Bupropiona para o tratamento da cessação do hábito de fumar

Bupropion for the treatment of smoking cessation

LUCIANO RASSIER ISOLAN – Doutorando da Faculdade de Medicina da UFRGS.
LUCIANO NOGUEIRA – Doutorando da Faculdade de Medicina da UFRGS.
EDUARDO DAURA FERREIRA – Médico Psiquiatra, Mestre em Medicina pela UFRGS.
MÁRCIA LORENA FAGUNDES CHAVES – Médica do Serviço de Neurologia do HCPA. Doutora em Medicina pela UFRGS, Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Endereço para correspondência:
Luciano Rassier Isolan
Rua Ramiro Barcelos, 2171/31
90035-007 – Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51)331-3951
e-mail: isolan@cpovo.net

SINOPSE

Terapia com substituição de nicotina tem sido amplamente utilizada no tratamento da cessação do hábito de fumar, porém a forte relação entre transtornos do humor, dependência e abstinência de nicotina e uma melhor compreensão da neuroquímica da nicotina sugerem o uso de antidepressivos no tratamento do tabagismo. Diferentes classes de antidepressivos têm sido propostos para o tratamento do hábito de fumar. Bupropiona, um antidepressivo atípico com ações noradrenérgicas e dopaminérgicas, utilizado sozinho ou em combinação com um adesivo de nicotina, tem se mostrado eficaz no tratamento da cessação do hábito de fumar sendo que sua eficácia independe de uma história prévia de depressão maior ou de alcoolismo.

UNITERMOS: Bupropiona, Dependência à nicotina, Hábito de fumar, Tratamento.

ABSTRACT

Therapy with nicotine replacement has been widely used in the treatment of smoking cessation, however the strong relationship between mood disorders, nicotine dependence and withdrawal and a better understanding of the neurochemistry of nicotine suggests the use of antidepressants in the treatment of smoking. Differents classes of antidepressants have been proposed to help of smoking cessation. Bupropion, an atypical antidepressant with both noradrenergic and dopaminergic actions, used alone or in a combination with nicotine patch, has been showed efficacious in the treatment of smoking dependence and its efficacy is not depend of a former history of major depression or alcoholism.

KEY WORDS: *Bupropion, Nicotine dependence, Smoking cessation, Treatment.*

INTRODUÇÃO

Cerca de 400.000 mortes são atribuídas ao tabagismo anualmente e o consumo de cigarro é a principal causa prevenível de mortalidade e morbidade nos Estados Unidos, estando relacionado a diversas patologias como câncer (boca, cavidade oral, laringe, esôfago, faringe, pulmão, bexiga e rim), doenças cardiovasculares e respiratórias (1). Nos Estados Unidos, a prevalência de tabagismo foi de 25,5% em 1994, representando cerca de 50 milhões de pessoas (2), sendo que aproximadamente 20 milhões de pessoas tentam parar de fumar a cada ano (3), porém menos de 5% obtêm sucesso em tentativas de abandonar o hábito de fumar sem auxílio externo (4).

Há poucos estudos sobre a prevalência do tabagismo no Brasil. Dentre os estudos populacionais, as estimativas variam entre 32 e 42% (5-10). A prevalência de fumantes adultos entre 18 e 88 anos na cidade de Porto Alegre em 1995 estava em torno de 34,9% (41,5% para os homens e 29,5% para as mulheres), sendo que 18% eram ex-fumantes (10).

Estudos têm demonstrado que a nicotina é a droga no tabaco que causa a adição e que é tão aditiva quanto outras drogas, como heroína, álcool ou cocaína (11-13). Cerca de 85% das pessoas que costumam fumar diariamente preenchem critérios para dependência de nicotina (14). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (15) lista três transtornos relacionados à nicotina, que são: dependência de nicotina, abstinência de nicotina e transtorno relacionado à nicotina sem outra especificação, mas contém critérios diagnósticos específicos apenas para abstinência de nicotina, cujas principais características incluem uma cessação abrupta ou redução na quantidade usada, após uso diário de nicotina por pelo menos algumas semanas, seguidas por diversos sintomas como humor disfórico ou deprimido, insônia, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, inquietação, freqüência cardíaca diminuída e aumento do apetite ou ganho de peso. Terapias farmacológicas para a cessação do hábito de fumar podem ajudar no processo de abstinência à nicotina, propiciando uma melhor qualidade de vida e uma redução na morbidade e mortalidade causada pelos efeitos nocivos do tabagismo.

Terapia com substituição de nicotina (adesivo, chiclete, spray nasal e inalador) tem se mostrado eficaz e é amplamente utilizada para o tratamento da cessação do hábito de fumar (16-18). Diferentes classes de ansiolíticos e de antidepressivos também têm sido propostas para o tratamento do tabagismo (14).

A bupropiona, na forma de liberação prolongada, é a primeira droga que não contém nicotina a ganhar aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da cessação do hábito de fumar (18). Nesse artigo os autores se propõem a realizar uma

revisão sobre a eficácia e a efetividade do antidepressivo bupropiona no tratamento do tabagismo.

TRANSTORNOS DO HUMOR E NICOTINA

Vários estudos evidenciam uma associação entre transtornos do humor, dependência e abstinência de nicotina. Depressão maior é mais comum em fumantes do que em não fumantes (19), sendo que um primeiro episódio de depressão maior é mais comum em fumantes que preencham critérios diagnósticos para dependência de nicotina (20). História de depressão ou a presença de sintomas depressivos prévios à cessação do tabagismo aumentam as chances de recorrência (19-21). Pacientes com história de depressão ou com sintomas depressivos, que tentam parar de fumar, desenvolvem sintomas depressivos e de abstinência mais severos do que pacientes sem história de depressão ou sem sintomas depressivos (21, 22). Têm sido observado casos de pacientes que desenvolvem episódio de depressão maior após a cessação do hábito de fumar (23-25). O surgimento de sintomas depressivos após a cessação do tabagismo está associado com recorrência ao hábito de fumar (22-26).

NEUROQUÍMICA DA NICOTINA

A nicotina tem efeitos estimulatórios, tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico, e esses incluem um aumento nos níveis cerebrais de dopamina, serotonina, catecolaminas e acetilcolina (27). A nicotina estimula a liberação de vários hormônios, como hormônio adrenocorticotrópico, prolactina, hormônio do crescimento e vasopressina (28, 29) O sistema noradrenérgico e dopaminérgico são fundamentais no desenvolvimento da dependência de nicotina. A nicotina tem efeitos estimulatórios sobre os neurônios dopaminérgicos no sistema mesolímbico, o que resulta em liberação de dopamina no *nucleus accumbens* (30,31) e sobre os neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleos*, os quais ativam funções corticais superiores, como atenção, memória e concentração (27). Os efeitos estimulatórios da nicotina nas vias dopaminérgicas do sistema mesolímbico parecem estar relacionadas com o desenvolvimento da dependência de nicotina e também de outras substâncias psicoativas, como a cocaína e a morfina (30, 31), ao passo que os efeitos da nicotina no sistema noradrenérgico estariam relacionados com os sintomas de abstinência dessa substância (27).

BUPROPIONA E HÁBITO DE FUMAR

A forte associação entre transtornos do humor e dependência de nicotina e uma melhor compreensão da neuroquímica da nicotina sugerem o uso de antidepressivos no tratamento da cessação do hábito de fumar.

A bupropiona é um antidepressivo com efeitos na recaptação da dopamina e da noradrenalina (32) e tem se mostrado ser superior ao placebo e tão eficaz quanto os antidepressivos triciclicos e quanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina no tratamento da depressão (33-36). Outros estudos sugerem o uso de bupropiona em outras situações, como no tratamento de depressão refratária ao tratamento com antidepressivos tricíclicos (37), depressão em pacientes com transtorno afetivo bipolar (38, 39), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, tanto em crianças como em adultos, (40,41) e na síndrome da fadiga crônica (42).

Ferry & Burchette, após realizarem um estudo piloto que sugeria a eficácia de bupropiona no tratamento da cessação do hábito de fumar em 42 homens, realizaram um ensaio clínico randomizado, contra placebo, avaliando a bupropiona, na forma de liberação imediata, no tratamento do hábito de fumar em um amostra de 190 pacientes sem sintomas depressivos (43). Nesse estudo, publicado apenas como resumo, foi utilizada uma dose de 300 mg/dia de bupropiona por 12 semanas e verificou-se que as taxas de abstinência permanente, confirmadas pelos níveis de cotinina salivar, após um período de 4 semanas de tratamento e logo após o período de tratamento foram, respectivamente, 24% e 21% no grupo placebo e 40% ($p<0,02$) e 28% ($p<0,05$) no grupo que recebia bupropiona (43).

Posteriormente, Hurt & cols. realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, contra-placebo, que comparou a eficácia e a efetividade de várias doses de bupropiona, na forma de liberação prolongada, no tratamento de 615 pacientes, com ou sem história de depressão, que desejavam parar de fumar (44). Os pacientes eram vistos semanalmente durante as sete semanas de tratamento medicamentoso, a qual iniciava uma semana antes de o paciente parar de fumar, e eram vistos posteriormente durante as semanas 8, 12, 26 e 52 para as avaliações de seguimento. Os pacientes recebiam em cada visita um breve aconselhamento. A eficácia do tratamento era avaliada através das taxas de abstinência ponto-prevalência e pelas taxas de abstinência permanente. Na abstinência ponto-prevalência, o paciente era considerado abstinente se relatava não fumar durante os últimos sete dias e se esse relato fosse confirmado pelos níveis de monóxido de carbono no ar expirado. Já na abstinência permanente, os pacientes tinham que ser considerados abstinentes durante cada semana de avaliação. No final das sete semanas de tratamento e após um ano de seguimento, as taxas de cessação do hábito de fumar, ponto-prevalência, foram, respectivamente, 19% e 12,4% no grupo placebo, 28,8% ($P=0,04$) e 19,6% ($P=0,09$) no grupo que recebia 100 mg/dia, 38,6% ($P<0,001$) e 22,9% ($P=0,02$) no grupo que recebia 150mg/dia e 44,2% ($P<0,001$) e 23,1% ($P=0,01$) no grupo que recebia 300mg/dia de bupropiona. As taxas de abstinência permanente foram, ao final do tratamento, mais elevadas ($P<0,001$) no grupo que recebia

300mg/dia de bupropiona (24,4%) do que no grupo que recebia placebo (10,5%) (44). Bupropiona na forma de liberação prolongada esteve associada com um baixo ganho de peso e foi bem tolerada, sendo insônia, cefaléia e boca seca os efeitos adversos mais freqüentes relatados (44). Apesar de que nesse estudo os autores sugiram o uso de uma dose de 300 mg/dia de bupropiona, na forma de liberação prolongada, deve-se salientar que as taxas ponto-prevalência de cessação do hábito de fumar ao final do tratamento (38,6% para 150 mg/dia e 44,1% para 300 mg/dia) e após um ano (22,9% para 150 mg/dia e 23,1% para 300 mg/dia) não demostraram diferenças significativas.

Utilizando os dados de um estudo prévio, que avaliou o uso antidepressivo bupropiona, na forma de liberação prolongada, no tratamento da cessação do hábito de fumar (44), verificou-se que a eficácia da bupropiona independe de uma história prévia de depressão maior ou de alcoolismo (45).

Jorenby & cols. realizaram um ensaio clínico randomizado que comparava a eficácia da bupropiona, na forma de liberação prolongada, do adesivo de nicotina, do placebo e de uma combinação de adesivo de nicotina com bupropiona em 893 pacientes que desejavam parar de fumar (46). Foram excluídos pacientes que apresentassem depressão maior no momento do estudo, mas não pacientes com história de depressão. A duração do tratamento era de nove semanas e os pacientes paravam de fumar no oitavo dia de tratamento. Os pacientes recebiam uma consulta semanalmente, com duração de cerca de 15 minutos, durante o período de tratamento, com aconselhamento para a cessação do hábito de fumar. As taxas de abstinência ponto-prevalência ao final de um ano, confirmadas pela concentração de monóxido de carbono no ar expirado, foram de 15,6% no grupo placebo, 16,4% no grupo com adesivos de nicotina, 30,3% (P<0,001) no grupo com bupropiona e 35,5% (P<0,001) no grupo que recebia a combinação de bupropiona com adesivo de nicotina. As taxas de abstinência permanente durante o período de doze meses foram mais altas (P<0,001) nos grupos que recebiam alguma forma de tratamento ativo (9,8% no grupo com adesivos de nicotina, 18,4% no grupo com bupropiona e 22,5% no grupo com adesivos de nicotina e bupropiona) do que no grupo que recebia placebo (5,6%) (46). Nesse estudo a abstinência ponto-prevalência após doze meses não diferiu significativamente entre o grupo que recebia placebo e o grupo que recebia apenas adesivos de nicotina, o que contraria estudos anteriores nos quais a nicotina esteve associada com taxas significativamente mais altas de cessação do hábito de fumar. O ganho de peso durante as primeiras sete semanas de tratamento foi significativamente menor no grupo que recebia a combinação de bupropiona com adesivos de nicotina do que o grupo que recebia bupropiona (P<0,05) ou placebo (P<0,05). Os efeitos adversos mais frequentemente relatados, pelos grupos que recebiam bupropiona, foram insônia e cefaléia (46).

CONCLUSÃO

Os resultados dos ensaios clínicos têm demonstrado que o antidepressivo bupropiona, na forma de liberação prolongada, utilizado sozinho ou em conjunto com adesivos transdérmicos de nicotina, é um tratamento eficaz na cessação do hábito de fumar.

Quando utilizada no tratamento da cessação do hábito de fumar, a bupropiona, na forma de liberação prolongada, deve ser iniciada com uma dose de 150 mg, uma vez ao dia, pela manhã, e após o terceiro dia, se o fármaco for bem tolerado, a dose deve, então, ser aumentada para 300 mg, duas vezes ao dia, sendo utilizada por 7 a 12 semanas com o paciente parando de fumar uma a duas semanas após iniciar o tratamento (47).

Bupropiona tem se mostrado bem tolerada, sendo os efeitos adversos mais comuns boca seca e insônia (44, 46). Além disso, o uso da bupropiona esteve associado a um baixo ganho de peso, variando de 1,5 a 1,7 kg com 300 mg/dia de bupropiona, durante as primeiras sete semanas de tratamento (44, 46), o que pode ser muito importante para aqueles indivíduos que hesitam em parar de fumar devido ao temor de ganhar peso. O uso de bupropiona é contra-indicado em pacientes com história de convulsões, diagnóstico prévio ou atual de anorexia ou bulimia nervosa, traumatismo craniano, uso concomitante com inibidores da monoaminoxidase ou outras condições ou medicamentos que baixem o limiar convulsionante (47). Essas condições devem ser consideradas, pois o uso de altas doses de bupropiona, na forma de liberação imediata, esteve associado a um aumento do risco para convulsões (48). Todavia, o uso de doses de até 300 mg/dia mostraram um risco similar ao encontrado com o uso de dose moderadas (até 150 mg/dia) de antidepressivos tricíclicos (49). Não foi relatado nenhum caso de convulsão nos ensaios clínicos, os quais excluíram pacientes com risco aumentado para convulsões, que utilizaram bupropiona no tratamento da cessação do hábito de fumar.

O uso de bupropiona, na forma de liberação prolongada, está aprovado para o tratamento da cessação do hábito de fumar nos Estados Unidos desde 1997, porém apenas recentemente tornou-se disponível no Brasil.

Apesar da bupropiona, tanto usada em conjunto com adesivos de nicotina quanto usada sozinha, ter se mostrado, significativamente, mais eficaz no tratamento da cessação do hábito de fumar do que terapia com adesivos de nicotina, após um ano de seguimento, ainda não há evidências suficientes para recomendar o uso de bupropiona sobre a terapia com substituição de nicotina ou vice-versa no tratamento da cessação do tabagismo. Mais estudos são necessários para avaliar a melhor duração do tratamento, o papel da bupropiona em combinação com diferentes formas de substituição com nicotina, o uso de bupropiona para o tratamento da cessação do hábito de fumar

em pacientes com depressão ou com outros transtornos psiquiátricos e em pacientes com falha a tratamentos prévios com substituição de nicotina.

Cabe ressaltar que intervenções comportamentais e psicossociais que objetivem a cessação do hábito de fumar continuam tendo papel fundamental na cessação do tabagismo, devendo ser utilizadas em todos os pacientes que desejam parar de fumar e que, apesar dos diversos tratamentos propostos para o tabagismo, a principal prioridade continua sendo a prevenção ao hábito de fumar e o esclarecimento da população sobre as conseqüências e malefícios do tabagismo para a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGINNIS JM, FOEGE WH. Actual causes of death in the United States. JAMA 1993; 270(18):2207-2212.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Cigarrete smoking among adults. United States, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45:588-590.
3. FIORE MC, NOVOTNY TE, PIERCE JP et al. Methods used to quit smoking in the United States: Does cessation programs help? JAMA 1990; 263:2760-2765.
4. LICHTENSTEIN E, GLASGOW R. Smoking cessation: What we have learned over the past decade? J Consult Clin Psychol 1992; 60:518-527.
5. ACHUTTI AC, MEDEIROS AMB, BASSANESI SH, AZAMBUJA MID, KLEIN EH, COSTA EA. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Boletim de Saúde l985; 12:6-34.
6. LOLIO CA, SOUZA JMP, SANTOS AH, BUCHALLA CM. Prevalência de tabagismo em localidade urbana na região Sudeste do Brasil. Rev Saúde Pública 1993; 27:262-265.
7. POHLMANN PR, LOSS JF, FLORES C, BOLZONI A, DUNCAN BB, ZIMMER PM. Tabagismo em Porto Alegre: Prevalência e o papel dos profissionais de saúde na prevenção. Rev Ass Med Bras 1991; 25:388-393.
8. REGO RA, BERARDO FAN, VASCONCELLOS C, AVENTURATO LVO, MONCAU JEC, RAMOS LC. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: Inquérito domiciliar no Município de São Paulo, SP (Brasil): Metodologia e resultados preliminares. Rev Saúde Pública 1990; 24: 177-185.
9. DUNCAN BB, SCHMIDT MI, POLANCZYK CA, HOMRICH CS, ROSA RS, ACHUTTI AC. Fatores de risco para doenças não-transmissíveis em área metropolitana na região Sul do Brasil: prevalência e simultaneidade. Rev Saúde Pública 1993; 27: 143-148.
10. MOREIRA LB, FUCHS FD, MORAES RS, BREDEMEIR M, CARDOZO S. Prevalência de tabagismo e fatores associados em área metropolitana da região Sul do Brasil. Rev Saúde Pública 1995; 29(1):46-51.
11. HENNINGFIELD JE, NEMETH-COSLETT R. Nicotine dependence: Interface between tobacco and tobacco-related disease. Chest 1988; 93:37S-55S.
12. HENNINGFIELD JE, COHEN C, SLADE JD. Is nicotine more addictive than cocaine? Br J Addic 1991; 86:565-569.
13. KOZLOWSKI LT, HENNINGFIELD JE, KEENAN RM et al. Patterns of alcohol, cigarrete and caffeine and other drug use in two drug abusing populations. J Substance Abuse Treatment 1993; 10:171-179.
14. HUGHES JR, FIESTER S. GOLDSTEIN MG, RESNICK MP, ROCK N. ZIEDONIS D. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotinedependence. Am J Psychiatry 1996, 153 (suppl):S1-S31.
15. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS. 4 th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
16. SILAGY C, MANT D, FOWLER G. LODGE M. Meta-Analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. Lancet 1994, 343: 139-142.
17. FIORE MC, SMITH SS, JORENBY DE, BAKER TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: A meta-analysis. JAMA 1994; 271:1940-1947.
18. HUGHES JR, GOLDSTEIN MG, HURT RD, SHIFFMAN S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. JAMA 1999; 281:72-76.
19. GLASSMAN AH, HELZER JE, COVEY LS et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. JAMA 1990; 264: 12,1546-1549.
20. BRESLAU N, KILBEY M, ANDRESKI P. Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. Arch Gen Psychiatry 1991, 48:1069-1074.
21. BRESLAU N. KILBEY M, ANDRESKI P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: Findings from na epidemiologic study of young adults. Am J Psychiatry 1992; 149:464-469.
22. COVEY L, GLASSMAN A, STETNER F. Depression and depressive symptons in smoking cessation. Comp Psychiatry 1990; 31 :350-354.
23. STAGE KB, GLASSMAN AH, COVEY LS. Depression after smoking cessation: Case reports. J Clin Psychiatry 1996; 57:467-469.
24. BORRELI B. NIAURA R. KEUTHEN NJ et al. Development of major depression disorder during smoking cessation treatment. J Clin Psychiatric 1996; 57: 11, 534-538.
25. VAZQUEZ FL, BECONÃ E. Treatment of major depression associated with smoking cessation. Acta Psychiatr Scand 1998; 90:6,507-508.
26. SHIFFMAN S. Relapse following smoking cessation: A situacional analysis. J Consult Clin Psychol 1982; 62: 141-146.
27. POMERLEAU O, POMERLEAU C. Neuroregulators and the reinforcement of smoking: towards a biobehavioral explanation. Neurosci Biobehav Rev 1984; 8:503-513.
28. WILKINS J, CARLSON H, VAN VUNAKIS H, HILL M, GRITZ E, JARVIK M. Nicotine from smoking increases levels of cortisol, growth hormone, and prolactine in male chronic smokers. Psychopharmacology 1982, 78:305-308.
29. SEYLER LE, POMERLEAU OF, FERTIG J, HURT D, PARKER K. Pituitary hormone response to cigarrete smoking. Pharmacol Biochem Behav 1986, 24:159-162.
30. CLARKE P. Nicotine dependence: Mechanisms and therapeutic strategies. Biochem Soc Symp 1994, 59: 83-85.
31. PONTIERI F, TANDA G, ORZI F, et al. Effects of nicotine on the nucleus accumbes and similarity o those of addictive drugs. Nature 1996; 382:255-257.
32. ASCHER JA, COLE JO, COLIN JN, et al. Bupropion: A review of its mechanism of antidepressant activity. J Clin Psychiatry 1995; 56:395-401.
33. DAVIDSON J, MILLER R, FLEET JVW et al. A double blind comparison of bupropion and amitriptyline in depressed patients. J Clin Psychiatry 1983; 44 (sec 2): 115-117.
34. PITTS WM, FANN WE, HALARIS AE et al. Bupropion in depression: A tri-center placebo controlled study. J Clin Psychiatry 1983; 44 (sec 2):95-100.
35. FEIGHNER JP, GARDNER EA, JOHNSTON JA et al. Double blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1991; 52:329-335.
36. KAVOUSSI RJ, SEGRAVES RJ, HUGHES AR, ASCHER JA, JOHNSTON JA. Double blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1997; 58: 12:532-537.
37. FERGUNSON J. CUNNINGHAM L, MERIDETH C et al. Bupropion in tricyclic antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. Ann Clin Psychiatry 1994; 6:27-32.
38. HAYSKAL RF, AKISKAL HS. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. J Clin Psychiatry. 1990; 51:450-455.
39. SACHS GS, LAFER B. STOLL AL et al. A double blind trial of bupropion and desipramine for bipolar depression. J Clin psychiatry 1994; 55:391-393.
40. BARRICKMAN LL, PEMY PJ, ALLEN AJ et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-déficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34:649-657.
41. WENDER PH, REIMHERR FW. Bupropion treatment of attention-déficit hyperactivity

disorder in adults. Am J Psychiatry 1990; 147: 1018-1020.
42. GOODNICK PJ, SANDOVAL R. BRICKMAN A et al. Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. Biol Psychiatry. 1992; 32:834-838.
43. FERRY LH, BURCHETTE RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers. J Addict Dis 1994; 13:(4)249.
44. HURT RD, SACHS DP, GLOVER ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Eng J Med 1997; 17:1195-2002.
45. HAYFORD KE, PATTEN TA, RUMMANS DR et al,. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history os major depression or alcoholism. Br JPsychiatry 1999; 174:173-178.
46. JORENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340:9,685-691.
47. DALE LC, HURT RD, HAYS JT. Drug therapy to aid smoking cessation. Tips on maximizing patients' changes for sucess. Posgraduate Medicine 1998; 104: 6:75-84.
48. DAVIDSON J. Seizures and bupropion: A review. J Clin Psychiatry 1989; 50:256-261.
49. JOHNSTON JA, LINEBERRY CG, ASCHER JA et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. J Clin Psychiatry, 1991; 52: 11, 450-6.