

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA DE ADIÇÃO

Bibiana Bolten Lucion Loreto

TEORIAS HOMEOSTÁTICAS DAS ADIÇÕES: UMA REVISÃO NARRATIVA

Porto Alegre

2023

Bibiana Bolten Lucion Loreto

TEORIAS HOMEOSTÁTICAS DAS ADIÇÕES: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de conclusão de residência médica apresentado à banca examinadora do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do certificado de conclusão de residência.

Orientador: Prof. Félix Henrique Paim Kessler
Coorientadora: Dra. Anne Orgler Sordi

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Loreto, Bibiana Bolten Lucion
TEORIAS HOMEOSTÁTICAS DAS ADIÇÕES: UMA REVISÃO
NARRATIVA / Bibiana Bolten Lucion Loreto. -- 2023.
23 f.
Orientador: Félix Henrique Paim Kessler.

Coorientadora: Anne Orgler Sordi.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Psiquiatria de Adições,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transtornos relacionados ao uso de substâncias.
2. Homeostase. 3. Regulação emocional. I. Kessler,
Félix Henrique Paim, orient. II. Sordi, Anne Orgler,
coorient. III. Título.

RESUMO

Introdução: Os transtornos aditivos estão associados à mortalidade precoce, a prejuízos psicossociais e a custos econômicos significativos. Embora a literatura sobre adições tenha crescido nos últimos anos, ainda há muitas divergências no que tange às teorias propostas para explicar o desenvolvimento e manutenção dessas patologias, o que implica na heterogeneidade dos tratamentos que são oferecidos aos pacientes.

Justificativa: Criar uma base a partir do conhecimento já existente que possa resultar em estudos futuros sobre o desenvolvimento e o tratamento das adições.

Objetivo: Revisar a literatura existente sobre as teorias homeostáticas relacionadas às adições. Dentro desse grupo, estão incluídos inúmeros modelos que entendem os transtornos aditivos como um meio de regulação emocional e busca por equilíbrio, porém com prismas que apontam aspectos epistemológicos diversos.

Metodologia: Revisão narrativa sobre as teorias homeostáticas das adições. Foi realizada busca na literatura nas plataformas MEDLINE, LILACS, SCIELO e BIREME entre os meses de novembro e dezembro de 2022. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “addiction” ou “addictive disorders” ou “substance use disorders” AND “homeostatic theories” ou “regulation theories” ou “self-regulation theories” ou “emotional regulation theories” ou “self-medication theories”.

Resultados: Foram encontrados 18 artigos relacionados a teorias homeostáticas, de regulação emocional ou autorregulação das adições. Para completar a revisão sobre o tema, também foi referenciado o relatório do European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction sobre modelos de adição. Também foram incluídos outros materiais referentes a teorias e critérios diagnósticos das adições. As principais teorias incluem a hipótese da automedicação, a teoria do apego, a teoria da regulação do afeto, a desregulação de recompensa e alostase, a teoria do aprendizado de reforço homeostático e o modelo dinâmico dos sistemas de controle do impulso de fumar.

Discussão: A elaboração de modelos teóricos que apresentem real impacto na abordagem dos transtornos por uso de substâncias permanece um desafio. As teorias homeostáticas tendem a integrar os diferentes fatores que contribuem para o

desenvolvimento da adição, como vulnerabilidades individuais, comorbidades psiquiátricas e fatores ambientais. A partir da revisão dos modelos já existentes na literatura compilados neste trabalho, pesquisas futuras poderão explorar novas possibilidades de avaliação e tratamento, tanto farmacológico quanto psicoterápico, para os transtornos aditivos.

Palavras-chave: Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias; Homeostase; Regulação Emocional.

ABSTRACT

Introduction: Addictive disorders are associated with early mortality, psychosocial damage and significant economic costs. Although literature about addiction has grown in the last years, there are many divergencies concerning the proposed theories to explain the development and maintenance of these pathologies, which implies the heterogeneity of treatments offered to patients

Justification: To build a basis from the existing knowledge that may result in future studies about the development and treatment of addiction.

Aims: To review the existing literature about the homeostatic theories related to addiction. In this group are included numerous models that understand addictive disorders as a way of emotional regulation and search for balance, although with perspectives that point to diverse epistemological aspects.

Methods: Narrative review about the homeostatic theories of addiction. A search was carried out in the literature on the platforms MEDLINE, LILACS, SCIELO and BIREME between the months of November and December of 2022. The following keywords were used: “addiction” or “addictive disorders” or “substance use disorders” AND “homeostatic theories” or “regulation theories” or “self-regulation theories” or “emotional regulation theories” or “self-medication theories”.

Results: There were found 18 articles related to homeostatic, emotional regulation and self-regulation theories of addiction. In order to complete the review of the subject, the report of the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction about addiction models was cited. Other materials referring to theories and diagnostic criteria of addiction were included. The main theories include the self-medication hypothesis, the attachment theory, the affect regulation theory, the dysregulation of reward and allostasis, the theory of learning of homeostatic reinforcement and the dynamic model of systems of control of the urge to smoke.

Discussion: The elaboration of theoretical models that present a real impact in the approach of substance use disorders remains a challenge. The homeostatic theories tend to integrate the different factors that contribute to the development of addiction, like individual vulnerabilities, psychiatric comorbidities and environmental factors. From the review of existing models in the literature compiled in this work, future

research may explore new possibilities of evaluation and treatment, both pharmacological and psychotherapeutical, for addictive disorders.

Keywords: Substance-Related Disorders; Homeostasis; Emotional Regulation.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	9
2.JUSTIFICATIVA	11
3.OBJETIVO	12
4.METODOLOGIA	13
5.RESULTADOS	14
6.DISSCUSSÃO.....	19
REFERÊNCIAS	21

1.INTRODUÇÃO

Os transtornos aditivos estão associados à mortalidade precoce, a prejuízos psicossociais e a custos econômicos diretos e indiretos no âmbito global. O termo “adição” engloba tanto os transtornos por uso de substâncias quanto aqueles relacionados a outros comportamentos disfuncionais, como o jogo patológico. No entanto, os principais dados de prevalência se referem a drogas lícitas e ilícitas. Em um estudo de estatística global de uso de álcool, tabaco e outras drogas de 2017, se evidenciou que o uso de álcool e tabaco é consideravelmente mais prevalente que o uso de substâncias ilícitas. Enquanto a prevalência de consumo episódico pesado de álcool é de 18,3%, o tabagismo foi estimado em 15,2% da população mundial¹. A prevalência do transtorno por uso de álcool também é considerada elevada, podendo chegar a 29,1% ao longo da vida nos Estados Unidos segundo critérios do DSM-5-TR². Já o uso de outras substâncias no último ano variou entre 0,35% a 3,8%¹.

Embora a literatura sobre adições tenha crescido nos últimos anos, ainda há muitas divergências no que tange aos modelos e teorias propostas para explicar o desenvolvimento e manutenção das adições. Recentemente, as teorias biológicas têm recebido mais atenção, assim como suas proposições têm sido testadas através de exames de imagem cerebrais³. No entanto, os transtornos aditivos têm etiologia multifatorial e, portanto, é importante considerar a contribuição de outros fatores, incluindo questões ambientais^{4,5} e a presença de comorbidades psiquiátricas⁶. Nesse sentido, foram propostas ao longo dos anos teorias que consideram a adição não apenas como a manifestação de uma doença cerebral, mas também como uma resposta a contingências ambientais e uma busca por regulação.

A regulação teria como objetivo a homeostase, que é definida como a manutenção de estabilidade de um organismo se adaptando a mudanças externas. É um processo dinâmico, composto pela interação de diversos sistemas de feedback. Sob essa perspectiva, a ruptura da homeostase levaria a processos patológicos⁷. Esse estado de desequilíbrio, que em humanos pode ser representado por afetos negativos, tornaria o indivíduo predisposto ao uso de substâncias como

uma tentativa de retornar ao equilíbrio. No entanto, a persistência do comportamento aditivo contribuiria para manter o ciclo de desregulação⁸.

Apesar do incremento na pesquisa nessa área, os transtornos aditivos permanecem como um desafio em termos de prevenção e tratamento, por isso a necessidade de uma melhor compreensão e desenvolvimento de novos modelos teóricos mais abrangentes e integrativos. Além do crescimento da prevalência dos transtornos comportamentais e aditivos nos últimos anos⁹, os resultados obtidos com o tratamento apresentam limitações. Embora haja uma variedade de opções terapêuticas, há poucas medicações aprovadas especificamente para o tratamento de adições¹⁰⁻¹². Além disso, a adesão ao tratamento pode ser uma barreira e muitos estudos tendem a demonstrar tamanhos de efeito leves a moderados^{10,13}. Dessa forma, é importante o desenvolvimento de um modelo que explique o comportamento aditivo a partir das evidências neurobiológicas, genéticas e socioambientais de maneira integrada.

2.JUSTIFICATIVA

Busca-se criar uma base a partir do conhecimento já existente que possa resultar em estudos futuros sobre o desenvolvimento das adições. Existem muitos modelos diferentes e complementares que procuram explicar as adições, mas não se encontra um modelo que consiga integrar todas as diferentes dimensões que compreendem esses transtornos. Uma revisão e compilação dessas teorias pode facilitar o entendimento das interlocuções entre esses modelos e ajudar a direcionar tratamentos que possam contemplar todos esses aspectos.

3.OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura existente sobre as teorias homeostáticas relacionadas às adições. Dentro desse grupo, estão incluídos os modelos que entendem os transtornos aditivos como um meio de regulação emocional e busca por equilíbrio.

4.METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão narrativa sobre as teorias homeostáticas das adições. Foi realizada busca na literatura nas plataformas MEDLINE, LILACS, SCIELO e BIREME entre os meses de novembro e dezembro de 2022. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “addiction” ou “addictive disorders” ou “substance use disorders” AND “homeostatic theories” ou “regulation theories” ou “self-regulation theories” ou “emotional regulation theories” ou “self-medication theories”. Após a identificação inicial dos estudos, foi realizada uma análise dos resumos para verificar quais se adequaram ao tema.

5.RESULTADOS

Foram encontrados 18 artigos relacionados a teorias homeostáticas, de regulação emocional ou autorregulação das adições. Para completar a revisão sobre o tema, também foi referenciado o relatório do European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction sobre modelos de adição¹⁴. Por fim, foram incluídos outros 8 materiais referentes a teorias e critérios diagnósticos das adições para enriquecer a discussão. Os diferentes modelos encontrados foram compilados em 6 teorias.

5.1.HIPÓTESE DA AUTOMEDICAÇÃO

A hipótese da automedicação é considerada uma das principais teorias propostas para o desenvolvimento das adições e foi baseada majoritariamente em observações clínicas. Foi descrita por Khantzian em 1985, inicialmente enfatizando os transtornos por uso de cocaína e heroína. Segundo essa teoria, a predisposição aos transtornos aditivos estaria relacionada à existência prévia de outros transtornos psiquiátricos e a estados de afeto negativo. Dessa forma, o indivíduo buscaria o uso de substâncias como uma forma de automedicação e consequente alívio dos sintomas psíquicos. Outro pressuposto desse modelo é que a escolha por determinado tipo de substância não ocorre de maneira aleatória. Haveria uma tendência a se buscar substâncias cuja ação no sistema nervoso central fosse oposta aos sintomas psiquiátricos já existentes. Khantzian observou uma ocorrência frequente de comportamentos violentos associados à raiva em indivíduos que tinham preferência pela utilização de opioides. Esse tipo de substância teria uma ação mais sedativa e capaz de exercer algum controle sobre as manifestações de raiva. No caso da cocaína, o objetivo do consumo estaria diretamente relacionado aos seus efeitos estimulantes ou até mesmo antidepressivos. Seria uma substância de preferência para indivíduos com sintomas de tristeza, com diagnósticos como transtorno bipolar, e poderia reduzir algumas manifestações daqueles com transtorno de déficit de atenção¹⁵.

A hipótese da automedicação permaneceu sendo estudada e suas aplicações reavaliadas ao longo dos anos. Encontra-se na literatura evidências que

reforçam e também que questionam esse modelo. Khantzian, em estudos posteriores, seguiu enfatizando o papel do sofrimento psíquico e da vulnerabilidade à adição no desenvolvimento das dependências. Indo além dos transtornos associados às substâncias descritas anteriormente, propôs outras correlações entre transtornos psiquiátricos e drogas específicas. A nicotina, por exemplo, estaria mais associada a sintomas disfóricos e depressivos prévios. A alta prevalência de uso de substâncias em indivíduos com psicose seria uma resposta aos sintomas negativos da doença. Por fim, outra comorbidade psiquiátrica considerada relevante nesse contexto é o transtorno de estresse pós-traumático. O uso de álcool e outras drogas teria o papel de aliviar os sintomas de desregulação emocional e comportamental presentes neste quadro¹⁶. Além de considerar a preferência por determinadas substâncias como um indicativo de demandas não atendidas, a hipótese da automedicação se apresenta como um paradigma importante na avaliação das adições ao enfatizar o sofrimento do paciente e buscar compreender suas vulnerabilidades¹⁷.

Outros autores também avaliaram a aplicabilidade da teoria da automedicação. Um estudo de 2015, que utilizou uma amostra de 304 pacientes com dependência química, analisou a relação entre sintomas psiquiátricos e aspectos da personalidade com a substância de preferência. A conclusão dos autores foi de que os resultados corroboram parcialmente a hipótese da automedicação, pois os indivíduos que faziam uso de drogas depressoras do sistema nervoso central e opioides apresentavam maior prevalência de determinados sintomas e características de personalidade¹⁸. Outro estudo publicado em 2017 avaliou a correlação entre uso de substâncias e a presença de outras demandas de saúde mental, incluindo a busca por serviços de saúde mental. Os resultados favorecem a hipótese da automedicação, sugerindo que as substâncias psicoativas teriam o papel de alívio de emoções negativas¹⁹.

Nos últimos anos, novos modelos teóricos sobre o desenvolvimento das adições têm sido propostos tendo como base conceitos da automedicação. A exposição a eventos traumáticos já foi estudada como um fator que pode aumentar o estresse, reduzir a percepção de autoeficácia e, conseqüentemente, levar ao uso de substâncias psicoativas como forma de automedicação em indivíduos que já apresentam vulnerabilidade²⁰.

5.2. TEORIA DO APEGO

Alguns autores defendem que o desenvolvimento da adição pode ser explicado com base na teoria do apego²¹. O comportamento aditivo surgiria como uma tentativa de compensar déficits no desenvolvimento do apego, que podem ser causados por uma combinação de fatores ambientais e biológicos, e que desencadearia sintomas internalizantes e externalizantes, os quais podem ser entendidos como desregulatórios. Posteriormente, o uso de substâncias pode contribuir para perpetuar as dificuldades de apego devido aos danos psicológicos associados à dependência²².

Embora essas teorias tenham sido inicialmente elaboradas tendo como base os transtornos por uso de substâncias, estudos mais recentes têm avaliado também as adições comportamentais. Dados da literatura sugerem que déficits no apego estão associados a comportamentos como o jogo patológico e o uso problemático de Internet²³. Um estudo de 2019 também constatou que o apego ansioso pode ser um preditor para o desenvolvimento de adição a redes sociais²⁴.

Alguns estudos têm focado em grupos específicos dentro da população de usuários de substâncias, como indivíduos com uso de múltiplas drogas, que tendem a apresentar piores desfechos de tratamento. Uma revisão publicada em 2019 ressaltou a presença do apego inseguro em indivíduos com uso de múltiplas substâncias. Além disso, também foi observada uma correlação entre esses aspectos e parâmetros neurológicos, como alterações na substância branca²⁵. Há uma tendência de novos modelos de integrar o conhecimento sobre as bases neurobiológicas das adições com essa perspectiva psicológica de falhas na formação do apego e na regulação de emoções²⁶.

5.3. TEORIA DA REGULAÇÃO DO AFETO

Segundo essa teoria, a adição seria um resultado de deficiências nos sistemas de regulação de afeto. No entanto, a persistência do comportamento ao longo do tempo também contribuiria para a perpetuação dessa desregulação²⁷. Estudos avaliaram a presença de déficits na regulação emocional como um fator de

risco transdiagnóstico para o desenvolvimento de adições e patologias comórbidas na adolescência. Esse é um período crítico para o desenvolvimento neurológico, que pode ser determinante no desenvolvimento de mecanismos de regulação emocional²⁸. Uma metanálise publicada recentemente avaliou a associação entre regulação emocional e uso de substâncias. A análise dos estudos incluídos sugere que há uma correlação significativa, mas cuja magnitude pode variar de acordo com características da amostra. A associação parece ser maior conforme a faixa etária da amostra e também no caso de amostras clínicas²⁹.

5.4.DESREGULAÇÃO DE RECOMPENSA E ALOSTASE

Um modelo descrito por Koob buscou explicar a persistência do risco de recaída em indivíduos com transtornos aditivos utilizando a perspectiva da alostase. A adição corresponderia primariamente a uma desregulação dos mecanismos de recompensa, que piora progressivamente se o comportamento se mantém ao longo do tempo. A adaptação a esse processo impediria o retorno a um estado de homeostase. Portanto, o autor sugere que se estabeleceria um estado de alostase, ou seja, uma aparente estabilidade das funções de recompensa mantida por mudanças nos mecanismos cerebrais envolvidos. No entanto, esse estado alostático se expressaria como a manutenção do comportamento compulsivo de busca de substâncias e, assim, poderia manter o indivíduo mais vulnerável a recaídas⁸.

5.5.TEORIA DO APRENDIZADO DE REFORÇO HOMEOSTÁTICO

Essa teoria buscou integrar os aspectos de regulação homeostática e aprendizado do sistema de recompensa. A proposta dos autores consistiu em uma teoria computacional que explica a adição à cocaína em parte como um reforço comportamental aprendido devido à sensação de um efeito homeostático associado ao uso. Com o uso crônico, começariam a se desenvolver alterações na capacidade de ajuste homeostático. Essa teoria foi baseada em aspectos neurobiológicos da adição, incluindo experimentos com animais que possibilitam predições do padrão de uso³⁰. Mesmo previamente a esse estudo, os modelos de aprendizado por

reforço já eram avaliados como uma possível explicação para recaídas no uso de substâncias e em adições comportamentais³¹.

Enquanto essa teoria apresenta uma proposta integrativa entre as bases neurobiológicas e a regulação por meio do aprendizado, outros autores têm proposto hipóteses que questionam mais diretamente o modelo da adição como uma doença cerebral descrito por Volkow³². Lewis propôs que a adição se desenvolve como aprendizado e ressalta o papel deste nas alterações cerebrais. Também discute a repercussão que essa visão poderia ter em termos terapêuticos, como mudanças em relação ao estigma e na participação do paciente no tratamento³³.

5.6.MODELO DINÂMICO DOS SISTEMAS DE CONTROLE DO IMPULSO DE FUMAR

Esse modelo está inserido dentro de um grupo de teorias que ressalta o papel de mecanismos homeostáticos e da manutenção de parâmetros fisiológicos. Nesse sentido, o comportamento aditivo surgiria como uma resposta a impulsos necessários para se atingir a homeostase¹⁴. Essa teoria tem sido a base de estudos recentes que buscam avaliar a intensidade do impulso de fumar e sua correlação com o comportamento aditivo e outras variáveis. Utilizando-se intervenções pelo celular, um estudo propôs que seria possível identificar estados de afeto negativo e assim antecipar situações de risco que levariam o indivíduo a tomar a decisão de fumar³⁴.

6.DISCUSSÃO

A busca por um modelo para as adições, especialmente um que seja aplicável à prática clínica, se mantém como um objeto de estudo frequente na literatura. Alguns autores, por meio da revisão de modelos já descritos, propõem novas teorias para explicar o comportamento dos indivíduos adictos³⁵. Já foram apresentados também modelos que se correlacionam com os critérios diagnósticos do DSM-5³⁶. No entanto, a elaboração de teorias que tenham real impacto na abordagem dos transtornos por uso de substâncias permanece um desafio³⁷.

Em relação à compreensão das bases neurobiológicas dos transtornos aditivos, muitos avanços têm sido alcançados, inclusive com a utilização de modelos animais³⁸. Muitas evidências sustentam o modelo da adição como uma doença cerebral³⁹ e apontam seu impacto tanto em intervenções terapêuticas individuais quanto em políticas públicas³². Todavia, a persistência das adições como um problema de saúde pública e os desafios inerentes ao tratamento suscitam a elaboração de novas teorias que agreguem a esse conhecimento já estabelecido.

Publicações recentes que citam e revisitam a hipótese da automedicação sinalizam que as teorias homeostáticas podem ter um papel complementar às teorias biológicas^{17,19,20}. Esses modelos tendem a integrar os diferentes fatores que contribuem para o desenvolvimento da adição, como vulnerabilidades individuais, comorbidades psiquiátricas e fatores ambientais. Embora a hipótese da automedicação seja talvez a mais conhecida teoria que tem como base a busca pela regulação, novos modelos podem contribuir para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes. Um artigo recente destaca o componente de automedicação das adições, assim como as alterações neurobiológicas dos mecanismos de recompensa, mas sugere que a psicoterapia para esses transtornos tenha uma abordagem integrativa, abarcando outros aspectos psicológicos e sociais⁴⁰.

Seguindo a tendência de buscar novos modelos na área das adições, a compreensão dos processos de aprendizado envolvidos nesses transtornos também tem sido foco de estudo. Embora alguns autores apresentem uma dicotomia entre os modelos baseados no aprendizado e o modelo de doença, ambos podem ser

complementares e integrar aspectos biológicos e psicossociais. As teorias que enfatizam o processo de aprendizado também se correlacionam com a busca pelo equilíbrio. Sob essa perspectiva, a adição seria uma resposta desadaptativa a estressores ambientais, como traumas e adversidades socioeconômicas. Esses modelos também propiciam mudanças futuras em relação a tratamentos, ao enfatizar a escolha e o comportamento do paciente no processo de mudança, que pode se dar por meio de modificações cognitivas³³.

Os transtornos aditivos seguem sendo condições prevalentes, cujo tratamento pode ser bastante complexo, e a baixa adesão às estratégias de intervenções disponíveis pode ser o reflexo de uma narrativa ainda complexa que não atinge o público alvo. Além disso, a população acometida pode ser considerada heterogênea, apresentando diferentes características biológicas, comorbidades e contextos sociais. Portanto, a revisão dos modelos já existentes na literatura permanece sendo um meio de integrar o conhecimento científico e expandir estudos na busca de uma teoria mais integrativa para o desenvolvimento das adições. O entendimento da adição como uma desregulação da homeostase pode propiciar o desenvolvimento de terapêuticas que tenham como objetivo restabelecer o que seriam as condições de equilíbrio⁶. Dessa forma, pesquisas futuras poderão explorar novas possibilidades de avaliação e tratamento, tanto farmacológico quanto psicoterápico, para os transtornos por uso de substâncias e as adições comportamentais.

REFERÊNCIAS

1. Peacock A, Leung J, Larney S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction* 2018; 113: 1905–1926.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TRTM.
3. Volkow ND. Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10: 318–325.
4. Morris VL, Huffman LG, Naish KR, et al. Impulsivity as a mediating factor in the association between posttraumatic stress disorder symptoms and substance use. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy* 2020; 12: 659–668.
5. al'Absi M. The influence of stress and early life adversity on addiction: Psychobiological mechanisms of risk and resilience. In: *International Review of Neurobiology*. Elsevier, pp. 71–100.
6. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al. Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat* 2007; 32: 113–119.
7. Billman GE. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Front Physiol* 2020; 11: 200.
8. Koob G. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97–129.
9. LABOR UNOODA. WORLD DRUG REPORT 2021 (SET OF 5 BOOKLETS). S.I.: UNITED NATIONS, 2022.
10. Carmen B, Angeles M, Ana M, et al. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004; 99: 811–828.
11. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*; 2015. Epub ahead of print 31 May 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
12. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder: DISULFIRAM FOR ALCOHOL USE DISORDER. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 1749–1758.
13. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. Epub ahead of print 8 January 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
14. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Models of addiction. LU: Publications Office, <https://data.europa.eu/doi/10.2810/99994> (2013, accessed 25 December 2022).
15. Khantzian J. Focus on Heroin and Cocaine Dependence. *Am J Psychiatry*.
16. Khantzian EJ. The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications. 4.
17. Khantzian EJ. Commentary: It Is Not About Supply, It Is About Demand: Why the Self-Medication Hypotheses Is Still So Important. *Am J Addict* 2021; 30: 301–304.
18. McKernan LC, Nash MR, Gottdiener WH, et al. Further Evidence of Self-Medication: Personality Factors Influencing Drug Choice in Substance Use Disorders.

19. Smith LL, Yan F, Charles M, et al. Exploring the Link Between Substance Use and Mental Health Status: What Can We Learn from the Self-medication Theory? *J Health Care Poor Underserved* 2017; 28: 113–131.
20. Alexander AC, Ward KD. Understanding Postdisaster Substance Use and Psychological Distress Using Concepts from the Self-Medication Hypothesis and Social Cognitive Theory. *J Psychoactive Drugs* 2018; 50: 177–186.
21. Bowlby J. The Making and Breaking of Affectional Bonds: I. Aetiology and Psychopathology in the Light of Attachment Theory. *Br J Psychiatry* 1977; 130: 201–210.
22. Flores PJ. Addiction as an Attachment Disorder: Implications for Group Therapy. *Int J Group Psychother* 2001; 51: 63–81.
23. Estévez A, Jáuregui P, Sánchez-Marcos I, et al. Attachment and emotion regulation in substance addictions and behavioral addictions. *J Behav Addict* 2017; 6: 534–544.
24. Liu C, Ma J-L. Adult Attachment Style, Emotion Regulation, and Social Networking Sites Addiction. *Front Psychol* 2019; 10: 2352.
25. Hiebler-Ragger M, Unterrainer H-F. The Role of Attachment in Poly-Drug Use Disorder: An Overview of the Literature, Recent Findings and Clinical Implications. *Front Psychiatry* 2019; 10: 579.
26. Alvarez-Monjaras M, Mayes LC, Potenza MN, et al. A developmental model of addictions: integrating neurobiological and psychodynamic theories through the lens of attachment. *Attach Hum Dev* 2019; 21: 616–637.
27. P Mudar MLC. Drinking to regulate positive and negative emotions: a motivational model of alcohol use. *J Pers Soc Psychol*. Epub ahead of print November 1995. DOI: 10.1037//0022-3514.69.5.990.
28. Shadur JM, Lejuez CW. Adolescent Substance Use and Comorbid Psychopathology: Emotion Regulation Deficits as a Transdiagnostic Risk Factor. *Curr Addict Rep* 2015; 2: 354–363.
29. Weiss NH, Kiefer R, Goncharenko S, et al. Emotion regulation and substance use: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2022; 230: 109131.
30. Keramati M, Durand A, Girardeau P, et al. Cocaine addiction as a homeostatic reinforcement learning disorder. *Psychol Rev* 2017; 124: 130–153.
31. Redish AD, Jensen S, Johnson A, et al. Reconciling reinforcement learning models with behavioral extinction and renewal: Implications for addiction, relapse, and problem gambling. *Psychol Rev* 2007; 114: 784–805.
32. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med* 2016; 374: 363–371.
33. Lewis M. Brain Change in Addiction as Learning, Not Disease. *N Engl J Med* 2018; 379: 1551–1560.
34. Riley WT, Rivera DE, Atienza AA, et al. Health behavior models in the age of mobile interventions: are our theories up to the task? *Transl Behav Med* 2011; 1: 53–71.
35. Koski-Jannes A. In Search Of a Comprehensive Model of Addiction.
36. Jeste PDV, Lieberman P-EJA, Fassler TD, et al. American Psychiatric Association.
37. Glantz MD. Addiction Models and the Challenge of Having Impact. *Alcohol Clin Exp Res* 2019; 43: 1823–1828.
38. Ahmed SH. Validation crisis in animal models of drug addiction: Beyond non-disordered drug use toward drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35: 172–184.

39. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, et al. Addiction Circuitry in the Human Brain.
40. Feingold D, Tzur Bitan D. Addiction Psychotherapy: Going Beyond Self-Medication. *Front Psychiatry* 2022; 13: 820660.