



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ANA BEATRIZ CONCEIÇÃO DA SILVA

**AVANÇOS NA COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA DO TDAH,
TRATAMENTO E CORRELAÇÃO COM TRANSTORNO DE USO DE
SUBSTÂNCIAS**

BRASÍLIA - DF

2024

ANA BEATRIZ CONCEIÇÃO DA SILVA

**AVANÇOS NA COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA DO TDAH,
TRATAMENTO E CORRELAÇÃO COM TRANSTORNO DE USO DE
SUBSTÂNCIAS**

Orientadora: Prof.^a Dra. Paula Maria
Quaglio Bellozi.

Trabalho de Conclusão de Curso
(TCC) apresentado ao departamento
de Farmácia da Faculdade de Ciências
da Saúde como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia da Universidade de Brasília.

BRASÍLIA - DF

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Márcia e Vicente, que há 24 anos me escolheram para ser filha deles. Obrigada por toda a jornada até Olhos D'água das Cunhãs e de volta para Brasília, sei que não foi fácil, mas por causa dela posso chamá-los de “pais”. Obrigada por todos os ensinamentos, incentivos, comemorações. Vocês me mostraram que eu posso conquistar tudo que sonho, um passo de cada vez.

Obrigada Vinícius, meu irmão, por muitas vezes ser meu confidente inesperado. Te ver crescer e participar da sua vida tem sido um grande presente.

À dona do meu coração, Rhayssa, minha namorada, agradeço por tudo, não sendo suficiente um pequeno parágrafo nesse trabalho para expressar tudo que sinto. Obrigada por ser minha força quando achava que não conseguiria mais continuar. Obrigada por segurar minha mão em meio às crises de ansiedade e choros. Obrigada pela felicidade genuína e pelo amor infinito que sinto quando estou ao seu lado. Obrigada por toda sua ajuda nesse trabalho, sem você não teria conseguido terminar. Obrigada por me escolher e por me deixar te amar todos os dias. E como eu te amo!

À Prof.^a Dra. Paula Bellozi, agradeço pelas aulas maravilhosas de neurofarmacologia, que me incentivaram a fazer esse trabalho, e pela abertura e simpatia com os alunos. Obrigada por me orientar nessa jornada, me acolher nos momentos mais difíceis e me incentivar a ser uma aluna e profissional melhor.

Aos meus amigos, agradeço pelos anos de parceria e por tornarem a caminhada da vida mais leve e prazerosa.

Por fim, agradeço àqueles que caminham comigo. Sei que sou só uma, mas que jamais estarei só.

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento que atinge cerca de 7,6% das crianças até 12 anos. É caracterizado por sintomas de desatenção e/ou hiperatividade. A fisiopatologia do transtorno é multifatorial, não possuindo uma única causa universal. Uma das principais teorias sobre a causa do TDAH envolve o sistema dopaminérgico, responsável pela regulação de diversas funções cerebrais. Essa teoria é apoiada por estudos com modelos animais e estudos farmacológicos baseados no tratamento do transtorno com estimulantes. Ademais, a causa do transtorno também pode ser atrelada a fatores genéticos e ambientais. Ainda que não tenha sido identificado um gene específico cuja alteração leve ao aparecimento do transtorno, o TDAH possui um alto potencial de transferência hereditária. O diagnóstico do TDAH é feito a partir de informações advindas dos responsáveis pela criança e do próprio indivíduo, podendo ser feito através do uso de escalas de avaliação aplicadas pelo profissional responsável pelo diagnóstico. O tratamento é feito principalmente com medicamentos estimulantes, mas outras classes farmacológicas, como os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN) e os agonistas alfa-2 adrenérgicos também podem ser utilizadas. O uso de substâncias é um problema mundial, bem como o transtorno por uso de substâncias (TUS), que acomete números crescentes de indivíduos nos últimos anos. O TUS é uma doença crônica relacionada ao sistema mesolímbico de recompensa, na qual neurônios dopaminérgicos são responsáveis pela sensação prazerosa causada da droga. A correlação entre o TDAH e o TUS tem sido bastante estudada, indicando que pacientes com TDAH possuem maior risco de desenvolver TUS e que há uma alta prevalência de TDAH em pacientes já diagnosticados com TUS. A relação neurobiológica entre os transtornos estuda a impulsividade presente em ambos, bem como fatores genéticos comuns. O tratamento do TDAH em pacientes com TUS pode ser feito com medicamentos estimulantes de liberação prolongada, diminuindo assim o potencial uso indevido das formulações de liberação imediata. Esse tratamento, ainda na infância, reduz o risco de desenvolvimento de TUS ao longo da vida.

Palavras-chave: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; transtorno por uso de substâncias.

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that affects around 7.6% of children up to the age of 12. It is characterized by symptoms of inattention and/or hyperactivity. The pathophysiology of the disorder is multifactorial, without a single universal cause. One of the main theories about the cause of ADHD involves the dopaminergic system, which is responsible for regulating various brain functions. This theory is supported by studies with animal models and pharmacological studies based on the treatment of the disorder with stimulants. Furthermore, the cause of the disorder can also be linked to genetic and environmental factors. Although a specific gene for the disorder has not been identified, ADHD has a high potential for hereditary transfer. The diagnosis of ADHD is based on information provided by the child's caregivers and the individual themselves. It can be made using assessment scales applied by the professional responsible for the diagnosis. The treatment includes mainly stimulant medications, but there are other pharmacological classes that can be used, such as selective noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) and alpha-2 adrenergic agonists. Both substance use and substance use disorder (SUD) are a worldwide problem, with increasing numbers in recent years. SUD is a chronic disease related to the mesolimbic reward system, in which dopaminergic neurons are responsible for the sensation of reward. The correlation between ADHD and TUS has been studied extensively, indicating that patients with ADHD have a higher risk to develop TUS and that there is a high prevalence of ADHD in patients already diagnosed with TUS. The neurobiological relationship between the disorders studies the impulsivity present in both, as well as common genetic factors. The treatment of ADHD in patients with SUD can be done with prolonged-release stimulant medication, thus reducing the potential misuse of immediate-release. This treatment during childhood reduces the risk of developing SUD throughout life.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder; substance use disorder.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de TDAH em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos, por faixa etária e sexo (EUA, 2020-2022).....	9
Figura 2 - Prevalência de TDAH em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos, por faixa etária, raça e origem hispânica (EUA, 2020-2022).....	9
Figura 3 - Tipos de receptores dopaminérgicos	11
Figura 4 - Escala de avaliação SNAP-IV.....	15
Figura 5 - Neurotransmissão dopaminérgica	16
Figura 6 - Mecanismo de ação do metilfenidato	16
Figura 7 - Mecanismo de ação das anfetaminas	16
Figura 8 - Número global de pessoas que usam drogas e pessoas com TUS entre 2011 e 2021.....	19
Figura 9 – Regiões cerebrais afetadas pelo TUS.....	20
Figura 10 - Vias neurais dopaminérgicas.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-OHDA	6-hidroxidopamina
ATV	Área tegmentar ventral
ASAM	<i>American Society of Addiction Medicine</i>
CAA	Córtex cingulado anterior
CID-10	Classificação internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde, décima edição
CID-11	Classificação internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde, décima primeira edição
DSM-5	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quinta edição
ISRN	Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina
NAc	Núcleo accumbens
NET-1	Transportador de noradrenalina 1
NHIS	<i>National Health Interview Survey</i>
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
SNC	Sistema Nervoso Central
SNAP IV	Escala Swanson, Nolan e Pelham
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TUS	Transtorno por uso de substâncias
UNODC	Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1 Definição	8
1.2 Fisiopatologia.....	10
1.2.1 Bases neurobiológicas do transtorno.....	10
1.2.2 Fatores genéticos	13
1.3 Diagnóstico	14
1.4 Tratamento	15
2. ABUSO DE SUBSTÂNCIAS	18
3. CORRELAÇÃO ENTRE TDAH E TUS	23
4. CONCLUSÃO	26
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO:

1.1. Definição:

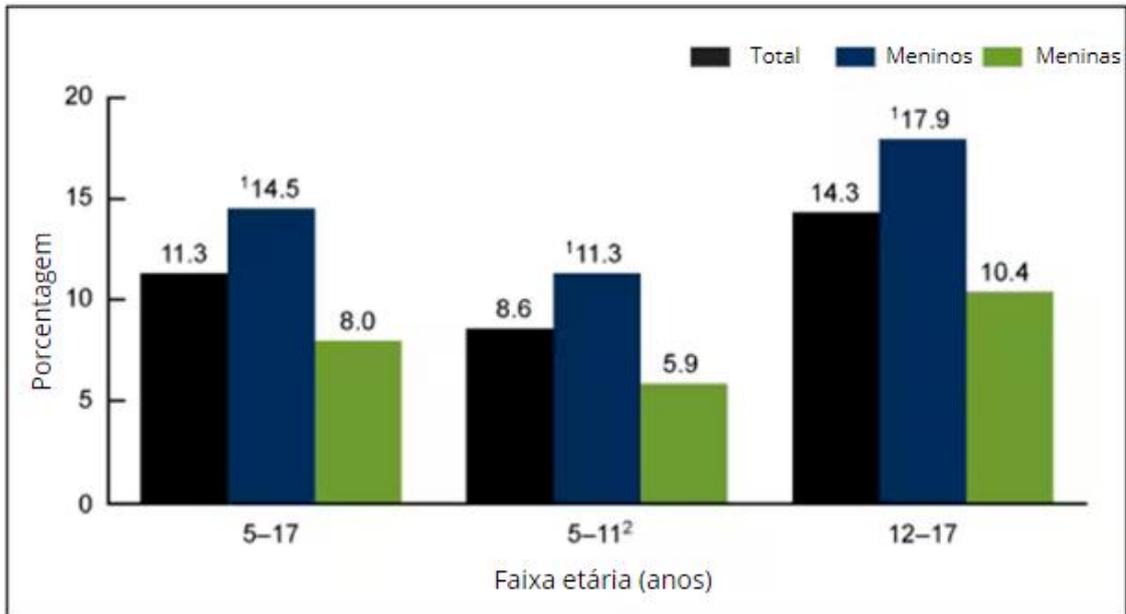
O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento muito comum na infância e que pode persistir até a vida adulta (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Este transtorno é caracterizado por um padrão resistente de desatenção e/ou hiperatividade que interfere no funcionamento e/ou no desenvolvimento do indivíduo (American Psychiatric Association, 2014). A prevalência mundial do transtorno varia, sendo identificado principalmente em crianças e adolescentes até 18 anos. Uma revisão sistemática e meta-análise, analisou dados de publicações feitas até o ano de 2020 e encontrou que a prevalência do TDAH é de 7,6% em crianças de até 12 anos, e de 5,6% em adolescentes entre 12 e 18 anos (Salari *et al.*, 2023). Song *et al.* (2021) evidenciaram uma prevalência de 2,58% em indivíduos que manifestaram o transtorno na infância e mantiveram essa condição ao longo da vida adulta.

Na infância, há uma clara diferença no número de casos diagnosticados em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino, sendo, historicamente, mais prevalente em meninos (Mowlem *et al.*, 2019; Nøvik *et al.*, 2006; Nussbaum, 2012). O TDAH em meninas é mais comumente diagnosticado na adolescência e na vida adulta, uma vez que, na infância, elas tendem a apresentar mais sintomas de desatenção, os quais, muitas vezes, não são interpretados como sintomas do TDAH (Hinshaw *et al.*, 2022). Entretanto, a comparação da prevalência entre gêneros em adultos demonstrou que não há uma diferença significativa entre indivíduos dos sexos masculino e feminino (Faheem *et al.*, 2022).

De acordo com a National Health Interview Survey (NHIS), uma pesquisa domiciliar conduzida nos Estados Unidos, durante os anos de 2020 e 2022, a prevalência de TDAH em crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos foi de 11,3%, sendo a prevalência entre meninos (14,5%) maior que em meninas (8%) (Figura 1) (Reuben, C., *et al.*, 2024).

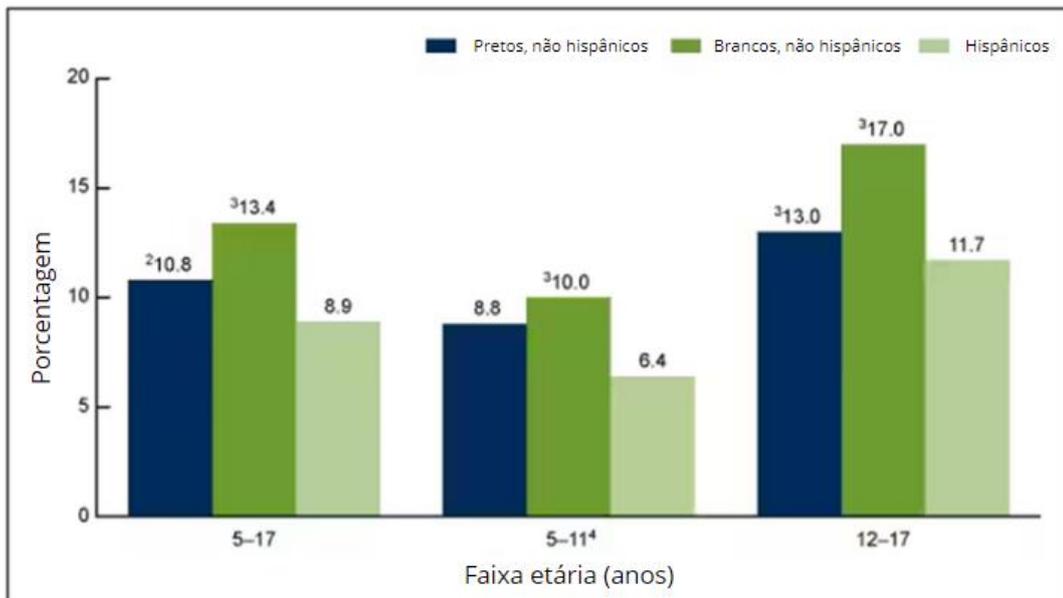
Ademais, também houve uma diferença entre raça/etnia, visto que crianças brancas são mais propensas a terem o diagnóstico de TDAH, independente da faixa etária (Figura 2) (Reuben, C., *et al.*, 2024).

Figura 1: Prevalência de TDAH em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos, por faixa etária e sexo (EUA, 2020-2022)



Fonte: adaptado de CDC, 2024.

Figura 2: Prevalência de TDAH em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos, por faixa etária, raça e origem hispânica (EUA, 2020-2022)



Fonte: adaptado de CDC, 2024.

Globalmente, um estudo que avaliou a Carga Global de Mortalidade do TDAH entre os anos de 1990 e 2019 e demonstrou que a prevalência mundial do transtorno em 2019 foi de

1,13% e a incidência, ou seja, surgimento de novos casos, foi de 0,061%. Ademais, o país com maior aumento tanto da prevalência quanto da incidência foram os Estados Unidos (Cortese *et al.*, 2023).

Muito se questiona sobre o aumento da prevalência e diagnóstico ao longo dos anos. Acredita-se que esse aumento está relacionado às mudanças nos critérios diagnósticos, bem como a uma maior conscientização dos profissionais e da população sobre o transtorno. As mídias sociais têm um grande papel nessa conscientização, de forma que, através delas os indivíduos podem começar a perceber os sintomas do transtorno e levar esse questionamento à um profissional que poderá realizar o diagnóstico do TDAH (Abdelnour; Jansen; Gold, 2022).

1.2. Fisiopatologia

O TDAH é considerado um transtorno de etiologia multifatorial e, portanto, sua fisiopatologia não possui uma única causa universal. Ademais, o transtorno pode ter origem poligenética, ou seja, diversas variantes genéticas comuns e de baixo efeito podem explicar seu surgimento (Thapar, 2018). A literatura menciona diversas teorias sobre as causas do transtorno, como fatores de risco ambientais, contribuições genéticas, desregulação dos sistemas de neurotransmissão monoaminérgica, além de alterações estruturais e funcionais do cérebro (da Silva *et al.*, 2023). Contudo, duas delas merecem destaque.

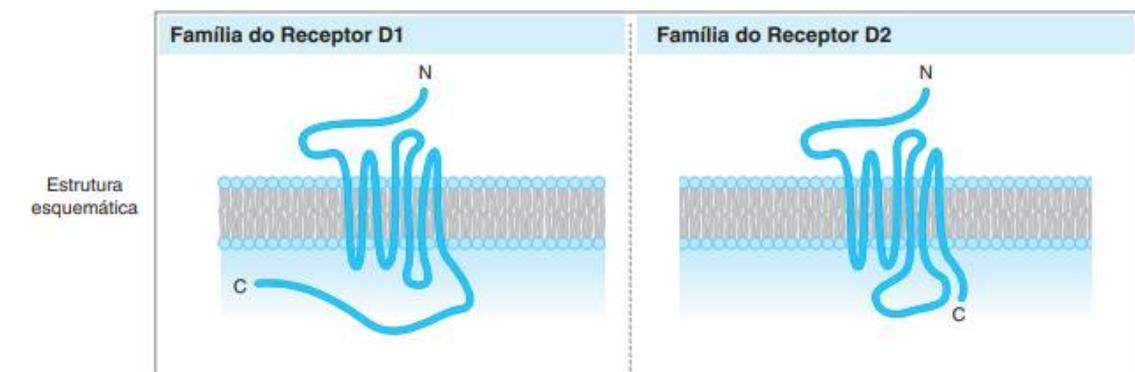
A primeira delas ressalta alterações neuroquímicas, envolvendo os sistemas adrenérgico e dopaminérgico, bem como os neurotransmissores noradrenalina e dopamina. Além disso, abrange também anormalidades estruturais nos cérebros de crianças com TDAH, quando comparadas àquelas sem o transtorno. Essas alterações podem ser identificadas por análise das estruturas e funções cerebrais, através de exames de imagem, como a ressonância magnética (Cortese, 2012; da Silva *et al.*, 2023). A segunda estuda as causas genéticas do TDAH, demonstrando a hereditariedade do transtorno, bem como quais regiões cromossômicas e genes estão potencialmente relacionados ao seu desenvolvimento (Thapar, 2018; da Silva *et al.*, 2023). Ainda, estuda a relação entre os fatores genéticos e fatores ambientais.

1.2.1. Bases neurobiológicas do transtorno:

Embora diversos neurotransmissores aparentem estar envolvidos no surgimento do TDAH, tais como serotonina, acetilcolina e glutamato, os mais investigados por sua relação com o transtorno são a dopamina e a noradrenalina (Perugi; De Rosa; Barbuti, 2022).

A dopamina possui 5 tipos diferentes de receptores, que são divididos em 2 subcategorias distintas (Figura 3) (Klein *et al.*, 2019). A primeira subcategoria compreende os receptores do tipo D1, receptores acoplados à proteína Gs, que ativam a adenilato ciclase, e inclui os receptores D1 e D5. Já a segunda, do tipo D2, é composta pelos receptores D2, D3 e D4, receptores acoplados à proteína Gi, que inibem a adenilato ciclase (Wu *et al.*, 2012). A partir da ação desses receptores, a dopamina atua na regulação de diversas funções cerebrais, dentre a elas regulação de neurônios motores, regulação de sensações de motivação, prazer e recompensa, cognição e emoção (Klein *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2012).

Figura 3: Tipos de receptores dopaminérgicos



Fonte: adaptado de Golan, 2009.

O uso de modelos animais para compreender o transtorno é essencial. Mesmo que estes modelos não substituam os estudos do TDAH em humanos, eles possuem algumas vantagens, como o uso de grupos mais homogêneos, uma quantidade maior de possíveis intervenções a serem feitas, e a possibilidade de controlar o ambiente (van der Kooij; Glennon, 2007).

Dentre os modelos utilizados para melhor compreensão da fisiopatologia do TDAH estão os camundongos nocaute para receptores de dopamina, ou seja, que não expressam receptores de dopamina. Já foi demonstrado que animais nocaute para os receptores de dopamina D1 apresentam um aumento da atividade motora, hiperatividade e uma performance mais baixa no cumprimento de tarefas. Por outro lado, camundongos nocaute para receptores D2 apresentaram hiperatividade locomotora e aumento de comportamento dependente de recompensa (Dum *et al.*, 2022).

Outro modelo animal bastante comum usado para o estudo do TDAH é desenvolvido usando neurotoxinas, como a 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA). A 6-OHDA é tóxica para neurônios dopaminérgicos e adrenérgicos, e sua administração gera uma redução na

transmissão dopaminérgica e adrenérgica no cérebro (van der Kooij; Glennon, 2007). Camundongos neonatos submetidos a esse modelo apresentaram sinais presentes na patologia humana, tais como hiperatividade e comportamentos impulsivos, além de sinais associados às comorbidades do TDAH, como aumento dos comportamentos tipo ansioso, agressivo e antissocial (Bouchatta *et al.*, 2018).

Adicionalmente, em modelo utilizando primatas, foi identificado que os receptores alfa-2a-adrenérgicos no córtex pré-frontal dorsolateral do sistema adrenérgico estão envolvidos na inibição do controle de atividades locomotoras, e o seu bloqueio produz sinais semelhantes aos sintomas do TDAH (Ma *et al.*, 2015).

Em humanos, polimorfismos dos receptores D1, D3 e D5 estão associados ao TDAH (Dum *et al.*, 2022), e exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) demonstraram que adultos com TDAH possuem uma quantidade diminuída de receptores de dopamina D2 e D3, o que está relacionado aos sintomas de desatenção (Prince, 2008). Porém, há ressalvas quanto ao uso de exames de tomografia em crianças, devido à exposição a níveis de radiação que podem levar a efeitos colaterais indesejados (Regmi *et al.*, 2022). Como alternativa, são feitos exames de ressonância magnética, que são de extrema importância na determinação das alterações estruturais nos cérebros de crianças com TDAH. Evidências iniciais demonstraram diferenças significativas no circuito frontoestriatal (Cortese, 2012), que engloba as regiões cerebrais de estriado e córtex pré-frontal (Durston; van Belle; de Zeeuw, 2011). Entretanto, essa não é a única região afetada. Áreas como cerebelo, lobo temporoparietal (Cherkasova; Hechtman, 2009), corpo caloso e gânglios basais (Giedd; Rapoport, 2010) também podem exibir alterações morfológicas. Cortese (2012) explica que pesquisas focadas nas diversas regiões cerebrais mudaram o conceito do TDAH de um único déficit para uma estrutura teórica mais complexa. Estudos farmacológicos apoiam a teoria do envolvimento dos sistemas adrenérgico e dopaminérgico. Ainda é importante ressaltar que há uma conexão intrínseca entre estes dois sistemas, pois a hidroxilação da dopamina forma a noradrenalina (del Campo *et al.*, 2011). Os estimulantes, como o metilfenidato e as anfetaminas, que são a primeira linha de tratamento do TDAH, bloqueiam a recaptção da dopamina e da noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, bem como podem promover a liberação desses neurotransmissores no espaço extraneuronal (del Campo *et al.*, 2011; Dum *et al.*, 2022; Prince, 2008).

1.2.2. Fatores Genéticos:

Estudos demonstram que fatores ambientais apresentam grande influência no surgimento do TDAH. Esses fatores podem ser divididos quanto à sua origem em pré-natais, perinatais e pós-natais. O primeiro inclui exposição a substâncias como álcool, cocaína, chumbo e tabaco durante a gestação, baixo peso ao nascer ou nascimento prematuro e pequena circunferência da cabeça. Além disso, algumas doenças podem estar associadas ao TDAH, como encefalite, anemia, doença cardíaca, epilepsia, doenças metabólicas e autoimunes (Millichap, 2008).

No entanto, é importante ressaltar a potencial associação do TDAH com fatores genéticos. Ainda não foi identificado um gene específico que causa o TDAH, mas sim regiões cromossômicas que contêm genes com potencial influência no surgimento do transtorno. Inicialmente, focou-se em genes que estivessem relacionados à transmissão de catecolaminas, pois já se conhecia a relação entre o metilfenidato, medicamento mais comum usado no tratamento do transtorno, e a recaptção de dopamina (Dark; Homman-Ludiye; Bryson-Richardson, 2018). Genes relacionados aos receptores de dopamina D4 e seus polimorfismos estão sendo extensivamente estudados como fatores genéticos causais do TDAH (Faraone *et al.*, 2005; Ferré *et al.*, 2022; Kanarik *et al.*, 2022; Ptáček; Kuzelová; Stefano, 2011).

Ademais, estudos da herdabilidade do transtorno demonstram que parentes de primeiro grau de pessoas com TDAH podem ter o risco de 2 a 8 vezes aumentado de também desenvolver o transtorno. Entretanto, nesses estudos não há distinção entre a influência de fatores ambientais e fatores genéticos que possam ter causado o TDAH (Faraone *et al.*, 2005). Por outro lado, estudos feitos em gêmeos e em indivíduos adotados conseguem, em parte, separar causas genéticas das ambientais, comprovando que parentes biológicos possuem maiores chances de também apresentarem o transtorno e demonstrando que fatores genéticos podem explicar cerca de 60% dos casos de TDAH (Faraone; Larsson, 2019; Wood *et al.*, 2010). Por esse motivo, Cortese (2012) sugere que o TDAH aparenta ser um dos transtornos psiquiátricos com maior potencial de transferência hereditária.

Além disso, está sendo bastante estudada a relação entre fatores genéticos e ambientais no surgimento do TDAH, em que influências ambientais podem influenciar na expressão de determinados genes (Kessi *et al.*, 2022). Kim *et al.* (2020) compilaram dados de diversos estudos em uma meta-análise que determinou diferentes fatores de risco ambientais com o surgimento do TDAH. Os fatores mais proeminentes foram o consumo de álcool, tabaco e

paracetamol pela mãe durante a gestação, obesidade pré-existente à gravidez e excesso de peso (Kim *et al.*, 2020). Um exemplo é a interação entre o consumo de álcool e tabaco pela mãe durante a gestação e alterações nos genes dopaminérgicos (Nigg; Nikolas; Burt, 2010), reafirmando ainda mais a etiologia heterogênea do transtorno.

1.3. Diagnóstico:

A Portaria Conjunta nº 14, de 29 de julho de 2022 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) do TDAH com intuito de estabelecer parâmetros sobre o transtorno e estabelecer diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos afetados por ele (Ministério da Saúde, 2022).

Existem dois sistemas de classificação de diagnóstico muito usados para esse transtorno: a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, décima edição (CID-10) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5). O Ministério da Saúde segue os critérios do CID-10 no PDCT, e recomenda a avaliação dos sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade presentes em situações diversas, por pelo menos seis meses e antes dos seis anos de idade (Ministério da Saúde, 2022).

De acordo com o DSM-5 (2014), o indivíduo com TDAH pode se apresentar como: (1) predominantemente desatento, quando os sintomas de desatenção são mais presentes que os de hiperatividade/impulsividade nos últimos seis meses; (2) predominantemente hiperativo/impulsivo, quando os sintomas de desatenção são pouco presentes; ou (3) de forma combinada quando ambos os sintomas de desatenção e de hiperatividade/impulsividade estão consideravelmente presentes (American Psychiatric Association, 2014).

Já o CID-10 preconiza o TDAH como um transtorno hipercinético caracterizado por início precoce, geralmente nos 5 primeiros anos de vida, com uma falta de persistência em atividades que requerem envolvimento cognitivo e uma tendência a mudar de atividades sem a finalização da anterior, juntamente com uma atividade excessiva e desorganizada (World Health Organization, 2019).

O PCDT preconiza que, para o diagnóstico, devem ser levadas em consideração informações vindas daqueles responsáveis pela criança, como pais, cuidadores e professores. Além disso, sempre que possível, deve-se considerar o ponto de vista da pessoa. O profissional

da saúde responsável pelo diagnóstico, como o psiquiatra, o pediatra ou o neurologista, também poderá usar escalas de avaliação, como a Escala de Swanson, Nolan e Pelham (SNAP-IV, Figura 4), para auxiliar na precisão diagnóstica (Ministério da Saúde, 2022).

Figura 4: Escala de avaliação SNAP-IV

NOME:				
SÉRIE:		IDADE:		
OBS.: para cada item, escolha a coluna que melhor descreve o(a) aluno(a) e marque um X				
QUESTÕES	RESPOSTAS			
	Nem um pouco	Só um pouco	Bastante	Demais
1 – Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2 – Tem dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer.				
3 – Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele.				
4 – Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas e obrigações.				
5 – Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.				
6 – Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7 – Perde coisas necessárias para atividades (por exemplo, brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros)				
8 – Distrai-se com estímulos externos.				
9 – É esquecido em atividades do dia a dia.				
10 – Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira.				
11 – Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado.				
12 – Corre de um lado para outro ou sobe nas mobílias em situações em que isso é inapropriado.				
13 – Tem dificuldade para brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma.				
14 – Não para ou costuma estar a “mil por hora”.				
15 – Fala em excesso.				
16 – Responde às perguntas de forma precipitada antes que elas tenham sido terminadas.				
17 – Tem dificuldade para esperar sua vez.				
18 – Interrompe ou outros ou se intromete (por exemplo, intromete-se em conversas/jogos)				
COMO AVALIAR 1: havendo pelo menos 6 itens marcados como “BASTANTE” ou “DEMAIS” de 1 a 9 = existem mais sintomas de desatenção que o esperado numa criança ou adolescente.				
COMO AVALIAR 2: havendo pelo menos 6 itens marcados como “BASTANTE” ou “DEMAIS” de 10 a 18 = existem mais sintomas de hiperatividade e impulsividade que o esperado numa criança ou adolescente.				

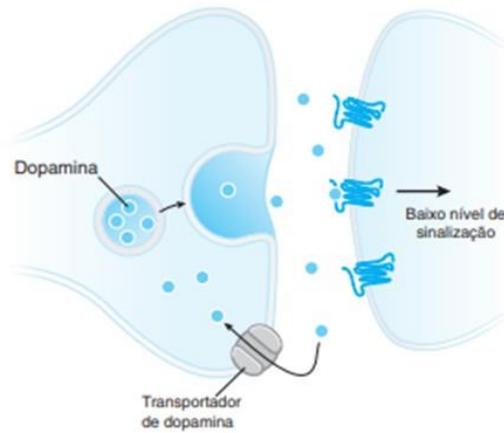
Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

1.4. Tratamento:

O tratamento do TDAH é dividido em dois grandes grupos: intervenções farmacológicas e intervenções não-farmacológicas (Nazarova *et al.*, 2022).

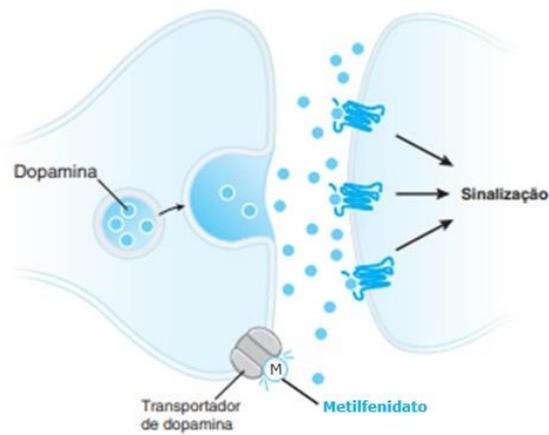
Os agentes farmacológicos atuam potencializando a transmissão catecolaminérgica (Figura 5) e podem ser estimulantes ou não. Os estimulantes metilfenidato (Figura 6) e anfetaminas (Figura 7), são considerados a primeira linha de tratamento do transtorno e atuam inibindo os transportadores de dopamina e noradrenalina, diminuindo a recaptação desses neurotransmissores e causando um aumento da sua disponibilidade na fenda sináptica (Caye *et al.*, 2019; Perugi; De Rosa; Barbuti, 2022).

Figura 5: Neurotransmissão dopaminérgica



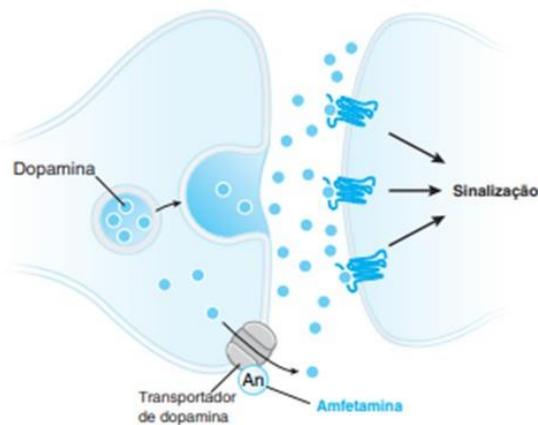
Fonte: adaptado de Golan, 2009.

Figura 6: Mecanismo de ação do metilfenidato



Fonte: adaptado de Golan, 2009.

Figura 7: Mecanismo de ação das anfetaminas



Fonte: adaptado de Golan, 2009.

A resposta farmacológica varia entre pacientes, sendo que alguns respondem melhor ao metilfenidato e outros às anfetaminas (Mattingly; Wilson; Rostain, 2017). Portanto, é importante individualizar o tratamento, pois cada paciente pode responder de maneira diferente à dosagem do medicamento. Além disso, as diferentes vias de administração e tipos de liberação do fármaco podem otimizar o efeito terapêutico e diminuir a incidência de efeitos adversos (Storebø *et al.*, 2023).

Em um estudo feito com 20 pacientes com TDAH e 24 controles foram testadas as mudanças na motivação, tanto cognitiva quanto física, de se fazer esforço, a fim de avaliar se as anfetaminas dexanfetamina e lisdexanfetamina influenciavam positivamente a motivação. O resultado encontrado indicou que pacientes medicados com as anfetaminas possuíam maior disposição a fazer esforço e aceitar desafios mais difíceis, com recompensas mais difíceis de se conseguir (Chong; Fortunato; Bellgrove, 2023).

Apesar dos potenciais benefícios no tratamento do TDAH, os medicamentos estimulantes possuem diversos efeitos adversos, que, em sua maioria, costumam ser bem tolerados. Dentre eles, os mais comuns são perda ou diminuição do apetite, dores abdominais, dores de cabeça e distúrbios do sono (Mechler *et al.*, 2022; Storebø *et al.*, 2023; Wolraich *et al.*, 2019). Entretanto, eles também podem causar aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, sendo importante avaliar o paciente e seu histórico médico antes de iniciar o tratamento, além de fazer um acompanhamento contínuo para evitar maiores complicações (Mechler *et al.*, 2022; Wolraich *et al.*, 2019).

Além das classes supracitadas, também há fármacos não-estimulantes utilizados para o tratamento do TDAH. Dentre eles, está a atomoxetina, que pertence à classe dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN), que atuam inibindo o transportador de noradrenalina 1 (NET1), diminuindo a recaptação dessa catecolamina e aumentando sua neurotransmissão em todo o cérebro (Caye *et al.*, 2019). Ademais, no córtex pré-frontal, a atomoxetina também atua na regulação da recaptação de dopamina através dos transportadores de noradrenalina, pois, nesta região, os transportadores de dopamina são escassos. Portanto, nessa região cerebral, a atomoxetina aumenta a disponibilidade tanto de noradrenalina quanto de dopamina na fenda sináptica (Mechler *et al.*, 2022).

Ainda são utilizados para terapia farmacológica do TDAH a guanfacina e a clonidina, agonistas alfa-2 adrenérgicos que estimulam receptores de noradrenalina alfa-2 no sistema

nervoso central (SNC) (Caye *et al.*, 2019) e originalmente foram desenvolvidos como drogas anti-hipertensivas (Sallee; Connor; Newcorn, 2013). Evidências sugerem que a guanfacina e a clonidina agem de forma indireta no córtex pré-frontal via receptores adrenérgicos alfa-2 pós-sinápticos, gerando um aumento da transmissão noradrenérgica e promovendo efeitos benéficos nos pacientes com TDAH (Mechler *et al.*, 2022; Sallee; Connor; Newcorn, 2013).

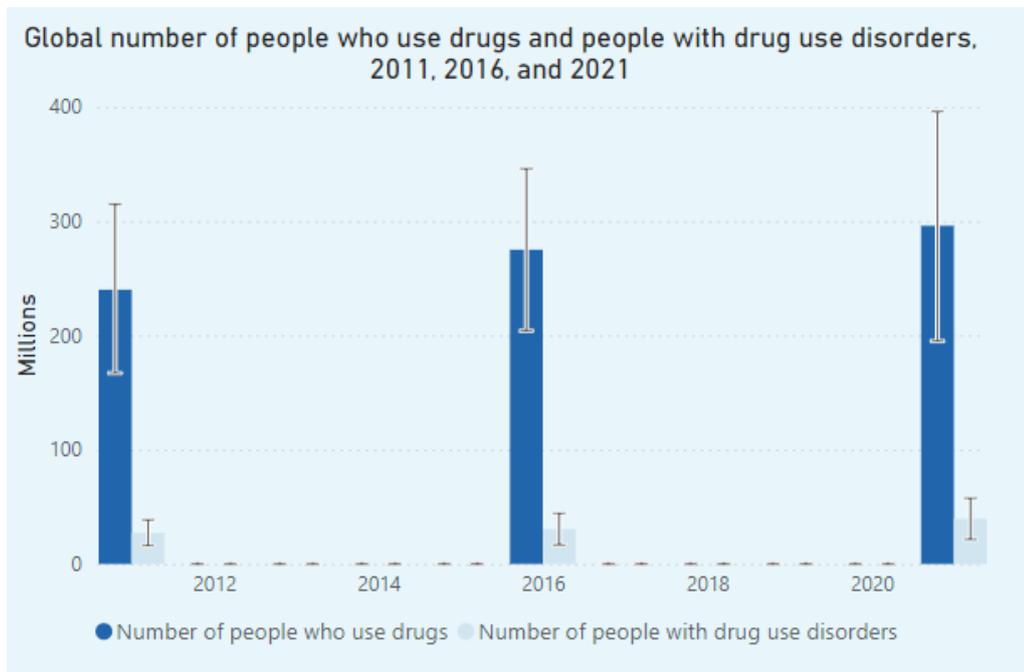
Por fim, antidepressivos e antipsicóticos atípicos não são aprovados para o tratamento do transtorno, mas estão sendo amplamente estudados quanto à redução dos sintomas do TDAH (Caye *et al.*, 2019). Em uma revisão de ensaios clínicos que ocorreram entre os anos de 1999 e 2020, Nazarova e colaboradores (2022) demonstraram que os antidepressivos foram a classe de medicamentos com maior aumento de estudos nesse período.

É importante ressaltar que, além das terapias medicamentosas, há intervenções não-farmacológicas para o tratamento do TDAH, que também demonstram resultados satisfatórios. A principal delas é a terapia comportamental, que auxilia tanto aqueles com o transtorno, quanto pais e professores a lidar com comportamentos comuns do TDAH, como interrupções, agressão e não completude de tarefas (Wolraich *et al.*, 2019). Quando combinada com estimulantes, a terapia comportamental demonstrou altos índices de melhoria no comportamento de crianças com TDAH. Entretanto, ela não necessariamente reduz os sintomas do transtorno, mas ensina a lidar com eles (Shrestha; Lautenschleger; Soares, 2020). Isoladamente, a terapia com fármacos estimulantes possui maior efeito imediato, o qual, no entanto, é abolido com a sua interrupção. Já os efeitos da terapia comportamental tendem a persistir por um período mais prolongado (Wolraich *et al.*, 2019).

2. ABUSO DE SUBSTÂNCIAS:

O uso de substâncias entorpecentes é um problema mundial que vem crescendo ao passar dos anos. Segundo o Relatório Mundial Sobre Drogas, publicado pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), no ano de 2021 o número de pessoas que fizeram o uso de uma ou mais drogas ilícitas durante os 12 meses anteriores à elaboração do relatório foi de 296 milhões, conforme demonstrado pelas barras azul escuras na figura 8 (UNODC, 2023).

Figura 8: Número global de pessoas que usam drogas e pessoas com TUS entre 2011 e 2021



Fonte: UNODC, 2023.

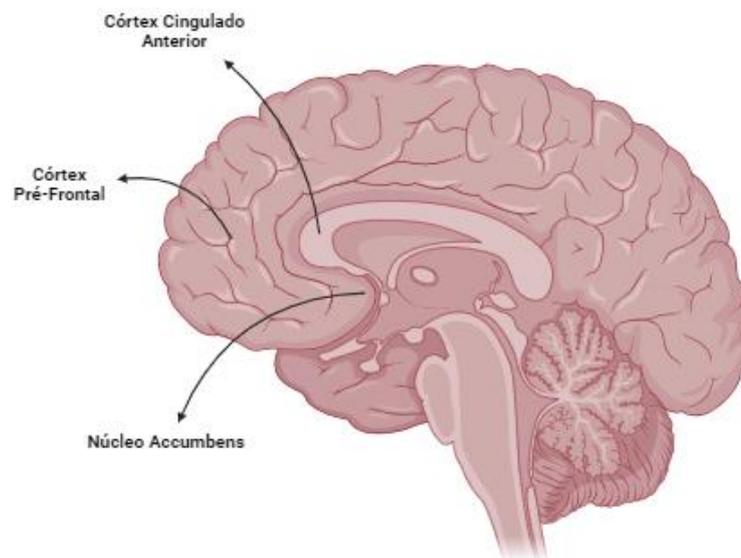
Apesar deste ser um número significativo, ele não representa apenas o número de pessoas com transtorno por uso de substâncias (TUS), mas também inclui aquelas que também fizeram uso esporádico e recreativo das drogas. O número de pessoas afetadas por TUS também cresceu significativamente entre 2012 e 2021, crescendo de 27,27 milhões de pessoas para 39,51, um aumento de 45% (UNODC, 2023).

Com um aumento tão significativo de pessoas afetadas por TUS, se faz necessário entender o transtorno. A *American Society of Addiction Medicine* (ASAM) define a adicção como “uma doença crônica e tratável, envolvendo complexas interações entre circuitos cerebrais, genética, ambiente e experiências de vida individuais” (American Society of Addiction Medicine, 2019), de forma que há uma perda de controle e um aumento exacerbado de consumo da droga. A adicção, assim como o TDAH, é uma doença poligenética (Volkow; Michaelides; Baler, 2019). Estudos genéticos sugerem que há dois grupos de genes que estão relacionados à adicção, separados entre genes relacionados a substâncias específicas e genes que contribuem para a vulnerabilidade do comportamento adictivo (Vink, 2016), além de terem sido identificados fatores que afetam os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico (Prom-Wormley *et al.*, 2017; Stone *et al.*, 2012). O uso recreacional de drogas pode desencadear a adicção, entretanto, nem todo usuário irá desenvolver TUS. O vício se inicia

quando o indivíduo consome a droga mesmo que, conscientemente, ele não queira fazer o uso, e mesmo sabendo dos potenciais riscos deste consumo (Volkow; Michaelides; Baler, 2019).

O primeiro contato com substâncias de abuso tende a acontecer entre o início da adolescência e o início da vida adulta (Garofoli, 2020; Ignaszewski, 2021) iniciando-se com o uso de álcool e nicotina, seguido de cannabis e outras drogas ilícitas (Degenhardt; Hall, 2012). A motivação para o uso é decorrente da procura por meios de aliviar estresse, ansiedade e depressão, além de ser uma forma de socializar com amigos (Connolly *et al.*, 2024). Os fatores ambientais e sociais também podem influenciar no desenvolvimento da adicção. Indivíduos expostos a piores condições socioeconômicas, má relação com os pais, conflito entre pais e/ou uso de drogas por pais e irmãos são mais propensos a fazer uso de substâncias entorpecentes (Degenhardt; Hall, 2012) e possuem maiores riscos de morte prematura causada por doenças relacionadas ao consumo de drogas (Ignaszewski, 2021). Porém, sabe-se que o risco de desenvolvimento de TUS é inversamente proporcional a idade da primeira exposição à droga (Nelson; Weitzman; Levy, 2022), pois regiões cerebrais como o córtex pré-frontal (figura 9), responsável por tomada de decisão, julgamento e controle de impulso, e o núcleo accumbens (NAc) (figura 9), responsável por motivação e formação de memória, ainda não estão totalmente desenvolvidas. Portanto, indivíduos mais jovens estão mais propensos a correr riscos (Garofoli, 2020).

Figura 9: Regiões cerebrais relacionadas com o TUS



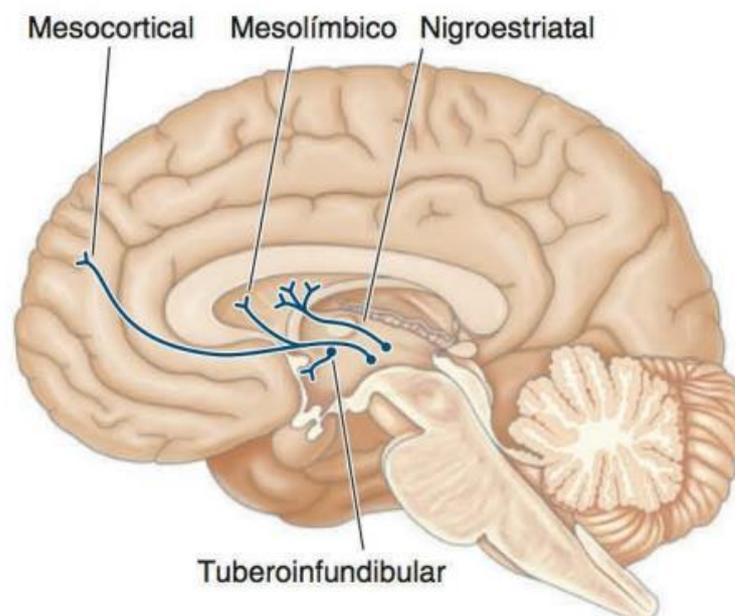
Apesar do maior risco de desenvolvimento de TUS, nem todo jovem exposto a drogas de abuso desenvolve o transtorno, assim como em adultos há outras variáveis, incluindo fatores genéticos, ambientais e sociais (Garofoli, 2020; Volkow; Michaelides; Baler, 2019). Alguns

desses fatores, a exemplo de dificuldade socioeconômica e saúde mental debilitada, também podem ser consequências da adicção (Deak; Johnson, 2021).

Inicialmente, o uso da droga é decorrente de um efeito prazeroso que essa traz ao usuário, fazendo com que ele sempre busque a recompensa promovida pelo consumo da substância (Feltenstein; See; Fuchs, 2021). Segundo Wolfram Schultz, “recompensas são definidas como objetos que trabalhamos para adquirir através da atribuição de tempo, energia ou esforço; ou seja, qualquer objeto ou objetivo que buscamos” (Schultz, 2010 apud Arias-Carrión *et al.*, 2010). Entender o funcionamento dos estímulos que geram recompensas e, principalmente, a recompensa induzida por uma droga de abuso, é fundamental para entender o transtorno relacionado ao uso de substâncias (Koob; Volkow, 2016).

A sensação de recompensa acontece através da associação de diversos estímulos - substâncias, situações, atividades - como sendo prazerosos ou positivos, por meio da ativação de vias neurais dopaminérgicas (Lewis *et al.*, 2021). O cérebro possui quatro grandes vias mediadas pela dopamina, sendo elas: via nigroestriatal, via mesolímbica, via mesocortical e via tuberoinfundibular (Figura 10) (Li *et al.*, 2019). A via mesolímbica, também conhecida como sistema da recompensa, é a responsável pelo processamento cognitivo e fisiológico das recompensas (Lewis *et al.*, 2021).

Figura 10: Vias neurais dopaminérgicas



Fonte: Brunton, 2012.

A via mesolímbica é composta por neurônios dopaminérgicos cujo corpos se encontram na área tegmentar ventral (ATV) e cujos axônios projetam principalmente para o NAc, além de outras partes do sistema límbico (Arias-Carrión *et al.*, 2010; Kauer; Malenka, 2007). Quando um estímulo positivo é recebido, ocorre a ativação do sistema de recompensa, e há a liberação de dopamina na fenda sináptica, podendo se ligar aos receptores dopaminérgicos (Arias-Carrión *et al.*, 2010; Lewis *et al.*, 2021). A ativação de receptores dopaminérgicos do tipo D1 é responsável pela sensação prazerosa de estímulos que ativam o sistema da recompensa (Koob; Volkow, 2016). Sendo assim, a dopamina é fundamental para que ocorram os reforços positivos, que são reforçadores da busca do estímulo (Arias-Carrión *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação comum a quase todas as drogas de abuso é a ativação do sistema de recompensa (Koob; Volkow, 2016; Reynolds; Bada, 2003), aumentando artificialmente e exacerbadamente a atividade dopaminérgica no NAc e causando uma alta sensação de euforia, um dos principais reforçadores da adicção (Arias-Carrión *et al.*, 2010; Reynolds; Bada, 2003). À medida que a droga é consumida, há um aumento em estímulos que são relacionados à sensação de euforia causada pelo uso da substância, gerando um condicionamento entre o estímulo e o consumo da droga, de forma que o estímulo causa a liberação de dopamina no NAc, aumentando a motivação para buscar a droga (Volkow; Michaelides; Baler, 2019). O reforço de um estímulo positivo pode fazer com que o uso da droga deixe de ser exclusivamente recreativo e passe a ser um uso habitual compulsivo, dando início ao ciclo do vício (Gardner, 2011).

O ciclo adictivo possui 3 etapas distintas e recorrentes: (1) consumo excessivo/intoxicação, (2) abstinência e (3) fissura/antecipação, as quais tendem a piorar com o passar do tempo e envolvem elementos de impulsividade e compulsividade. Ainda, o consumo da droga deixa de ser influenciado apenas por reforços positivos e passa a possuir reforços negativos (Koob; Volkow, 2016; Wise; Koob, 2014).

Com o desenvolvimento do processo de adicção, a ausência da droga passa a causar sensações negativas, como insônia, ansiedade, inquietação, tremores, náusea e vômitos, dores de cabeça, sudorese, entre outros (Kosten; Baxter, 2019; McLaughlin; Dani; De Biasi, 2015; Sørensen; Jørgensen; Munkholm, 2022; Tiglaio; Meisenheimer; Oh, 2021). O uso da substância nesse momento visa, portanto, combater os efeitos negativos causados pela diminuição ou ausência da droga no sistema do usuário (Koob; Volkow, 2016; Wise; Koob, 2014). Caso o usuário não utilize a droga para reverter essas sensações negativas, pode ser iniciado o processo de fissura (Sinha, 2013). A fissura é uma experiência subjetiva de querer usar a droga (Tiffany;

Wray, 2012), que, além dos sintomas negativos, também pode ter como gatilhos a exposição a ambientes associados ao consumo da droga, à parafernália usada para fabricar, usar ou esconder a droga, e a presença da própria droga (Feltenstein; See, 2013; Sinha, 2013). A fissura faz com que seja difícil para o usuário pensar em outra coisa que não seja consumir a droga, aumentando assim a probabilidade de recaída (Lueptow *et al.*, 2020).

3. CORRELAÇÃO ENTRE TDAH E TUS

O TDAH e o TUS podem aparentar ser transtornos bastante distintos, entretanto, a correlação entre ambos vem sendo amplamente explorada na literatura científica. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que pacientes com TDAH possuem maior risco de desenvolver TUS (Luo; Levin, 2017; Rohner *et al.*, 2023). Além disso, fatores neurobiológicos e genéticos compartilhados entre ambos os transtornos também medeiam essa relação (Luderer *et al.*, 2021; Luo; Levin, 2017). Portanto, visando minimizar as consequências do abuso de substâncias e desenvolver estratégias de tratamento e prevenção eficazes, o entendimento dessa correlação se faz essencial.

O desenvolvimento de TDAH na infância, aumenta o grande risco de desenvolvimento de TUS na vida adulta ou na adolescência. Isso ocorre porque os déficits neurocognitivos e as disfunções executivas relacionados aos sintomas do transtorno podem gerar problemas de conduta e comportamentos antissociais que, por consequência, podem desencadear o surgimento do TUS (Luo; Levin, 2017). Sendo assim, é importante considerar o TDAH como um fator de risco para o desenvolvimento de TUS (Wilens, 2004).

Outra teoria bastante estudada indica que o uso inicial de substâncias por pacientes com TDAH é feito como uma tentativa de melhorar os sintomas do transtorno. A base dessa hipótese são investigações relacionadas ao uso de cocaína, uma droga de abuso que possui propriedades psicoativas similares ao principal medicamento usado para tratar o TDAH, o metilfenidato. A cocaína também acarreta diminuição da recaptção de dopamina pelos transportadores de dopamina, proporcionando sua maior disponibilidade na fenda sináptica. Dessa forma, tanto a droga quanto o medicamento aumentam os níveis do neurotransmissor no estriado e no NAc, diminuindo os sintomas de hiperatividade e desatenção do TDAH (Oliva *et al.*, 2021).

Para indivíduos adultos ou adolescentes já diagnosticados com TUS, a ausência de um diagnóstico de TDAH pode ter consequências severas. Nesses casos, uma vez que o TUS tende

a ser mais severo e crônico (Oliva *et al.*, 2021), o período entre o primeiro uso da substância e o desenvolvimento do TUS é mais curto (Zulauf *et al.*, 2014), o uso de várias substâncias concomitantemente é comum (Brynte *et al.*, 2022) e há uma maior frequência de hospitalizações de pacientes que apresentam tanto TDAH quanto TUS, quando comparado à pacientes apenas com TUS (van Emmerik-van Oortmerssen *et al.*, 2017).

Em uma meta-análise que incluía 31 estudos e um total de 12.534 participantes, Rohner *et al.* (2023) demonstraram que 21% dos indivíduos adultos e 25,3% dos indivíduos adolescentes previamente diagnosticados com TUS também possuíam TDAH. Essa alta prevalência do transtorno ocorreu em todos os grupos de TUS, ou seja, independentemente do tipo de substância usada pelo paciente.

A presença do TDAH ainda é comumente ignorada e negligenciada em pacientes com TUS, entretanto, há uma grande quantidade de evidências que demonstram a correlação entre os transtornos (Schellekens *et al.*, 2020). Portanto, é necessário o rastreio do TDAH em pacientes buscando tratamento para TUS (Schellekens *et al.*, 2020; Young; Bellgrove; Arunogiri, 2021).

Na prática clínica atual, a investigação do TDAH em pacientes com TUS é feito apenas em indivíduos que já se encontram em um período de abstinência (van Emmerik-van Oortmerssen *et al.*, 2017), pois o diagnóstico depende de informações fornecidas pelo próprio paciente, além de familiares ou pessoas próximas. Entretanto, o acesso à essas informações e pessoas em centros de reabilitação tende a ser bastante limitado (Young; Bellgrove; Arunogiri, 2021). Ademais, os sintomas que surgem durante períodos de intoxicação ou abstinência da droga envolvem agitação, inquietação e comportamentos impulsivos, podem dificultar um diagnóstico preciso do TDAH (van Emmerik-van Oortmerssen *et al.*, 2017). Além disso, o manejo do TDAH em adultos, seja farmacológico ou psicológico, é bastante limitado. Isso dificulta que sejam realizadas recomendações de tratamento realistas e acessíveis, quando há diagnóstico do transtorno, (Young; Bellgrove; Arunogiri, 2021).

Por outro lado, em muitos casos, a investigação da presença de TDAH é essencial para o tratamento eficaz do TUS, pois ambos os transtornos possuem uma relação bidirecional, na qual um transtorno mantém o outro (Young; Bellgrove; Arunogiri, 2021). Essa relação bidirecional ocorre porque os sintomas do TDAH podem causar deficiências nos meios sociais e acadêmicos, que podem gerar problemas de conduta relacionados ao surgimento do TUS. Consequentemente, o TUS prejudica áreas da vida do usuário como formação acadêmica e

profissional, bem como relações familiares, o que agrava os sintomas do TDAH, fazendo com que um transtorno possa gerar ou agravar o outro (Luo; Levin, 2017). Portanto, tem sido formuladas novas recomendações de investigação da presença de TDAH em pacientes com TUS, mesmo durante o uso ativo de substâncias, permitindo uma identificação precoce da comorbidade (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2017; Young; Bellgrove; Arunogiri, 2021). Van Emmerik-van Oortmerssen *et al.* (2017) determinaram que 95,3% dos pacientes com TUS que obtiveram o diagnóstico de TDAH antes de atingir a abstinência mantiveram o resultado diagnóstico após atingirem a abstinência, demonstrando a possibilidade de um diagnóstico correto mesmo antes da descontinuação do uso da substância.

A conexão neurobiológica entre o TDAH e o TUS não está completamente elucidada, entretanto, o potencial etiológico mais estudado de comorbidade entre ambos é a presença da impulsividade. A impulsividade pode ser dividida em 3 subcategorias, que se encontram presentes nos dois transtornos (Adisetiyo; Gray, 2017). A primeira é a ação impulsiva, definida como a incapacidade de inibir comportamentos impulsivos, mesmo havendo a intenção de inibir os mesmos. Tal subcategoria está relacionada a déficits nas funções executivas, nas quais as regiões frontoestriatal e frontoparietal são áreas relevantes no controle inibitório. A segunda é a escolha impulsiva, na qual há preferência por uma recompensa imediata, mesmo que menos significativa do que esperar um período para receber uma recompensa maior. Essa função é controlada pelo sistema de processamento de recompensas, que inclui áreas como córtex cingulado anterior (CCA) (figura 9), córtex orbito frontal, estriado ventral e córtex pré-frontal ventromedial. Por fim, a última é a busca pelo novo, por experiências que são altamente estimulantes. Acredita-se que este processo também está relacionado ao sistema de processamento de recompensa, mas ele é medido através de autorrelatos e testes de laboratório que medem a busca por sensações ou a tomada de riscos (Adisetiyo; Gray, 2017).

Exames de imagem funcional também corroboram a relação entre os dois transtornos. Em uma revisão Zulauf *et al.* (2014) observaram possíveis déficits na ativação do CCA, bem como anormalidades nos volumes do córtex frontal, cerebelo e estruturas subcorticais. Em outra revisão, Grimm *et al.* (2021) observaram uma diminuição no tamanho de regiões relacionadas ao sistema de recompensa.

Além disso, as principais drogas usadas por pessoas com TDAH modulam regiões afetadas pelo transtorno. A cannabis, por exemplo, pode afetar processos cognitivos, como atenção e tomada de decisão, que estão associadas à diminuição da ativação de regiões como o CCA e o córtex pré-frontal dorso lateral. Ainda, há também o aumento na ativação de regiões

ligadas ao circuito de recompensa, principalmente o estriado (Yanes *et al.*, 2018). A nicotina atua aumentando a disponibilidade de dopamina no estriado, resultando em sintomas menos severos do TDAH. Entretanto, esse aumento da dopamina pode gerar uma exacerbação na sensação de recompensa, aumentando assim o risco de desenvolvimento de uma dependência à nicotina (van Amsterdam *et al.*, 2018).

Fatores genéticos também estão sendo estudados para identificar a relação entre a presença dos dois transtornos em um indivíduo. O escore de risco poligênico, uma medida que realiza a quantificação estimada da predisposição genética de um indivíduo para desenvolver a uma doença ou característica (Choi; Mak; O'Reilly, 2020), é aumentado em indivíduos com TDAH, demonstrando um maior risco para o desenvolvimento do consumo abusivo de álcool (Luderer *et al.*, 2021).

Muito se questiona sobre o uso de estimulantes para tratar o TDAH em pacientes com TUS, devido ao potencial de abuso desses medicamentos. As formulações de liberação imediata possuem maior risco de uso indevido, mas as formulações de liberação prolongada demonstraram baixo potencial de abuso, se mostrando eficazes para a diminuição dos sintomas de TDAH (Zaso; Park; Antshel, 2020). Em crianças com TDAH, o uso de estimulantes na infância/ além de não aumentar o risco de desenvolver TUS quando atingem a adolescência ou a vida adulta, ainda diminuiu esse risco (Luderer *et al.*, 2021; Özgen *et al.*, 2021).

A relação entre TDAH e TUS é complexa e multifacetada, envolvendo fatores neurobiológicos, genéticos e comportamentais. A compreensão desses fatores pode auxiliar na identificação precoce e no tratamento adequado do TDAH em pacientes com TUS, bem como prevenir comportamentos que levem ao desenvolvimento de TUS. O estudo desses dois transtornos como comorbidades demanda uma abordagem integrada na prática clínica, com intervenções adaptadas para as necessidades específicas dos pacientes, de forma a atingir melhores resultados terapêuticos e uma melhor qualidade de vida.

4. CONCLUSÃO:

Em suma, o TDAH e sua relação com comorbidades tem tido atenção crescente na academia. Estudos sobre a etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do transtorno vêm crescendo nas últimas décadas. O TUS frequentemente coexiste com o TDAH e presença de ambos os transtornos pode causar grande impacto na vida dos indivíduos

afetados. O aprofundamento no entendimento da fisiopatologia do TDAH e sua correlação com TUS é fundamental para o desenvolvimento de medidas preventivas e tratamentos eficazes que visam minimizar os riscos associados aos dois transtornos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Abdelnour, E., Jansen, M. O., & Gold, J. A. ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis? **Missouri Medicine**, 119(5), 467–473. 2022.

Adisetiyo, V., & Gray, K. M. Neuroimaging the neural correlates of increased risk for substance use disorders in attention-deficit/hyperactivity disorder-A systematic review. **The American Journal on Addictions**, 26(2), 99–111. 2017. <https://doi.org/10.1111/ajad.12500>.

American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5** (5th ed.). Artmed. 2014. Disponível em: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em 15 jun. 2024.

American Society of Addiction Medicine. **Definition of Addiction**. 2019. Disponível em: <https://www.asam.org/quality-care/definition-of-addiction>. Acesso em 15 jun. 2024.

Bouchatta, O., Manouze, H., Bouali-benazzouz, R., Kerekes, N., Ba-M'hamed, S., Fossat, P., Landry, M., & Bennis, M. Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)-like behaviour. **Scientific Reports**, 8(1), 15349. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33778-0>.

BRUNTON, L, et al. **As Bases Farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. Ed. 12. 2012.

Brynte, C., Aeschlimann, M., Barta, C., Begeman, A. H. A., Bäcker, A., Crunelle, C. L., Daigre, C., De Fuentes-Merillas, L., Demetrovics, Z., Dom, G., López, L. G., Ickick, R., Johnson, B., Joostens, P., Kapitány-Fövény, M., Karsinti, E., Kiefer, F., Konstenius, M., Levin, F. R., Franck, J. The clinical course of comorbid substance use disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: protocol and clinical characteristics of the INCAS study. **BMC Psychiatry**, 22(1), 625. 2022. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04259-6>.

Caye, A., Swanson, J. M., Coghill, D., & Rohde, L. A. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. **Molecular Psychiatry**, 24(3), 390–408. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>.

Centers for Disease Control and Prevention. **What is ADHD?** 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/facts.html>. Acesso em 15 jun. 2024.

Choi, S. W., Mak, T. S.-H., & O'Reilly, P. F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. **Nature Protocols**, 15(9), 2759–2772. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>.

Chong, T. T., Fortunato, E., & Bellgrove, M. A. Amphetamines Improve the Motivation to Invest Effort in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **The Journal of Neuroscience**, 43(41), 6898–6908. 2023.

Connolly, S., Govoni, T. D., Jiang, X., Terranella, A., Guy, G. P., Green, J. L., & Mikosz, C. Characteristics of Alcohol, Marijuana, and Other Drug Use Among Persons Aged 13–18 Years Being Assessed for Substance Use Disorder Treatment — United States, 2014–2022. **MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)**, 73(5), 93–98. 2024. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7305a1>.

Cortese, S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. **European Journal of Paediatric Neurology**. 2012

Cortese, S., Song, M., Farhat, L. C., Yon, D. K., Lee, S. W., Kim, M. S., Park, S., Oh, J. W., Lee, S., Cheon, K.-A., Smith, L., Gosling, C. J., Polanczyk, G. v., Larsson, H., Rohde, L. A., Faraone, S. v., Koyanagi, A., Dragioti, E., Radua, J., ... Solmi, M. Incidence, prevalence, and global burden of ADHD from 1990 to 2019 across 204 countries: data, with critical re-analysis, from the Global Burden of Disease study. **Molecular Psychiatry**, 28(11), 4823–4830. 2023 <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02228-3>

Dark, C., Homman-Ludiye, J., & Bryson-Richardson, R. J. The role of ADHD associated genes in neurodevelopment. **Developmental Biology**, 438(2), 69–83. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.03.023>.

Deak, J. D., & Johnson, E. C. Genetics of substance use disorders: a review. **Psychological Medicine**, 51(13), 2189–2200. 2021. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000969>.

Degenhardt, L., & Hall, W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. **The Lancet**, 379(9810), 55–70. 2012. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61138-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61138-0).

Dum, R., Ghahramani, A., Baweja, R., & Bellon, A. Dopamine Receptor Expression and the Pathogenesis of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: a Scoping Review of the Literature. **Current Developmental Disorders Reports**, 9(4), 127–136. 2022. <https://doi.org/10.1007/s40474-022-00253-5>.

Durston, S., van Belle, J., & de Zeeuw, P. Differentiating Frontostriatal and Fronto-Cerebellar Circuits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, 69(12), 1178–1184. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.037>.

Faheem, M., Akram, W., Akram, H., Khan, M. A., Siddiqui, F. A., & Majeed, I. Gender-based differences in prevalence and effects of ADHD in adults: A systematic review. **Asian Journal of Psychiatry**, 75, 103205. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103205>.

- Faraone, S. V., & Larsson, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, 24(4), 562–575. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, 57(11), 1313–1323. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>.
- Feltenstein, M. W., See, R. E., & Fuchs, R. A. Neural Substrates and Circuits of Drug Addiction. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 11(4), a039628. 2021. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039628>.
- Ferré, S., Belcher, A. M., Bonaventura, J., Quiroz, C., Sánchez-Soto, M., Casadó-Anguera, V., Cai, N.-S., Moreno, E., Boateng, C. A., Keck, T. M., Florán, B., Earley, C. J., Ciruela, F., Casadó, V., Rubinstein, M., & Volkow, N. D. Functional and pharmacological role of the dopamine D4 receptor and its polymorphic variants. **Frontiers in Endocrinology**, 13. 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014678>.
- Garofoli, M. Adolescent Substance Abuse. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, 47(2), 383–394. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.02.013>.
- Golan, D., et al. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. Ed. 2. 2009.
- Grimm, O., van Rooij, D., Hoogman, M., Klein, M., Buitelaar, J., Franke, B., Reif, A., & Plichta, M. M. Transdiagnostic neuroimaging of reward system phenotypes in ADHD and comorbid disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 128, 165–181. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.025>.
- Hinshaw, S. P., Nguyen, P. T., O’Grady, S. M., & Rosenthal, E. A. Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, 63(4), 484–496. 2022. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13480>.
- Ignaszewski, M. J. The Epidemiology of Drug Abuse. **The Journal of Clinical Pharmacology**, 61(S2). 2021. <https://doi.org/10.1002/jcph.1937>.
- Kanarik, M., Grimm, O., Mota, N. R., Reif, A., & Harro, J. ADHD co-morbidities: A review of implication of gene × environment effects with dopamine-related genes. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 139, 104757. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104757>.
- Kessi, M., Duan, H., Xiong, J., Chen, B., He, F., Yang, L., Ma, Y., Bamgbade, O. A., Peng, J., & Yin, F. Attention-deficit/hyperactive disorder updates. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, 15. 2022. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.925049>.
- Kim, J. H., Kim, J. Y., Lee, J., Jeong, G. H., Lee, E., Lee, S., Lee, K. H., Kronbichler, A., Stubbs, B., Solmi, M., Koyanagi, A., Hong, S. H., Dragioti, E., Jacob, L., Brunoni, A. R.,

- Carvalho, A. F., Radua, J., Thompson, T., Smith, L., ... Fusar-Poli, P. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. **The Lancet Psychiatry**, 7(11), 955–970. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30312-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30312-6).
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and Molecular Neurobiology**, 39(1), 31–59. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.
- Luderer, M., Ramos Quiroga, J. A., Faraone, S. V., Zhang-James, Y., & Reif, A. Alcohol use disorders and ADHD. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 128, 648–660. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.010>.
- Luo, S. X., & Levin, F. R. Towards Precision Addiction Treatment: New Findings in Co-morbid Substance Use and Attention-Deficit Hyperactivity Disorders. **Current Psychiatry Reports**, 19(3), 14. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0769-7>.
- Mattingly, G. W., Wilson, J., & Rostain, A. L. A clinician's guide to ADHD treatment options. **Postgraduate Medicine**, 129(7), 657–666. 2017. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1354648>.
- Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., & Häge, A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. **Pharmacology & Therapeutics**, 230, 107940. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940>.
- Millichap, J. G. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Pediatrics**, 121(2), e358–e365. 2008. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1332>.
- Ministério da Saúde**. Portaria Conjunta nº 14, de 29 de julho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-14-pcdt-transtorno-do-deficite-de-atencao-com-hiperatividade.pdf>. Acesso em 15 jun. 2024.
- Mowlem, F. D., Rosenqvist, M. A., Martin, J., Lichtenstein, P., Asherson, P., & Larsson, H. Sex differences in predicting ADHD clinical diagnosis and pharmacological treatment. **European Child & Adolescent Psychiatry**, 28(4), 481–489. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1211-3>.
- Nelson, L. F., Weitzman, E. R., & Levy, S. Prevention of Substance Use Disorders. **Medical Clinics of North America**, 106(1), 153–168. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.005>.
- Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. Measured Gene-by-Environment Interaction in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 49(9), 863–873. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.025>.
- Nøvik, T. S., Hervas, A., Ralston, S. J., Dalsgaard, S., Rodrigues Pereira, R., & Lorenzo, M. J. Influence of gender on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Europe – ADORE.

European Child & Adolescent Psychiatry, 15(S1), i15–i24. 2006. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-100z>.

Nussbaum, N. L. ADHD and Female Specific Concerns. **Journal of Attention Disorders**, 16(2), 87–100. 2012. <https://doi.org/10.1177/1087054711416909>.

Oliva, F., Mangiapane, C., Nibbio, G., Berchiolla, P., Colombi, N., & Vigna-Taglianti, F. D. Prevalence of cocaine use and cocaine use disorder among adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, 143, 587–598. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.021>.

Özgen, H., Spijkerman, R., Noack, M., Holtmann, M., Schellekens, A., Dalsgaard, S., van den Brink, W., & Hendriks, V. Treatment of Adolescents with Concurrent Substance Use Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, 10(17), 3908. 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10173908>.

Perugi, G., De Rosa, U., & Barbuti, M. What value do norepinephrine/dopamine dual reuptake inhibitors have to the current treatment of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment armamentarium? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, 23(18), 1975–1978. 2022. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2148830>.

Prince, J. Catecholamine Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, 28(3), S39–S45. 2008. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318174f92a>.

Ptáček, R., Kuzelová, H., & Stefano, G. B. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. **Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, 17(9), RA215-20. 2011. <https://doi.org/10.12659/msm.881925>.

Regmi, P. R., Amatya, I., Paudel, S., & Kayastha, P. Modern Paediatric Radiology: Meeting the Challenges in CT and MRI. **Journal of Nepal Medical Association**, 60(251), 661–663. 2022. <https://doi.org/10.31729/jnma.7539>.

Reuben, C., Elgaddal, N. **Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children Ages 5-17 Years: United States, 2020-2022**. CDC (National Center for Health Statistics). 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db499.htm#:~:text=During%202020-2022%2C%20the%20prevalence,17%20years%20to%20have%20ADHD>. Acesso em 15 de jun. 2024.

Rohner, H., Gaspar, N., Philipsen, A., & Schulze, M. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among Substance Use Disorder (SUD) Populations: Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 20(2), 1275. 2023. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021275>.

Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Rahmani, A., Shiri, M. H., Hashemian, A. H., Akbari, H., & Mohammadi, M. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **Italian Journal of Pediatrics**, 49(1), 48. 2023. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>.

Sallee, F., Connor, D. F., & Newcorn, J. H. (2013). A Review of the Rationale and Clinical Utilization of α_2 -Adrenoceptor Agonists for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity and Related Disorders. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, 23(5), 308–319. 2013. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0028>.

Schellekens, A. F. A., van den Brink, W., Kiefer, F., & Goudriaan, A. E. Often Overlooked and Ignored, but Do Not Underestimate Its Relevance: ADHD in Addiction – Addiction in ADHD. **European Addiction Research**, 26(4–5), 169–172. 2020. <https://doi.org/10.1159/000509267>.

Shrestha, M., Lautenschleger, J., & Soares, N. Non-pharmacologic management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. **Translational Pediatrics**, 9(S1), S114–S124. 2020. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.10.01>

Storebø, O. J., Storm, M. R. O., Pereira Ribeiro, J., Skoog, M., Groth, C., Callesen, H. E., Schaug, J. P., Darling Rasmussen, P., Huus, C.-M. L., Zwi, M., Kirubakaran, R., Simonsen, E., & Gluud, C. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2023(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009885.pub3>.

Thapar, A. Discoveries on the Genetics of ADHD in the 21st Century: New Findings and Their Implications. **American Journal of Psychiatry**, 175(10), 943–950. 2018. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040383>.

UNODC. **World Drug Report 2023 - Latest data and trend analysis**. 2023.

Van Amsterdam, J., Van der Velde, B., Schulte, M., & Van den Brink, W. Causal Factors of Increased Smoking in ADHD: A Systematic Review. **Substance Use & Misuse**, 53(3), 432–445. 2018. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1334066>.

Van der Kooij, M. A., & Glennon, J. C. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 31(4), 597–618. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.12.002>.

Van Emmerik-van Oortmerssen, K., Vedel, E., Kramer, F. J., Koeter, M. W., Schoevers, R. A., & van den Brink, W. Diagnosing ADHD during active substance use: Feasible or flawed? **Drug and Alcohol Dependence**, 180, 371–375. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.07.039>.

Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. **Physiological Reviews**, 99(4), 2115–2140. 2019. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>.

Wilens, T. E. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. **Psychiatric Clinics of North America**, 27(2), 283–301. 2004. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(03\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(03)00113-8).

Wolraich, M. L., Hagan, J. F., Allan, C., Chan, E., Davison, D., Earls, M., Evans, S. W., Flinn, S. K., Froehlich, T., Frost, J., Holbrook, J. R., Lehmann, C. U., Lessin, H. R., Okechukwu, K., Pierce, K. L., Winner, J. D., & Zurhellen, W. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. **Pediatrics**, 144(4). 2019. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528>.

Wood, A. C., Buitelaar, J., Rijdsdijk, F., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2010). Rethinking shared environment as a source of variance underlying attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Comment on Burt. **Psychological Bulletin**, 136(3), 331–340. 2009. <https://doi.org/10.1037/a0019048>.

World Health Organization. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision**. 2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.

Wu, J., Xiao, H., Sun, H., Zou, L., & Zhu, L.-Q. Role of Dopamine Receptors in ADHD: A Systematic Meta-analysis. **Molecular Neurobiology**, 45(3), 605–620. 2012. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8278-5>.

Yanes, J. A., Riedel, M. C., Ray, K. L., Kirkland, A. E., Bird, R. T., Boeving, E. R., Reid, M. A., Gonzalez, R., Robinson, J. L., Laird, A. R., & Sutherland, M. T. Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. **Journal of Psychopharmacology**, 32(3), 283–295. 2018. <https://doi.org/10.1177/0269881117744995>.

Young, J. T., Bellgrove, M. A., & Arunogiri, S. Assessment of attention-deficit hyperactivity disorder in people with substance use disorder: Another case of what gets measured gets done. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, 55(8), 744–746. 2021. <https://doi.org/10.1177/00048674211009607>.

Zaso, M. J., Park, A., & Antshel, K. M. Treatments for Adolescents With Comorbid ADHD and Substance Use Disorder: A Systematic Review. **Journal of Attention Disorders**, 24(9), 1215–1226. 2020. <https://doi.org/10.1177/1087054715569280>.

Zulauf, C. A., Sprich, S. E., Safren, S. A., & Wilens, T. E. The Complicated Relationship Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. **Current Psychiatry Reports**, 16(3), 436. 2014. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0436-6>.