

Co-ocorrência entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e uso de substâncias psicoativas

Co-ocorrecy between attention deficit hyperactivity disorder and psychoactive substances

Claudia M. Szobot,¹ Marcos Romano²

RESUMO

Existe forte associação entre o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e o transtorno por uso de substâncias psicoativas (TUSP) em estudos clínicos e comunitários. Estimam-se que aproximadamente 30% dos sujeitos com TUSP apresentem comorbidade com o TDAH, taxa significativamente maior do que a vista na população geral. Vários estudos vêm analisando o possível efeito do TDAH no risco de desenvolvimento de TUSP. O presente artigo revisa a literatura disponível às seguintes questões: a) natureza da associação entre o TDAH e o TUSP; b) efeitos do TDAH no TUSP; c) tratamento do TDAH na concomitância do diagnóstico de TUSP. Por fim, é oferecida uma integração das diferentes informações, sob um enfoque predominantemente clínico.

ABSTRACT

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is highly associated with substance use disorders (SUDs), both in clinical and community studies. Approximately 30% of subjects with SUDs present with comorbid ADHD, a prevalence rate significantly higher than that seen in the general population. The effect of ADHD on the development of SUDs have been subject to extensive studies. This article reviews the existing literature regarding: a) the nature of the association between ADHD and SUDs; b) the impact of ADHD on SUDs; c) the treatment of ADHD which co-occurs with SUDs. Finally an overview, from a predominantly clinical perspective, an integration of those data is proposed.

Palavras-chaves

TDAH, déficit de atenção, drogas, abuso de substância.

Key-words

ADHD, attention-deficit, drugs, substance abuse.

Recebido
31/05/2007
Aprovado
01/08/2007

1 Universidade Luterana do Brasil (Ulbra) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-UFRGS).
2 Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas da Universidade Federal de São Paulo (Uniad-Unifesp).

Endereço para correspondência: Claudia Szobot
Rua Ramiro Barcelos, 2.350, 4º andar – 90035-003 – Porto Alegre, RS
E-mail: cmszobot@terra.com.br

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE: DADOS GERAIS

Diversos estudos descreveram associação entre transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e transtorno por uso de substâncias psicoativas (TUSP), cogitando-se uma relação causal. Uma das hipóteses é de que parte do risco para o TUSP poderia ser explicada pela presença de TDAH, uma vez que este transtorno se inicia antes dos primeiros contatos do indivíduo com substância psicoativa (SPA) (em geral, na adolescência intermediária).

Há um corpo de pesquisas apontando que aproximadamente 75% dos pacientes usuários de SPA apresentam comorbidades psiquiátricas, como o transtorno de conduta (TC), o TDAH e transtornos do humor (Bukstein *et al.*, 1992; Clark *et al.*, 1997). No entanto, os dados da literatura não são concordantes em relação ao TDAH ser um fator de risco para o uso patológico de SPA em adolescentes isoladamente do TC, como será revisado a seguir. Sumarizamos os principais estudos que permitem inferências sobre a natureza da associação entre TDAH e TUSP, aqui agrupados a partir do tipo de amostra estudada: adultos com TUSP, adolescentes com TUSP, adultos com TDAH e adolescentes com TDAH. Posteriormente, comentaremos de que forma o TDAH poderia influenciar no risco para TUSP.

Existe uma associação causal entre TDAH e TUSP?

Estudos sobre **adultos com TUSP** (em geral, usuários de cocaína) constataram uma prevalência de TDAH ao redor de 35%, significativamente maior do que o esperado na população geral (Carroll e Rounsaville, 1993; Schubiner *et al.*, 2000). Os estudos sobre **adolescentes com uso/abuso de SPA** também apontam para uma maior taxa de TDAH, embora não seja claro se a associação pode ser atribuída ao TDAH isoladamente ou se poderia ser atribuída ao TC comórbido. Kuperman *et al.* (2001) encontraram uma maior prevalência de TDAH entre adolescentes usuários de álcool em comparação a controles. Nesse estudo, 72,2% dos jovens dependentes de álcool apresentavam diagnóstico de TDAH, TC ou TDAH + TC. Em estudo de caso-controle com adolescentes internados por alcoolismo, observou-se uma prevalência de 25% de TDAH (Ercan *et al.*, 2003). Em outros estudos semelhantes, a prevalência de TDAH também se revelou elevada (DeMilio, 1989; Horner e Scheibe, 1997). Embora pouco conclusivos, esses dados reforçam a importância de revisar sistematicamente a presença do TDAH em amostras clínicas de usuários de SPA.

A literatura apresenta uma série de estudos sobre **adolescentes com TDAH**, cujos resultados diferem bastante. Alguns estudos não encontram associação entre TDAH e uso de SPA em adolescentes (Weiss *et al.*, 1985; Mannuzza *et al.*,

al., 1991; Biederman *et al.*, 1997; Disney *et al.*, 1999), embora a maior parte destes não tenha controlado os resultados para o tratamento do TDAH, o que poderia diminuir os riscos de uso problemático de SPA, como recentemente demonstrado por Wilens *et al.* (2003) e Barkley *et al.* (2003).

Por outro lado Mannuzza *et al.* (1993) detectaram que o abuso de SPA foi significativamente mais prevalente em pacientes com TDAH (16%) em relação a controles (3%) (OR = 4,6), na idade média de 18 anos. Recente estudo de coorte controlado, que acompanhou adolescentes com TDAH dos 13 aos 18 anos, observou que os probandos apresentaram maiores taxas de uso de álcool e outras SPA (Molina e Pelham, 2003). Em estudo de seguimento, Tapert *et al.* (2002) demonstraram que adolescentes com habilidades atencionais limitadas estavam em maior risco para uso patológico de álcool e outras SPA. Mais ainda, quanto piores os escores em atenção/execução no início do estudo, maior o consumo de *Cannabis*. Recentemente, um estudo que acompanhou ao longo de dez anos 140 crianças/adolescentes com TDAH e 120 controles demonstrou que o grupo com TDAH apresentou significativamente mais uso regular de nicotina, álcool ou SPA ilícitas (*Hazard ratio* = 2,7; 2,3 e 2,2; respectivamente) (Biederman *et al.*, 2006).

Apesar de esses dados sugerirem que as crianças com TDAH apresentam maior risco de TUSP, a interpretação dos resultados não exclui a possibilidade de esses desfechos serem decorrentes, essencialmente, da comorbidade com TC, presente em 30% a 50% dos pacientes com TDAH (Biederman *et al.*, 1991). Um estudo prospectivo norte-americano com amostra comunitária demonstrou que o TDAH aumentava o risco para TUSP apenas na presença de um transtorno externalizante (August *et al.*, 2006). Por outro lado, um estudo de caso-controle na Região Sul do Brasil detectou que, entre adolescentes masculinos oriundos da comunidade com diagnóstico de TUSP para substâncias ilícitas, a presença de TDAH aumentou significativamente o risco para TUSP, mesmo se ajustando os resultados para a presença de TC já presente antes do diagnóstico de TUSP e outros confundidores como QI, etnia e religião (RC = 9,12; CI_{95%} = 2,84-29,31; p < 0,01) (Szobot *et al.*, 2007). No último estudo, todos os sujeitos eram virgens de tratamento para o TDAH, ao contrário do primeiro estudo mencionado.

Existe um corpo de estudos embasando a possibilidade de uma ligação independente entre TDAH e TUSP. Crianças e adolescentes com TDAH acumulam prejuízos tipicamente referidos na literatura de TUSP como aumentando o risco para experimentação e uso regular de SPA na adolescência, como baixa auto-estima e prejuízos acadêmicos (Tarter, 2002). Do ponto de vista neurobiológico, TDAH e TUSP também partilham alguns modelos de risco, como disfunção dopaminérgica, disfunção executiva e disfunção no sistema de recompensas (Sonuga-Barke, 2002; Volkow *et al.*, 2004; Fischer *et al.*,

2005; Kalivas e Volkow, 2005; Nigg e Casey, 2005; Seidman *et al.*, 2005). Por conseqüência, crianças e adolescentes com TDAH tendem a ser mais propensos a gratificações imediatas e a ter menor capacidade de planejar e antecipar situações, todas essas características diretamente associadas ao uso de SPA. Também, TDAH e TUSP podem ter influências genéticas em comum, como a proporcionada pelo gene DAT1 (Aron e Poldrack, 2005; Guindalini *et al.*, 2006). Por fim, os dados indicando que o tratamento do TDAH diminui o risco para TUSP reforçam, indiretamente, o TDAH como um fator de risco para o TUSP. O tratamento farmacológico do TDAH esteve associado a uma redução em 85% no risco de uso problemático de SPA em comparação a pacientes com TDAH sem tratamento (Biederman *et al.*, 1999). Em revisão da literatura, Wilens *et al.* (2003) demonstraram que, quando utilizado para fins do tratamento do TDAH desde a infância, o metilfenidato diminui o risco do TUSP.

Como o TDAH pode interferir no TUSP?

A presença de TDAH está associada a um menor intervalo de tempo entre a experimentação e o desenvolvimento de uso regular de SPA (Biederman *et al.*, 1997). Além disso, o TDAH pode afetar também curso e prognóstico da dependência química. O uso agudo de nicotina produz melhora na atenção (Hahn *et al.*, 2007), de forma que a experimentação “normal” de nicotina pode ter efeitos diferentes em portadores de TDAH: um portador pode sentir melhora cognitiva ao usar nicotina nas primeiras vezes, incentivando-o a usar novamente (Wilens *et al.*, 2007). De fato, indivíduos com TDAH apresentam maiores taxas de uso de nicotina (Kollins *et al.*, 2005) e apresentam mais dificuldades para parar de fumar (Pomerleau *et al.*, 1995).

Adolescentes com TDAH apresentaram maior prejuízo pelo uso das SPA e maior fissura (Horner e Scheibe, 1997). Outros dados demonstraram associação entre gravidade de desatenção e gravidade de uso de *Cannabis* (Tapert *et al.*, 2002). Adolescentes portadores de TDAH usuários de *Cannabis* apresentaram menor tempo de adesão ao tratamento e maiores taxas de recaídas em relação a usuários sem TDAH (White *et al.*, 2004). Em relação ao álcool, a presença de TDAH associou-se, em adolescentes, a recaídas mais imediatas e freqüentes (Ercan *et al.*, 2003). Transpondo tais achados para um cenário clínico, a presença de sintomas de TDAH pode facilitar a ocorrência de recaídas.

Tratamento do TDAH em comorbidade com TUSP

Considerações gerais

O tratamento começa por uma avaliação cuidadosa e abrangente de todas as áreas de vida do adolescente ou adulto que apresenta comorbidade do TDAH com TUSP. Fatores de risco e de proteção devem ser examinados cuidadosamente, incluindo fatores psicossociais, cognitivos, educacionais

e familiares. Deve-se considerar a possibilidade de comorbidades psiquiátricas, uma vez que estas são comumente encontradas no TDAH. Embora inexistam diretrizes específicas, considera-se útil pelo menos um mês de abstinência para avaliar de forma precisa e confiável os sintomas de TDAH (Wilens e Dodson, 2004). O uso de entrevistas semi-estruturadas e de escalas validadas é fortemente recomendado pela literatura (Wilens e Dodson, 2004). O tratamento deve contemplar todas as áreas de vida do indivíduo; suporte familiar tem papel crucial na recuperação, e deve-se considerar fortemente a retomada dos estudos ou do trabalho nos casos em que houve abandono destes; a participação em grupos de mútua ajuda deve ser estimulada, e a adesão ao tratamento, monitorada.

As necessidades terapêuticas de indivíduos com TUSP e TDAH devem ser consideradas simultaneamente; entretanto, a literatura recomenda que o TUSP seja abordado primeiro (Wilens, 2004). Dependendo da gravidade e da duração da dependência de substâncias, pode-se considerar a possibilidade de internação – principalmente se houver história de fracasso nos tratamentos anteriores. O ideal é iniciar o tratamento do TDAH após a estabilização da dependência química; mas uma conduta pragmática de tratar em conjunto o TDAH também deve ser considerada, pois, se por um lado o abuso de substâncias pode exacerbar os sintomas de TDAH, por outro lado os sintomas do TDAH tendem a frustrar os esforços do paciente em interromper o abuso de substâncias (Aviram *et al.*, 2001).

Farmacoterapia

Os medicamentos efetivos no tratamento do TDAH incluem estimulantes (metilfenidato, principalmente), agentes noradrenérgicos (atomoxetina), bupropiona, indutores de vigília (modafinil) (Wilens, 2003, 2006). Único estimulante disponível no Brasil para tratamento do TDAH, o metilfenidato é encontrado em três apresentações comerciais distintas: uma formulação de ação imediata e duas formulações de liberação controlada (MFD-SODAS, com duração do efeito de oito horas, e MFD-OROS, com duração do efeito de 12 horas).

Existem poucos estudos abertos e controlados que tenham avaliado resultados do tratamento farmacológico na comorbidade TUSP-TDAH (Levin *et al.*, 1998, 2002; Schubiner *et al.*, 2002). Os resultados disponíveis sugeriram que o tratamento é eficaz na redução dos sintomas do TDAH, embora tenha pouco efeito na redução do uso de SPA ou da fissura associada ao uso. Um ensaio clínico brasileiro (Szobot *et al.*, 2007), controlado com placebo, foi o primeiro estudo a avaliar o efeito terapêutico do metilfenidato em uma amostra ambulatorial de adolescentes com TUSP que não se encontravam abstinentes e eram virgens de tratamento; o metilfenidato de liberação controlada SODAS mostrou-se significativamente superior ao placebo em reduzir os sin-

tomas de TDAH e melhorar o funcionamento global dos adolescentes participantes do estudo. Embora não tenha havido efeito sobre o TUSP, é possível que isso se deva ao curto tempo de duração do estudo (seis semanas) e à falta de uma abordagem terapêutica simultânea específica; todos os adolescentes participantes do estudo eram dependentes de *Cannabis*, e a maioria também apresentava abuso ou dependência de cocaína.

Não há evidências de que o abuso de alguma SPA específica seja preditor de resposta ou de tolerância aos medicamentos usados para tratar o TDAH (Wilens, 2006). Também não existem evidências de que o uso de medicamentos para o TDAH exacerbe o TUSP, um receio comum entre os profissionais que tratam de dependentes químicos (Wilens, 2006). Doses terapêuticas de metilfenidato não pioram a adição mesmo em pacientes no uso ativo de drogas (Wilens, 2004). Estudos conduzidos por Nora Volkow (Volkow *et al.*, 2002; Volkow e Swanson, 2003) evidenciaram que o metilfenidato não apresenta o mesmo potencial de abuso que outras substâncias, como a cocaína. O metilfenidato de liberação controlada apresenta ainda menos potencial de abuso, pois leva ainda mais tempo para se separar do transportador de dopamina, no *striatum*, do que o metilfenidato de ação imediata (Wilens, 2004; Volkow, 2006). Atomoxetina, bupropiona e metilfenidato de liberação prolongada são recomendados para indivíduos com história muito recente (menos de três meses) de abuso de substâncias; depois desse período, qualquer medicação pode ser usada, inclusive metilfenidato de ação imediata (Wilens, 2004). Tanto o uso dos medicamentos quanto o uso de substâncias devem ser monitorados – este último por meio de *screenings* urinários aleatórios ao longo do tratamento (Wilens, 2004).

Psicoterapia

Diversas são as técnicas psicoterápicas com evidência de efetividade no tratamento da dependência química: TCC, prevenção de recaída, entrevista motivacional, programa dos 12 passos etc. (Aviram *et al.*, 2001). Também existem evidências de efetividade da TCC como uma abordagem complementar no tratamento do TDAH (Safren *et al.*, 2005). Uma abordagem psicoterápica eficaz para pacientes com essa comorbidade deve incluir os seguintes elementos: sessões estruturadas e propositivas, envolvimento proativo do terapeuta e conhecimento acerca do TDAH e do TUSP (Wilens, 2004). O uso de estratégias cognitivo-comportamentais pode potencializar o resultado do tratamento, principalmente ao abordar questões referentes a organização e planejamento, muitas vezes deficitárias mesmo nos portadores de TDAH em tratamento psicofarmacológico (Aviram *et al.*, 2001). O contexto das sessões de psicoterapia deve contribuir para estruturar o foco dos pacientes em tarefas necessárias para o desenvolvimento de habilidades e, ao

mesmo tempo, reduzir as distrações, o tédio e a inquietude. Esforços criativos por parte do terapeuta em buscar exemplos de exercícios práticos que integrem as duas patologias constituem uma estratégia valiosa para lidar com a tendência à distração e ao tédio nesses pacientes.

Uma das técnicas recomendadas é a prevenção de recaída (PR), pois é apropriada também para portadores de TDAH ao objetivar o desenvolvimento do controle de impulsos e a tolerar o desconforto fisiológico associado à fissura, por exemplo (Aviram *et al.*, 2001). A prevenção de recaída estimula o paciente a reconhecer pistas internas e gatilhos externos, o que é importante tanto para dependentes químicos quanto para portadores de TDAH. Além disso, estratégias que envolvam colocar as coisas no papel ou fazer listas sobre conseqüências positivas e negativas associadas ao uso de drogas dão forma a comportamentos mais efetivos para lidar com a abstinência. Tais estratégias têm por alvo as deficiências nas habilidades organizacionais e de memória, sintomas comuns tanto a dependentes químicos quanto a portadores de TDAH. Técnicas de resolução de problemas constituem outro pilar de diversos programas de tratamento cognitivo-comportamentais, sendo utilizadas como estratégias para antecipar ou neutralizar situações antes que possam disparar um gatilho para a recaída. Novamente, tanto dependentes químicos quanto portadores de TDAH apresentam déficits nessas áreas e uma prática repetida pode ajudá-los não apenas a evitar recaídas, mas também a desenvolver habilidades necessárias a outras áreas da vida (Aviram *et al.*, 2001).

CONCLUSÕES

Os dados disponíveis nos permitem algumas conclusões: (a) Estudos demonstraram que o tratamento com psicoestimulantes desde a infância proporciona efeito protetor para desenvolvimento de TUSP; (b) É possível que crianças e adolescentes com TDAH, independentemente da presença do TC, apresentem um maior risco para TUSP; (c) Os dados apontam para uma transição mais rápida da experimentação para uso problemático de SPA em adolescentes com TDAH; (d) Sintomas residuais de TDAH podem aumentar o risco para TUSP. Especial atenção a sintomas do TDAH que podem “melhorar” mediante o uso de SPA, como diminuição da impulsividade com o uso de *Cannabis* ou melhora na atenção com nicotina; (e) A presença de TDAH entre sujeitos com TUSP está associada a maior número de recaídas e menor adesão ao tratamento; (f) O TDAH em sujeitos com TUSP deve ser tratado preferencialmente com estimulantes de liberação controlada, tendo em vista o menor risco de abuso.

Potenciais conflitos de interesse: Claudia M. Szobot e Marcos Romano são palestrantes do Laboratório Janssen-Cilag.

REFERÊNCIAS

- Aron AR, Poldrack RA. The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11):1285-92, 2005.
- August GJ, Winters KC, Realmuto GM, Fahnhorst T, Botzet A, Lee S. Prospective study of adolescent drug use among community samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(7):824-32, 2006.
- Aviram RB, Rhum M, Levin FR. Psychotherapy of adults with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorder. *J Psychother Pract Res*, 10(3):179-86, 2001.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*, 111(1):97-109, 2003.
- Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Snyder LE *et al.* Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med*, 36(2):167-79, 2006.
- Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*, 148(5):564-77, 1991.
- Biederman J, Wilens T, Mick E, Faraone SV, Weber W, Curtis S *et al.* Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(1):21-9, 1997.
- Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*, 104(2):e20, 1999.
- Bukstein OG, Glancy LJ, Kaminer Y. Patterns of affective comorbidity in a clinical population of dually diagnosed adolescent substance abusers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(6):1041-5, 1992.
- Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry*, 34(2):75-82, 1993.
- Clark DB, Pollock N, Bukstein OG, Mezzich AC, Bromberger JT, Donovan JE. Gender and comorbid psychopathology in adolescents with alcohol dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(9):1195-203, 1997.
- DeMilio L. Psychiatric syndromes in adolescent substance abusers. *Am J Psychiatry*, 146(9):1212-4, 1989.
- Disney ER, Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Effects of ADHD, conduct disorder, and gender on substance use and abuse in adolescence. *Am J Psychiatry*, 156(10):1515-21, 1999.
- Ercan ES, Coşkunol H, Varan A, Toksöz K. Childhood attention deficit/hyperactivity disorder and alcohol dependence: a 1-year follow-up. *Alcohol Alcohol*, 38(4):352-6, 2003.
- Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Executive functioning in hyperactive children as young adults: attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity. *Dev Neuropsychol*, 27(1):107-33, 2005.
- Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D *et al.* A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(12):4552-7, 2006.
- Hahn B, Ross TJ, Yang Y, Kim I, Huestis MA, Stein EA. Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network. *J Neurosci*, 27(13):3477-89, 2007.
- Horner BR, Scheibe KE. Prevalence and implications of attention-deficit hyperactivity disorder among adolescents in treatment for substance abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(1):30-6, 1997.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162(8):1403-13, 2005.
- Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 62(10):1142-7, 2005.
- Kuperman S, Schlosser SS, Kramer JR, Bucholz K, Hesselbrock V, Reich T *et al.* Developmental sequence from disruptive behavior diagnosis to adolescent alcohol dependence. *Am J Psychiatry*, 158(12):2022-6, 2001.
- Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis*, 21(2):1-16, 2002.
- Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 59(6):300-5, 1998.
- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry*, 155(4):493-8, 1998.
- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 48(1):77-83, 1991.
- Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL 3rd. Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Atten Disord*, 7(2):93-100, 2003.
- Molina BS, Pelham Jr. WE. Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol*, 112(3):497-507, 2003.
- Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis*, 190(3):147-57, 2002.
- Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*, 17(3):785-806, 2005.
- Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse*, 7(3):373-8, 1995.
- Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther*, 43(7):831-42, 2005.
- Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol*, 10(3):286-94, 2002.
- Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ *et al.* Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry*, 61(4):244-51, 2000.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11):1263-72, 2005.
- Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD -- a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*, 130(1-2):29-36, 2002.
- Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr*, 7(1 Suppl):73-81, 2007.
- Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*, 63(Suppl 12):16-22, 2002.
- Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BS, Martins C, Ruaro P *et al.* Is Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder associated with illicit Substance Use Disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction*, in press.
- Szobot C, Rohde LA, Katz B, Ruaro P, Bukstein O, Schaefer T *et al.* Methylphenidate-SODAS improves Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adolescents with Substance Use Disorder: a randomized crossover clinical trial. *Submetido à publicação*.
- Tapert SF, Baratta MV, Abrantes AM, Brown SA. Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(6):680-6, 2002.
- Tarter RE. Etiology of adolescent substance abuse: a developmental perspective. *Am J Addict*, 11(3):171-91, 2002.
- Volkow ND. Stimulant medications: how to minimize their reinforcing effects? *Am J Psychiatry*, 163(3):359-61, 2006.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS *et al.* Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry*, 52(6):456-63, 1995.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord*, 6(Suppl 1):S31-43, 2002.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47(Suppl 1):3-13, 2004.
- Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*, 160(11):1909-18, 2003.

- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 24(2):211-20, 1985.
- White AM, Jordan JD, Schroeder KM, Acheson SK, Georgi BD, Sauls G *et al*. Predictors of relapse during treatment and treatment completion among marijuana-dependent adolescents in an intensive outpatient substance abuse program. *Subst Abus*, 25(1):53-9, 2004.
- Wilens TE. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, 63(22):2395-411, 2003.
- Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 27(2):283-301, 2004.
- Wilens TE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Am J Psychiatry*, 163(12):2059-63, 2006.
- Wilens TE, Adamson J, Sgambati S, Whitley J, Santry A, Monuteaux MC *et al*. Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am J Addict*, 16(Suppl 1):14-23, 2007.
- Wilens TE, Biederman J, Mick E. Does ADHD affect the course of substance abuse? Findings from a sample of adults with and without ADHD. *Am J Addict*, 7(2):156-63, 1998.
- Wilens TE, Dodson W. A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry*, 65(10):1301-13, 2004.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111(1):179-85, 2003.