declínio de 13% na pontuação média do índice de hiperatividade de Connors indo de 75,5 para 65,4 ($p < 0,01$), declínio de 10% na pontuação média na escala de atenção e devaneio indo de 59,5 para 53,6 ($p < 0,02$), e declínio de 39% na média da escala de impressões clínicas globais que foi de 4,9 para 3,0 ($p < 0,002$). Assim, os dados sugerem que a bupropiona pode ser um tratamento útil para o TDAH em adolescentes com DC e SUD.
17	Segenreich D e Mattos P, <i>Archives Of Clinical Psychiatry</i> , 2004.	Trata-se de uma revisão sistemática, que descreve ser a bupropiona, entre os fármacos não estimulantes um que em diferentes faixas etárias, incluindo desde crianças até adultos, mostra-se eficaz (apesar do tamanho do efeito parecer ser menos que dos estimulantes) e com perfil de segurança satisfatório, podendo ser utilizado alternativamente aos estimulantes no tratamento de TDAH. Para reduzir a incidência de episódios convulsivos recomenda-se doses máximas de 400 mg/dia, visto que sua ocorrência parece ser correlacionada a valores mais altos.
18	Verbeeck W, et al., <i>Advances In Therapy</i> , 2009.	Revisão sistemática com meta-análise para avaliar evidências do efeito dos antidepressivos para o TDAH em pacientes adultos. Cinco estudos diziam respeito à bupropiona e a meta-análise indica um efeito benéfico da bupropiona em comparação com o placebo, conforme medido com a <i>Clinical Global Improvement Scale</i> (razão de chances 2,42 [IC 95% 1,09 a 5,36]). Vários estudos sofrem de deficiências clínicas e metodológicas, como exclusão de pacientes com comorbidades, curta duração do tratamento ou falta de informações sobre o procedimento de randomização. Assim, concluiu-se no estudo que embora haja necessidade de intervenções alternativas para o tratamento do TDAH, como com agentes antidepressivos, a base de evidências não é grande. Apenas o tratamento com bupropiona parece ter um tamanho de efeito de médio alcance, mas isso é menor que o de medicamentos estimulantes.
19	Wilens T, et al., <i>Biological Psychiatry</i> , 2003.	Estudo aberto, prospectivo, onde foi estudado a tolerabilidade e eficácia da bupropiona de liberação sustentada (SR), até 200 mg b.i.d. durante 6 semanas, em adultos com TDAH mais transtorno bipolar (TPB). Dos 36 pacientes inscritos, 30 completaram o protocolo. No ponto final em comparação com a linha de base, o tratamento com bupropiona SR resultou em reduções significativas na lista de verificação de sintomas de TDAH (55%, z 5,63, p 0,001) e gravidade CGI de TDAH (40%, z 6,285, p 0,001). A bupropiona também foi associada a reduções nas classificações de mania e depressão. Os resultados sugerem que a bupropiona de liberação sustentada pode ser eficaz no tratamento de TDAH no contexto de um diagnóstico de TPB ao longo da vida, sem ativação significativa da mania.
20	Wilens TE, et al., <i>American Journal Of Psychiatry</i> , 2001.	Relata os resultados de uma investigação duplo cego controlada por placebo, para determinar a eficácia anti-TDAH da bupropiona em pacientes adultos. O tratamento com bupropiona foi associado à redução média de sintomas em 42% versus 24% do placebo na semana 6. Usando <i>cutoff</i> de 30% ou melhor para denotar resposta, 76% dos indivíduos que receberam bupropiona melhoraram, em comparação com 37% dos indivíduos que receberam placebo. Usando pontuações da escala <i>Clinical Global Impression</i> , 52% dos indivíduos que receberam bupropiona relataram ser "bastante melhorado" ou "muito melhorado", em comparação com 11% dos indivíduos que receberam placebo. Esses resultados indicam um efeito clínico e estatisticamente significativo da bupropiona na melhora do TDAH em adultos. Os resultados sugerem um papel terapêutico para a bupropiona no arsenal de agentes para TDAH em adultos.
21	Wender PH e Reimherr FW, <i>American Journal of Psychiatry</i> , 1990.	Estudo clínico aberto, utilizando 19 pacientes com TDAH, para uso de bupropiona de 150-450 mg/dia e média±DP de 359±118 mg/dia. O escore médio dos sete itens da Escala de Sintomas de Transtorno de Déficit de Atenção Direcionado pré-tratamento dos pacientes foi de 14,8±2,4 (moderado); após 6-8 semanas de tratamento com bupropiona, sua pontuação média foi de 3,9±2,5 (ausente ou leve), sendo a diferença de escores pré e pós-tratamento significativa ($t=4,6$, $df=18$, $p < 0,001$). Dos 14 pacientes que responderam à bupropiona, oito tiveram pontuação 3 (resposta marcada) e seis tiveram pontuação 2 (resposta moderada) no CGI após o tratamento. Dez dos pacientes optaram por continuar com bupropiona, quatro não.

Fonte: Procópio JVV, et al., 2023.

Já é bem estabelecido na literatura que as drogas psicoestimulantes como metilfenidato e anfetaminas (em especial a lisdexanfetamina) são considerados farmacoterapia de primeira linha para tratamento do TDAH, porém há de se considerar que outros fatores importantes, incluindo efeitos adversos, toxicidade, preferência pessoal, presença de comorbidades psiquiátricas ou comorbidades somáticas e custo devem ser levados em consideração nas decisões terapêuticas. Assim é importante e justificável a busca de estabelecer terapias alternativas aquelas, visto que pode não ser possível a utilização das de primeira linha, ou pode haver falha delas, como descrito por Ng QX (2017) e Frank E, et al. (2015) que relatam taxas de falha do tratamento isolado de primeira linha em crianças com TDAH, sendo de aproximadamente 20 a 50%, devido a melhora insuficiente nos sintomas de TDAH, efeitos colaterais intoleráveis ou ambos. Os estimulantes também podem piorar as comorbidades do sono, humor e transtornos de ansiedade, e estão associados a problemas de uso indevido.

Neste sentido, conforme Maneeton N. et al. (2011) e Verbeeck W, et al. (2009), grupos de fármacos alternativos também são descritos na literatura para uso no TDAH, a exemplo dos antidepressivos, e entre eles a bupropiona. Esta, segundo Stahl SM, et al. (2004), apresenta um mecanismo diferenciado de atuação por inibição dupla da recaptção de norepinefrina e dopamina, sendo desprovida de efeitos serotoninérgicos clinicamente significativos ou efeitos diretos nos receptores pós-sinápticos. A inibição dupla da recaptção de norepinefrina e dopamina está associada a um perfil clínico único. A bupropiona tem demonstrado eficácia comparável à de outros antidepressivos. No entanto, como a bupropiona é um inibidor seletivo da recaptção de norepinefrina e dopamina sem atividade serotoninérgica, os efeitos colaterais comuns associados aos antidepressivos, como disfunção sexual, ganho de peso e sedação, não estão associados à terapia com bupropiona.

A bupropiona, embora não seja considerado tratamento de primeira linha no TDAH, tem seu uso bastante popularizado em outros transtornos na psiquiatria. Há alguns estudos que apresentaram a Bupropiona como um agente capaz de reduzir sintomas do TDAH em adultos em comparação a formas do metilfenidato, lítio e placebo, destacando sua melhor tolerabilidade e menor dano colateral em comparação ao tratamento convencional. Devido aos efeitos colaterais causados pelo uso do metilfenidato, algumas comparações entre as drogas foram limitadas, porém a bupropiona deve ser mais bem explorada e considerada no TDAH visto estudos clínico e menor efeito colateral (CÂNDIDO RCF, et al., 2021; NG QX, 2017).

Em relação aos estudos utilizados e que testaram efetividade da bupropiona frente a placebo e em comparação direta com o metilfenidato existem controvérsias, mas de modo geral ela apresenta-se efetiva em comparação com o placebo e comparativamente equivalente ou um pouco inferior ao psicoestimulante. Tais considerações são sustentadas frente a estudos duplo cego, controlado por placebo, incluindo desde crianças e adolescentes até adultos, como os os resultados mostrados por: Hamed M, et al. (2014) mostraram que a bupropiona foi mais eficaz que o placebo no tratamento de adultos com o transtorno; Jafarinia M, et al. (2012) que não encontraram diferença significativa entre o grupo em uso de bupropiona e o do metilfenidato na escala de pontuação de pais e professores TDAH-RS-IV, concluindo assim que o estudo forneceu evidências do perfil de segurança e eficácia comparável da bupropiona.

Kuperman S, et al. (2001) onde com base nas classificações de melhora da impressão clínica global dos pacientes descrevem a diferença nas taxas de resposta entre o tratamento ativo, com bupropiona ou metilfenidato, não ter diferido significativamente do placebo, mas nos testes neuropsicológicos foi demonstrado tendências favoráveis ao tratamento medicamentoso em medidas de memória imediata e fluência verbal com os ativos; Wilens TE, et al., (2001) que verificaram efeito clínico e estatisticamente significativo da bupropiona na melhora do TDAH em adultos; Conners CK, et al. (1996), onde a bupropiona foi efetiva frente ao placebo, apesar de ligeiramente inferior ao tratamento padrão com psicoestimulantes; Barrickman LL, et al., (1995) que demonstrou a bupropiona e o metilfenidato como eficazes e não diferiram como tratamentos para o TDAH.

Sabe-se que o TDAH comórbido pode contribuir para transtorno de uso de substâncias mais graves, transtorno de conduta e transtornos do humor. Uma vantagem do uso da bupropiona é que por também ter efeito comprovado em outras condições temos a possibilidade de utilizarmos uma única substância com

finalidade dupla. Esse é o caso de pacientes que além do TDAH apresentam comorbidades psiquiátricas, pois em vários estudos analisados houve melhora de ambas condições como foi demonstrado nos estudos realizado por Ng QX, (2017) que apresentavam comorbidades como transtorno de conduta, uso de substâncias ou transtornos depressivos; Wilens T, et al. (2003) que também tinha transtorno bipolar associado; Levin FR, et al. (2002), que demonstrou ter havido redução significativa nas recaídas, para usuários de cocaína com TDAH adulto; Daviss WB, et al. (2001), demonstrou que adolescentes diagnosticados tanto com TDAH quanto transtorno depressivo maior ou distímico se beneficiaram de melhora nos dois transtornos; Riggs PD, et al. (1998) onde os adolescentes também apresentavam, transtornos por uso de substâncias e/ou transtorno de conduta.

Outro fator a considerar é a questão da adesão a farmacoterapia, pois conforme descrito por Laranjeira C, et al., (2023), é importante considerar que embora as doenças mentais e não transmissíveis excedam 65% da carga global de doenças em 2020, aproximadamente 50% a 60% dos pacientes não aderem ao medicamento prescrito, especialmente aqueles que sofrem de doenças crônicas. No caso específico do TDAH a adesão à farmacoterapia pelos pacientes pediátricos, adolescentes e adultos jovens, é baixa (aproximadamente 64%), sendo a mesma associada a múltiplos fatores, incluindo cuidador/família, fatores da criança/adolescente, fatores relacionados à medicação e fatores de assistência/sistema de saúde (BARNARD-BRAK L, et al., 2023; KAMIMURA-NISHIMURA KI, et al., 2019).

Assim, o uso de uma substância única capaz de controlar diferentes condições clínicas, com meia vida de eliminação mais longa e custo mais baixo, como é o caso da bupropiona frente ao metilfenidato, tem implicações diretas na diminuição da complexidade e adesão a terapia, visto que maior número de diferentes medicações, número de doses no esquema, o número de doses por dia, o número de unidades de dosagem por dose, o número total de doses por dia, a relação da dose com a alimentação e o custo elevado dificultam a adesão.

No que se refere aos efeitos colaterais existe divergência na literatura, porém conforme descritos nos estudos revisados o perfil de eventos adversos para a bupropiona é satisfatório, sendo destacado a temática, por exemplo, no estudo realizado por Nazarova VA, et al. (2022) há relato de que os antidepressivos, incluindo a bupropiona, poderiam ser uma alternativa para tratar o TDAH em pacientes que não responderam ou mostraram intolerância aos estimulantes; Cândido RCF, et al. (2021) descreve menos sintomas gastrointestinais para a bupropiona que para a forma de liberação imediata do metilfenidato; Elliott J, et al. (2020) não observou diferença significativa entre várias terapias psicoestimulantes e não psicoestimulantes no que se refere a efeitos adversos, e todas elas teve maior desistência de tratamento devido aos efeitos adversos que o placebo; Padilha SCOS, et al. (2018) relata que a atomoxetine apresentou chance significativamente maior de causar problemas de sono em comparação com bupropiona e bupropiona; conforme Jafarina M, et al. (2012) a frequência de efeitos colaterais não diferiu significativamente do metilfenidato, exceto pela cefaleia que foi mais frequência no grupo deste; Peterson K, Mcdonagh MS e Fu R (2007), em contrapartida traz descrição de que os não estimulantes nem os estimulantes de ação mais longa reduziram os efeitos adversos em comparação com os estimulantes de ação mais curta; a possibilidade de convulsões foi relatada, mas com doses elevadas superiores a 400 mg/dia (SEGENREICH D e MATTOS P, 2004); Wender PH e Reimherr FW (1990), relata que cinco de 19 pacientes não toleraram as doses mais baixas utilizadas da bupropiona (150 mg/dia), porém os demais conseguiram com doses de até 450 mg com benefícios significativos no tratamento de TDAH sem relatos de efeitos colaterais graves.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos estudos utilizados, muito embora haja resultados conflitantes, e limitações metodológicas, a exemplo de grupos pequenos nos estudos, podemos concluir que é possível considerar o uso da bupropiona para o tratamento de TDAH. Mesmo não sendo um fármaco de primeira linha ela pode ser uma boa opção em condições específicas, pois além de atuar no controle do TDAH pode ajudar no controle de comorbidades psiquiátricas (a exemplo da depressão, transtorno bipolar, transtorno de conduta, transtornos por uso de substâncias), ser opção quando comorbidades somáticas impedem o uso dos

psicoestimulantes mas permitem o uso da bupropiona, bem como quando não há o controle adequado com os psicoestimulantes ou o perfil de efeitos colaterais daqueles faz com que haja o abandono do tratamento. Assim, uma melhor identificação de moderadores e preditores do resultado do tratamento pode ser fundamental para a adaptação de tratamentos para o TDAH e provavelmente constitui uma das agendas de pesquisa mais importantes no campo. Ao identificar indivíduos com maior probabilidade de ter uma resposta melhor ou pior a um medicamento específico ou de apresentar um perfil de efeito colateral específico, estaremos mais bem equipados para fornecer atendimento personalizado e baseado em evidências para nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. BARNARD-BRAK L, et al. Medication Non-Adherence and Tolerance Breaks Among Adolescents and Young Adults With ADHD. *Journal Of Attention Disorders*, 2023; 00(0): e108705472311675.
3. BARRICKMAN LL, et al. Bupropion versus Methylphenidate in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, 1995; 34(5): 649-657.
4. CABRAL MDI, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Translational Pediatrics*, 2020; 9(1): 104-113.
5. CÂNDIDO RCF, et al. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021; 2021(1): 1-86.
6. CONNERS CK, et al. Bupropion Hydrochloride in Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, 1996; 35(10): 1314-1321.
7. DAVISS WB, et al. Bupropion Sustained Release in Adolescents With Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Depression. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, 2001; 40(3): 307-314.
8. ELLIOTT J, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Plos One*, 2020; 15(10): 0240584-0240584.
9. FARAONE SV, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015; 1(1): 1-23.
10. FARAONE SV e GLATT SJ. A Comparison of the Efficacy of Medications for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using Meta-Analysis of Effect Sizes. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 2009; 71(06): 754-763.
11. FRANK E, et al. Examining Why Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Lack Adherence to Medication Over the Long-Term. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 2015; 76(11): 1459-1468.
12. GNANAVEL S, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: a review of literature. *World Journal Of Clinical Cases*, 2019; 7(17): 2420-2426.
13. JAFARINIA M, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2012; 27(4): 411-418.
14. KAMIMURA-NISHIMURA KI, et al. Strategies for improving ADHD medication adherence. *Current Psychiatry*, 2019; 18(8): 25-38.
15. KHAN MU e ASLANI P. Exploring factors influencing medication adherence from initiation to discontinuation in parents and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*, 2020; 59(3): 285-296.
16. KUPERMAN S, et al. Bupropion SR vs. Methylphenidate vs. Placebo for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *Annals Of Clinical Psychiatry*, 2001; 13(3): 129-134.
17. LARANJEIRA C, et al. Therapeutic Adherence of People with Mental Disorders: an evolutionary concept analysis. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 2023; 20(5): 3869.
18. LEVIN FR, et al. Bupropion Treatment for Cocaine Abuse and Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal Of Addictive Diseases*, 2002; 21(2): 1-16.
19. MANEETON N., et al. Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*, 2011; 65(7): 611-617.
20. MOSHEVA M, et al. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder: common quandaries, dilemmas and challenges. *International Clinical Psychopharmacology*, 2020; 35(6): 300-304.
21. NAGLICH AC, et al. Systematic review of preclinical, clinical, and post-marketing evidence of bupropion misuse potential. *The American Journal of Drug And Alcohol Abuse*, 2019; 45(4): 341-354.
22. NAZAROVA VA, et al. Treatment of ADHD: drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials. *Frontiers In Pharmacology*, 2022; 13: 1-19.
23. NG QX. A Systematic Review of the Use of Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology*, 2017; 27(2): 112-116.
24. PADILHA SCOS, et al. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2018; 27(10): 1335-1345.

25. PETERSON K, et al. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology*, 2007; 197(1): 1-11.
26. RIGGS PD, et al. An Open Trial of Bupropion for ADHD in Adolescents With Substance Use Disorders and Conduct Disorder. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, 1998; 37(12): 1271-1278.
27. SCHEIN J, et al. Reasons for treatment changes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a chart review study. *Bmc Psychiatry*, 2022; 22(1): 1-11.
28. SEGENREICH D e MATTOS P. Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH: uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. *Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 2004; 31(3): 117-123.
29. SEO J-C, et al. Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Adults and Children/Adolescents in Korea. *Clinical Psychopharmacology And Neuroscience*, 2022; 20(1): 126-134.
30. STAHL SM, et al. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *The Primary Care Companion For Cns Disorders*, 2004; 6(4): 159-166.
31. TORONTO CE e REMINGTON R (ed.). *A Step-by-Step Guide to Conducting an Integrative Review*. Cham/ CHE: Springer Nature Switzerland AG, 2020.
32. VERBEECK W, et al. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Advances In Therapy*, 2009; 26(2): 170-184.
33. WILENS T, et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2003; 54(1): 9-16.
34. WILENS TE, et al. A Controlled Clinical Trial of Bupropion for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *American Journal Of Psychiatry*, 2001; 158(2): 282-288.
35. WENDER PH e REIMHERR FW. Bupropion treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 1990; 147(8): 1018-1020.