

## A Perturbação por Uso de Substâncias como Comorbilidade em Doentes com Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

### Substance Use Disorder as a Comorbidity in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Maria Inês RIBEIRO<sup>✉1</sup>, Gustavo FRANÇA<sup>2</sup>

Acta Med Port 2025 Jun-Jul;38(6-7):398-407 • <https://doi.org/10.20344/amp.21937>

#### RESUMO

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é uma perturbação do neurodesenvolvimento que se manifesta por desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade. É uma perturbação com início na infância, mas que pode persistir na vida adulta. Está associada ao surgimento de várias comorbilidades, entre elas, muito frequentemente, o desenvolvimento de perturbação por uso de substâncias (PUS). Esta comorbilidade confere uma maior gravidade ao quadro clínico, e torna o tratamento mais complexo e desafiante. Apesar de serem patologias diferentes, apresentam algumas características etiológicas comuns. Esta revisão narrativa pretendeu estudar a associação entre a PHDA e a PUS, nomeadamente no que concerne à prevalência desta associação, etiologia e quais as melhores estratégias de diagnóstico e tratamento. Conclui-se que a PUS corresponde a uma das comorbilidades mais comuns entre os doentes com PHDA, com fatores genéticos, alterações neuroanatômicas e neurofisiológicas a correlacionarem ambas as patologias. Os doentes com PHDA, com PUS em comorbilidade, apresentam um início mais precoce da PUS, com um consumo mais intenso, e piores resultados terapêuticos. Assim, deve ser recomendada uma atenção especial a esta comorbilidade em doentes com PHDA, bem como uma pesquisa ativa de sintomas de PHDA em doentes com PUS. Esta pesquisa pode ser realizada primeiramente, através de escalas de *screening* de autopreenchimento. O tratamento adequado pode incluir uma combinação de tratamento farmacológico e não farmacológico, com estratégias dirigidas para ambas as patologias.

**Palavras-chave:** Comorbilidade; Diagnóstico Duplo; Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção/complicações; Perturbação por Uso de Substâncias; Prevalência; Terapia Combinada

#### ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder manifested by inattention and/or hyperactivity and impulsivity. It is a disorder that begins in childhood but can persist into adulthood. It is associated with the emergence of various comorbidities, including, very often, the development of substance use disorders (SUD). When present simultaneously, they contribute to more severe presentations of both conditions and makes treatment more complex and challenging. Despite being different conditions, they have potentially common etiological pathways. The main aims of this article were to study the correlation between ADHD and SUD, particularly concerning the prevalence of this association, etiology and what are the best diagnostic and treatment strategies. We conclude that SUD is one of the most common comorbidities among ADHD patients, with genetic factors, neuroanatomical and neurophysiological impairments correlating both conditions. Patients with ADHD and SUD have an earlier onset of SUD, heavier abuse and worse outcomes. Special attention to this disorder is recommended in patients with ADHD. Furthermore, an active search for ADHD in patients with SUD is highly recommended, which can be carried out in the first place with self-reported scales. The appropriate treatment seems to involve a combination of pharmacological and non-pharmacological approaches, with strategies targeting both conditions.

**Keywords:** Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/complications; Combined Modality Therapy; Comorbidity; Diagnosis, Dual (Psychiatry); Prevalence; Substance-Related Disorders

#### INTRODUÇÃO

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é uma perturbação do neurodesenvolvimento que cursa com um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade que interfere no funcionamento psicossocial do indivíduo.<sup>1</sup> Apesar de ser uma perturbação caracteristicamente associada à infância esta pode persistir ao longo dos anos e continuar para a idade adulta.<sup>1-3</sup> A perturbação por uso de substâncias (PUS) é uma perturbação mental caracterizada pelo uso repetido de substâncias. A característica essencial consiste na presença de um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicando o uso contínuo pelo indivíduo, apesar de problemas significativos relacionados com a substância.<sup>1</sup> A PUS é uma comorbilidade comum entre os doentes

com PHDA. Fatores como a apetência por estímulos novos, e a hipótese de automedicação de sintomas nucleares de PHDA podem ajudar a explicar esta comorbilidade.<sup>4-6</sup> Os doentes que apresentam esta comorbilidade tendem a começar o consumo de substâncias numa idade mais precoce, e a realizarem um consumo de maiores quantidades.<sup>7</sup> A PHDA e PUS, apesar de constituírem síndromes clínicas aparentemente distintas, apresentam origens etiológicas e um substrato neurobiológico comum, ocorrendo frequentemente juntas e contribuindo para o desenvolvimento e manutenção uma da outra e, desta forma, podem também hipoteticamente beneficiar de estratégias de tratamento comuns.<sup>6,8,9</sup> Este artigo pretende realizar uma revisão bibliográfica para estudar a associação entre a

1. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

2. Hospital de Magalhães Lemos. Unidade Local de Saúde Santo António. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Maria Inês Ribeiro. [aines.ribeiro26@gmail.com](mailto:aines.ribeiro26@gmail.com)

Recebido/Received: 12/06/2024 - Aceite/Accepted: 28/03/2025 - Publicado Online/Published Online: 28/04/2025 - Publicado/Publicado: 02/06/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



PUS e a PHDA, com um foco particular na prevalência desta associação, na avaliação das substâncias mais comumente utilizadas, e na avaliação das melhores estratégias terapêuticas nos doentes que apresentam esta comorbilidade.

## Metodologia

O presente estudo enquadra-se na tipologia de revisão narrativa da literatura. Iniciámos a exploração bibliográfica pela análise das bases de dados Google Scholar e PubMed, entre setembro e dezembro de 2023, utilizando os descritores: “attention deficit hyperactivity disorder”, “substance use disorder”, “comorbid”, “prevalence”, “dual diagnosis”, individualmente ou em associação. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigo científico, em língua inglesa. A seleção dos mesmos foi realizada com base na leitura do título e *abstract*, seguida da sua leitura integral. Não foram feitas restrições relativas à metodologia ou à data de publicação dos estudos.

## Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

A PHDA é uma perturbação do neurodesenvolvimento caracterizada por sintomas em três domínios: desatenção, impulsividade e hiperatividade. A classificação da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios, DSM-IV agrupava os sintomas em três subtipos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo ou combinado. Contudo esta terminologia foi substituída por apresentações na classificação DSM-V, o que reflete que os sintomas não são estanques e a apresentação pode variar ao longo do tempo.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico da PHDA é clínico e, de acordo com o DSM-V, implica a presença de seis ou mais critérios A1, critérios de desatenção e/ou seis ou mais critérios A2, critérios de hiperatividade e impulsividade, com impacto negativo nas atividades sociais, académicas e educacionais. Além disso, é necessário que vários sintomas estejam presentes antes dos 12 anos, que se manifestem em mais do que um ambiente ou contexto, que exista evidência de disfunção clinicamente significativa no funcionamento social, académico ou ocupacional e que os sintomas não sejam explicados por outras doenças mentais.<sup>1</sup> Do DSM-IV para o DSM-V foram realizadas algumas mudanças ao nível dos critérios diagnóstico, como a idade de início e o número de sintomas necessários para realizar o diagnóstico, em adolescentes mais velhos e adultos, passando a ser necessária a presença de pelo menos cinco sintomas.<sup>1</sup> A nova versão do DSM-V-TR mantém os critérios de diagnóstico, acrescentando apenas dados sobre a prevalência da PHDA (Tabela 1).<sup>10</sup>

O tratamento preconizado consiste numa abordagem multimodal que combina medidas não farmacológicas e

farmacológicas. Nas crianças, as medidas não farmacológicas incluem treino parental, reforço positivo, treino comportamental e medidas escolares. Nos adultos, estas englobam a psicoeducação, intervenções comportamentais e sociais, e psicoterapia. O tratamento farmacológico de primeira linha são os psicoestimulantes, destacando-se os de longa duração.<sup>11</sup> As opções incluem formulações de metilfenidato e anfetaminas. Como segunda linha, os fármacos não estimulantes incluem inibidores da recaptção de noradrenalina, como a atomoxetina e a viloxazina, bem como agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos, como a clonidina e a guanfacina. Alguns doentes podem beneficiar de combinações de estimulantes de curta e longa duração ou de estimulantes com não estimulantes. Entre os efeitos adversos mais comuns estão a redução do apetite e, no caso dos estimulantes, a insónia. Pequenos aumentos transitórios na frequência cardíaca e pressão arterial são comuns, mas geralmente sem relevância clínica. Existe um risco pequeno de hipertensão e doença arterial em adultos com uso prolongado de doses elevadas. O tratamento ideal requer um processo de tentativa e erro. Em suma, as diretrizes recomendam, em primeiro lugar o uso de metilfenidato, seguido da lisdexanfetamina ou de outras anfetaminas e depois de não estimulantes.<sup>12</sup> Apesar da eficácia da terapia farmacológica, apenas uma minoria das pessoas recebe o tratamento adequado, sendo esta percentagem ainda menor quando nos referimos a países menos desenvolvidos.<sup>13</sup>

## História natural da doença

A PHDA afeta cerca de 5% das crianças e cerca de 2% a 3% dos adultos.<sup>1,14,15</sup> É uma perturbação do neurodesenvolvimento da criança, mas que pode, em cerca de 50% a 70% dos casos, persistir na idade adulta.<sup>1-3</sup> A persistência da PHDA na idade adulta está diretamente associada ao surgimento de outras comorbilidades, com cerca de 80% dos adultos com PHDA a exibirem outra doença psiquiátrica. Entre as principais comorbilidades temos perturbações de ansiedade, perturbação por uso de substâncias, perturbações da personalidade, perturbações depressivas e perturbações específicas da aprendizagem. Esta emergência de comorbilidades leva a que, em muitos casos, os doentes recorram aos cuidados de saúde e recebam tratamento pelas comorbilidades e não para a PHDA.<sup>11</sup>

Novos estudos sobre a PHDA sugerem que pode ser possível haver um início da mesma apenas na idade adulta, PHDA de início tardio. Vários adultos cumprem todos os critérios de PHDA, exceto a presença de sintomas antes dos 12 anos, sugerindo um possível surgimento de novo da doença.<sup>8,11</sup> No entanto, é preciso cautela no que concerne à PHDA de início tardio. Um estudo recente sugere que vários casos primeiramente classificados como PHDA de início tardio, quando sujeitos a uma avaliação clínica

Tabela 1 – Diferenças nos critérios de diagnóstico da PHDA nas diferentes versões do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (parte 1 de 2)

	DSM-IV	DSM-V	DSM-V-TR
Nome do capítulo	Perturbações habitualmente diagnosticadas na primeira e na segunda infâncias e na adolescência	Perturbações do neurodesenvolvimento	Perturbações do neurodesenvolvimento
Critérios de Diagnóstico	<b>A</b> - Presença de <b>seis</b> ou mais sintomas	<b>A</b> - Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos <b>cinco</b> sintomas são necessários.	Sem alterações
	<b>B</b> - Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade que causam défice surgem <b>antes dos 7 anos</b> de idade.	<b>B</b> - Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes <b>antes dos 12 anos</b> de idade.	Sem alterações
	<b>C</b> - Alguns <b>défices</b> provocados pelos sintomas estão presentes em dois ou mais contextos [p.e., escola (ou trabalho) e em casa]	<b>C</b> - Vários <b>sintomas</b> de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (p.e., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).	Sem alterações
	<b>D</b> - Devem existir provas claras de um <b>défice clinicamente significativo</b> do funcionamento social, académico ou laboral	<b>D</b> - Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, académico ou profissional ou de que <b>reduzem a sua qualidade</b> .	Sem alterações
	<b>E</b> - Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante uma <b>Perturbação Global do Desenvolvimento</b> , Esquizofrenia ou outra Perturbação Psicótica e não são mais bem explicados por outra perturbação mental (por exemplo, perturbação do humor, perturbação de ansiedade, perturbação dissociativa ou perturbação da personalidade)	<b>E</b> - Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outra perturbação mental (por exemplo, perturbação do humor, perturbação de ansiedade, perturbação dissociativa ou perturbação da personalidade, <b>intoxicação ou abstinência de substâncias</b> ).	Sem alterações
Tipos	<b>Subtipos:</b> tipo combinado, tipo predominantemente desatento, tipo predominantemente hiperativo-impulsivo. <b>Nota de codificação:</b> Para sujeitos (especialmente adolescentes e adultos) que atualmente tenham sintomas e que já não preencham todos os critérios, deve especificar-se “ <b>em remissão parcial</b> ”.	<b>Apresentações:</b> apresentação combinada, apresentação predominantemente desatenta, apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva. <b>Em remissão parcial:</b> Quando todos os critérios foram preenchidos no passado, nem todos os critérios foram preenchidos nos últimos 6 meses, e os sintomas ainda resultam em prejuízo no funcionamento social, académico ou profissional. <b>Gravidade:</b> leve, moderada, grave.	Sem alterações

Tabela 1 – Diferenças nos critérios de diagnóstico da PHDA nas diferentes versões do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (parte 2 de 2)

	DSM-IV	DSM-V	DSM-V-TR
Prevalência	A prevalência da perturbação de défice de atenção/hiperatividade está estimada em 3%-5% nas crianças em idade escolar. Os dados sobre a prevalência na adolescência e na idade adulta são limitados.	Levantamentos populacionais sugerem que a PHDA ocorre na maioria das culturas em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos.	Levantamentos populacionais sugerem que a PHDA ocorre mundialmente em cerca de 7,2% das crianças; No entanto, a prevalência a nível transnacional varia muito, de 0,1% a 10,2% das crianças e adolescentes. <b>A prevalência é mais elevada em populações especiais, como crianças de acolhimento ou em ambientes correccionais.</b> Numa meta-análise transnacional, a PHDA ocorreu em 2,5% dos adultos.
Questões diagnósticas	- Questões diagnósticas relativas à cultura, idade e ao género	- Questões diagnósticas relativas ao género - Questões diagnósticas relativas à cultura	- Questões diagnósticas relativas ao sexo e ao género - Questões diagnósticas relativas à cultura

mais cuidada, apresentavam uma sintomatologia mais bem explicada por PUS ou por outra perturbação mental. Por outro lado, também vários doentes podem ter sintomas *subthreshold* em criança (ou pouca memória sobre estes), acabando por não ter critérios para um diagnóstico formal de PHDA em crianças e serem classificados como um diagnóstico de PHDA de início tardio.<sup>16</sup>

Perturbação por uso de substâncias

A PUS refere-se a padrões de uso de substâncias com impacto negativo na saúde física e mental e na vida do indivíduo. Está presente em cerca de 30% dos adultos e 9% dos adolescentes.<sup>15</sup> Todas estas substâncias provocam uma ativação direta do sistema de recompensa cerebral. A PUS e todas as fases envolvidas nesta, como intoxicação, abstinência e tolerância, são mais frequentes em homens do que em mulheres.<sup>17,18</sup>

O início precoce da PUS, durante a adolescência, está diretamente correlacionado com um pior prognóstico. Nestes casos, existe um consumo mais frequente, uma escalada mais rápida no uso de substâncias, menos procura de tratamento e uma duração mais prolongada da doença.<sup>15,19</sup>

O diagnóstico da PUS segundo o DSM-V é feito com critérios que avaliam o controlo sobre o uso de substâncias (critérios 1 a 4), disfunção social (critérios 5 a 7), o risco do uso de substâncias (critérios 8 e 9) e critérios farmacológicos (critérios 10 e 11), mais concretamente a tolerância (critério 10) e abstinência (critério 11). A PUS pode ser classificada quanto à sua gravidade em ligeira (dois a três sintomas), moderada (quatro a cinco sintomas) ou grave (mais do que seis sintomas).<sup>1</sup> De forma geral, o tratamento é baseado em psicoterapia, tratamento das complicações e

reabilitação.

Relativamente ao contexto português da perturbação por uso de substâncias, a canábis é a droga mais consumida, com um agravamento significativo no consumo de risco elevado entre os jovens de 15 - 24 anos, que quase duplicou em cinco anos e sextuplicou em dez. Dados do Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas (INPG 2022) indicam que 11% da população de 15 - 74 anos consumiu alguma droga ao longo da vida, sendo a canábis a mais prevalente. O consumo intensivo e diário/quase diário de canábis foi reportado por uma fração significativa de consumidores, com 0,7% da população geral apresentando consumo de risco elevado ou moderado, subindo para 1,3% na faixa dos 15 - 34 anos.<sup>20</sup>

No inquérito anual de 2022, “Comportamentos Aditivos aos 18 anos: inquérito aos jovens participantes no Dia da Defesa Nacional”,<sup>20</sup> as prevalências de consumo de qualquer droga entre jovens de 18 anos foram de 34% ao longo da vida, 27% nos últimos 12 meses e 16% nos últimos 30 dias. A canábis apresentou prevalências semelhantes às de qualquer droga, enquanto 11%, 8% e 4% dos inquiridos tinham consumido outra droga ao longo da vida nos últimos 12 meses e 30 dias, respetivamente. Entre estas substâncias destacaram-se as anfetaminas/metanfetaminas (incluindo *ecstasy*), com prevalências de 6% ao longo da vida, 5% nos últimos 12 meses e 2% nos últimos 30 dias, seguidas pela cocaína, alucinogénios, novas substâncias psicoativas (NSP) e opiáceos. Os consumos continuam a ser mais expressivos nos rapazes.<sup>20</sup>

Relativamente ao álcool, observa-se um panorama de agravamento nos consumos de risco elevado e dependência, apesar do aumento da abstinência na população geral

EDITORIAL  
ARTIGO DE REVISÃO  
ARTIGO ORIGINAL  
ARTIGO CURTO  
PROTÓTIPO  
CARTAS  
IMAGENS MÉDICAS  
NORMAS ORIENTAÇÃO  
CASO CLÍNICO

entre 2017 e 2022. Registou-se uma diminuição na idade média de início do consumo e aumentos no consumo recente e atual, na embriaguez severa e na dependência, que quase quadruplicou em dez anos. Estes agravamentos foram mais expressivos nos homens e em grupos etários específicos, como os jovens de 15 - 24 e 25 - 34 anos e os adultos de 35 - 54 anos. Entre jovens de 18 anos, apesar da estabilidade do consumo recente, verificou-se um aumento do consumo *binge* e da embriaguez, especialmente no grupo feminino. Adicionalmente, o número de pessoas a iniciar tratamento por problemas relacionados com o álcool atingiu valores recorde, tal como os internamentos hospitalares e os óbitos por doenças atribuíveis ao álcool.<sup>21</sup>

### Relação entre a perturbação de hiperatividade e défice de atenção e a perturbação por uso de substâncias

A PUS é uma das comorbilidades mais comuns presente nos doentes com PHDA. Esta associação é mais prevalente nos homens do que nas mulheres e apresenta vários desafios.<sup>14,22,23</sup> Os doentes com PHDA representam uma população sensível, com uma tendência a um início mais precoce de PUS, uma escalada rápida desde o primeiro contacto com a substância até ao desenvolvimento de dependência e uma maior tendência para o abuso de mais do que uma substância. Para além disso, o tratamento é também um desafio, apresentando estes doentes um curso mais crónico da PUS, maior número de hospitalizações e uma menor adesão terapêutica (Fig. 1).<sup>2,15,18,19,24,25</sup>

Cerca de um terço dos doentes com PHDA desenvolve PUS, sendo esta probabilidade de desenvolver PUS o dobro da probabilidade presente na população geral.<sup>3,11,23,25</sup> Por outro lado, a prevalência de PHDA nos doentes que procuram tratamento para PUS varia entre os 20% e os 25%.<sup>8,24,26,27</sup> Vários fatores contribuem para a emergência de PUS nos doentes com PHDA, entre eles temos as características inerentes ao diagnóstico de PHDA, como a impulsividade, a procura de novas sensações e disfunção no pensamento executivo, que são fatores de risco estabelecidos para a PUS.<sup>7</sup> Outra hipótese para explicar a emergência de PUS é a teoria de automedicação, que defende que os pacientes com PHDA usam substâncias com o intuito de aliviar os seus sintomas. Esta hipótese é sustentada pelo efeito de algumas substâncias nos níveis de dopamina.<sup>28</sup> Além disto, os indivíduos com PHDA são expostos, mais frequentemente, a situações de risco psicossociais, em resultado de insucesso académico e influências negativas dos pares, que podem levar a uma exposição precoce a substâncias (Fig. 2).<sup>7</sup>

Nos doentes com PHDA o álcool é a substância primária de abuso mais comum, com uma prevalência de cerca de 54%, seguida pela nicotina (20% - 40%), estimulantes (15%), cannabis (10,8%) e opioides (10,8%).<sup>29</sup> Os doentes

com PHDA apresentam frequentemente policonsumos. Capusan *et al*<sup>18</sup> concluíram que os doentes com PHDA não tinham preferência por nenhuma substância em específico, o que pode ser explicado pelo uso das substâncias para alívio sintomático com recurso aquela que estiver mais facilmente disponível ou a preferências culturais.<sup>18</sup>

### Neurofisiologia e genética

A PHDA e a PUS relacionam-se através de predisposições genéticas, alterações neuroanatômicas e neurofisiológicas.

Alterações no sistema dopaminérgico ocupam um papel central em ambas as patologias. Na PHDA existem sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos hipoativos, com défice da via mesolímbica e da via inibitória córtex pré-frontal. A ligação ao transportador da dopamina (DAT) e aos recetores da dopamina D2 e D3 estão diminuídas em doentes com PHDA, quando comparados com a população normal.<sup>6,8</sup> O consumo de substâncias provoca um aumento da dopamina a nível do estriado ventral e conduz a adaptações neurológicas na via mesolímbica (via de recompensa dopaminérgica). Desta forma, a presença de um sistema dopaminérgico deficiente, torna os indivíduos com PHDA mais sensíveis aos efeitos do uso de substâncias. Para

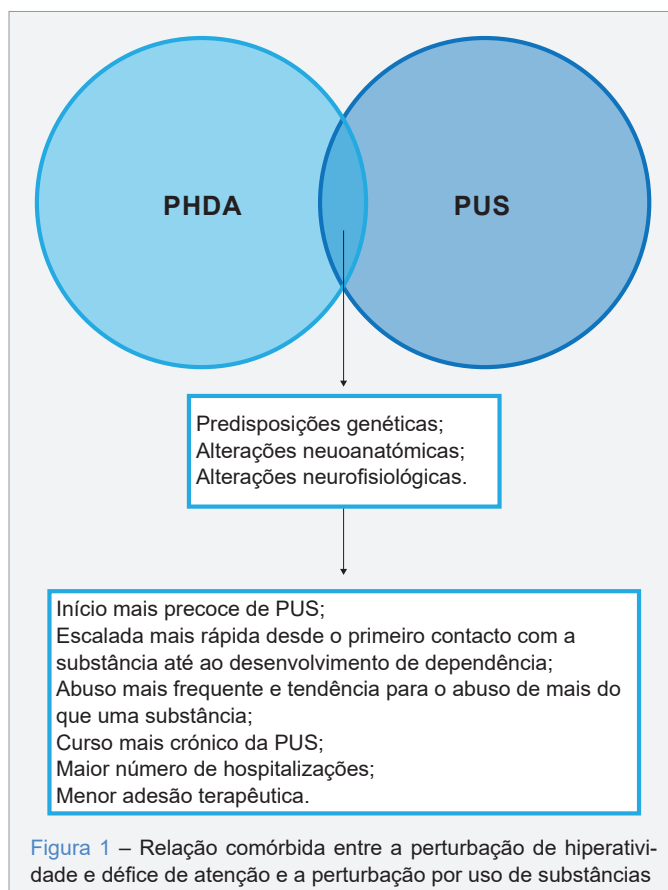
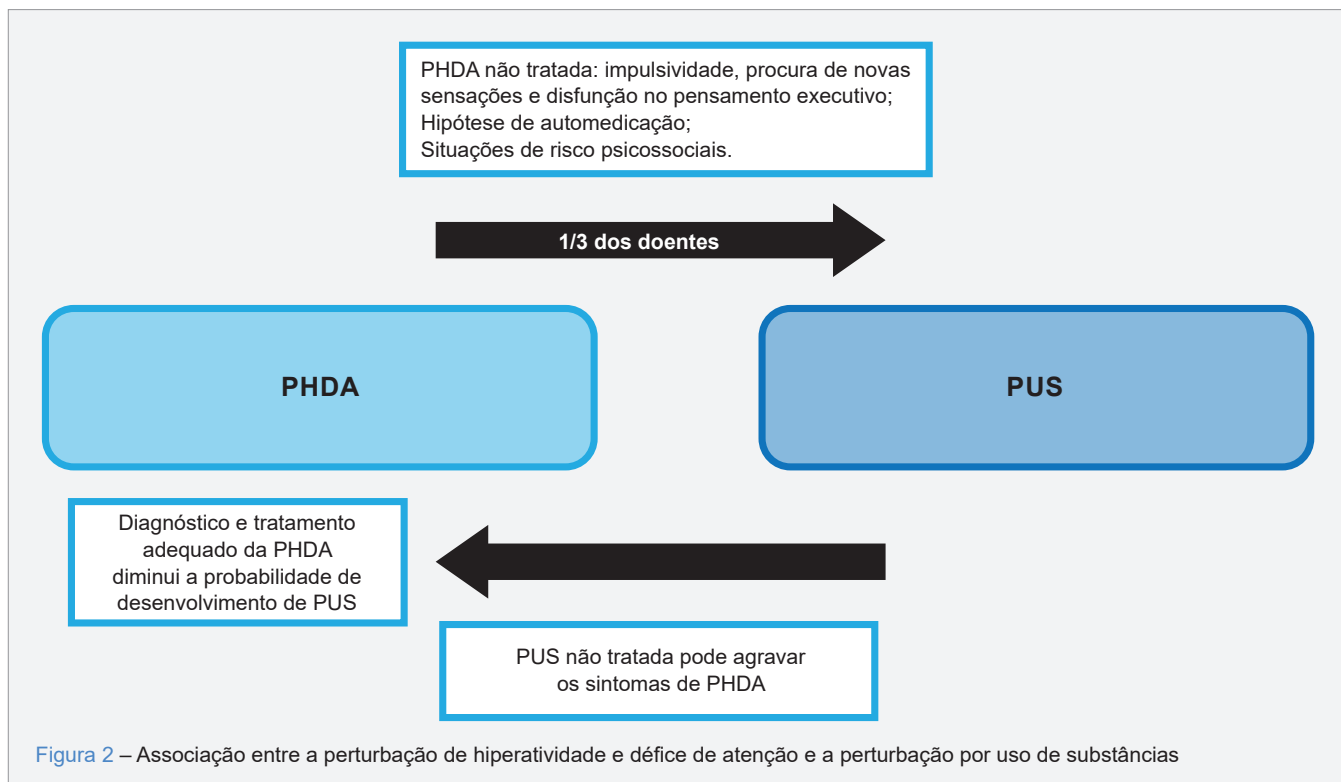


Figura 1 – Relação comórbida entre a perturbação de hiperatividade e défice de atenção e a perturbação por uso de substâncias





além de disfunção dopaminérgica, existe também disfunção serotoninérgica nos doentes com PHDA. O álcool e a nicotina provocam um aumento da função serotoninérgica, mais uma vez explicando a maior sensibilidade a estes por parte dos doentes com PHDA.<sup>9,30</sup>

Tanto a PHDA como a PUS são perturbações com um componente genético. A herdabilidade da PHDA é de cerca de 71% a 73% e a da PUS cerca de 40% a 55%.<sup>9</sup> Cerca de 50% do abuso de álcool em doentes com PHDA é explicado por fatores genéticos.<sup>30,31</sup> Com base nas alterações dos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, Groenman *et al*<sup>9</sup> criaram *scores* de risco genético e apesar de ser expectável que tanto o *score* de risco genético dopaminérgico como o serotoninérgico fossem capazes de prever o risco de PUS nos doentes com PHDA, apenas o *score* de risco genético serotoninérgico mostrou correlação e apenas para o abuso de álcool.<sup>9</sup>

Algumas alterações neuroanatômicas foram objetivadas neste grupo de doentes, mais concretamente em doentes com PHDA e abuso de cocaína. Estes apresentam uma maior redução de substância cinzenta na região occipital e no putâmen.<sup>32</sup>

### Diagnóstico

Como os doentes com PHDA e PUS apresentam um prognóstico mais desfavorável, é importante um diagnósti-

co precoce de PUS nos doentes com PHDA e uma procura ativa de PHDA nos doentes que se apresentam para tratamento de PUS. Este diagnóstico apresenta vários desafios, entre os quais a sobreposição de sintomas entre ambas as patologias e a subnotificação dos mesmos. Apesar de menos frequente, pode haver um exagero dos sintomas por parte dos doentes com o objetivo de obter prescrição para medicação estimulante.<sup>26,33–35</sup>

O uso de *Continuous Performance Tests* (CPT) é atualmente uma ferramenta de avaliação neuropsicológica complementar ao diagnóstico de PHDA. Este teste permite avaliar a atenção seletiva, a atenção sustentada e a impulsividade. Entre os parâmetros avaliados estão os erros de comissão, que ocorrem quando o indivíduo responde incorretamente a um estímulo não-alvo, refletindo impulsividade ou dificuldade em inibir respostas automáticas. A possibilidade de ser utilizada como ferramenta auxiliar de diagnóstico em doentes que apresentam PHDA e PUS foi estudada, tendo por base a hipótese de que, como ambas as doenças estão associadas a alterações na atenção, seria esperado um CPT com défices mais severos na comorbilidade entre PHDA e PUS do que na PHDA isolada. Os resultados foram contraditórios, apesar de alguns estudos terem relatado um maior número de erros de comissão,<sup>36–39</sup> outros não encontraram a mesma associação.<sup>40–43</sup> Desta forma conclui-se que não existem diferenças significativas

nos resultados que permitam que este seja utilizado como ferramenta de diagnóstico.<sup>33</sup>

Outras ferramentas auxiliares de diagnóstico incluem a escala *Conners' Adult ADHD Rating Scale Screening Self-Rating* (CAARS-S-SR), *Adult ADHD Rating Scale* (ASRS), *Wender Utah Rating Scale* (WURS), *Attention Deficit Scales for Adults* (ADSA), escalas de autorrelato e ainda a entrevista *Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus* (MINI-Plus) e a *DIVA 2.0* (Entrevista de Diagnóstico de PHDA em Adultos). Todos estes instrumentos foram considerados válidos para o rastreio de PHDA em doentes com PUS, mas para que o diagnóstico de PHDA possa ser realizado é necessária avaliação clínica especializada daqueles que testem positivo no rastreio. A ASRS, quando usado o *cut-off* de quatro pontos, apresentou uma sensibilidade de 87,5% e uma especificidade de 68,8%.<sup>34</sup> Contudo Luderer *et al*<sup>26</sup> sugerem o uso de *cut-offs* mais baixos, pois ao diminuir os mesmos a sensibilidade melhorava, apesar de haver um aumento do número de falsos positivos. Os melhores resultados foram obtidos com o uso da combinação da ASRS com a CAARS-S-RS.<sup>26</sup>

Na prática clínica, o diagnóstico de PHDA em doentes com PUS é frequentemente adiado para quando é alcançado um período de abstinência, resultando num atraso do início de um tratamento integrado para ambas as patologias. Um estudo demonstrou que é possível realizar o diagnóstico de PHDA durante a fase ativa de consumo de substâncias, apresentando uma estabilidade do diagnóstico de PHDA de 95,3% entre a fase ativa e uma fase de diminuição de consumo ou abstinência.<sup>44</sup>

No que concerne o despiste de PUS em doentes já diagnosticados com PHDA a abordagem torna-se mais simples. Existem várias ferramentas que podem ser utilizadas nos cuidados de saúde primários, de forma simples e rápida, entre as quais o acrónimo CRAFT (acrónimo com as perguntas “Já andou de carro conduzido por alguém que tivesse consumido álcool?”, “Já consumiu para relaxar?”, “Já consumiu sozinho?”, “Já se esqueceu do que fez enquanto consumia álcool?”, “Os amigos ou família alguma vez disseram que devia reduzir o consumo?”, “Alguma vez teve problemas enquanto consumia?”) e CAGE (um acrónimo com as perguntas chave “Já tentou reduzir o consumo de álcool?”, “Fica irritado com as críticas sobre o consumo?”, “Sente-se culpado pelo consumo de álcool?”, “Sente necessidade de beber logo pela manhã?”).<sup>45</sup>

### Tratamento da perturbação por hiperatividade e défice de atenção com estimulantes e as suas consequências na perturbação por uso de substâncias

O tratamento farmacológico de primeira linha preconizado para a PHDA é o uso de fármacos estimulantes, tais como o metilfenidato. Contudo algumas dúvidas quanto à

relação entre este tratamento e o surgimento e curso de PUS surgem na literatura. A preocupação face à possível relação do tratamento estimulante com o surgimento de PUS assenta na hipótese de este causar uma sensibilização. Esta hipótese postula que a exposição a estimulantes provoca alterações no sistema dopaminérgico, nomeadamente aumentando as concentrações de dopamina no núcleo *accumbens*, levando a um aumento da sensibilidade ao efeito de drogas.<sup>46,47</sup> Em oposição a esta hipótese, é sugerido pela literatura um possível efeito protetor com o tratamento estimulante. O fármaco estimulante, ao tratar os sintomas cardinais da PHDA, leva a uma diminuição da PUS.<sup>47</sup>

Vários estudos demonstraram que o início de um tratamento farmacológico adequado para a PHDA durante a infância está associado a uma diminuição do risco de desenvolvimento de PUS na idade adulta.<sup>47-49</sup> Um estudo recente concluiu que os participantes que tinham história de PHDA medicada apresentavam menos alterações em todos os domínios funcionais e um menor consumo de álcool, canábis e outras drogas ilegais, quando comparados com doentes com PHDA não medicada.<sup>49</sup> Em concordância com estes resultados, Groenman *et al*<sup>47</sup> concluíram que os doentes com PHDA a realizar tratamento estimulante apresentavam o mesmo risco de desenvolver PUS que o grupo controlo com indivíduos saudáveis. Contudo este efeito protetor diminuiu com a idade, o que suporta os benefícios de um início precoce do tratamento.<sup>47</sup> Também os estudos em adultos demonstraram benefícios no uso de estimulantes no tratamento da PHDA e PUS.<sup>50,51</sup>

### Tratamento

A abordagem do doente com PHDA e PUS comórbida é complexa. Estes doentes apresentam uma fraca adesão ao tratamento e uma resposta insatisfatória aos tratamentos habitualmente utilizados. Tendo em conta a interligação de ambas as patologias, o tratamento adequado dos sintomas da PHDA é o fator chave para o sucesso do tratamento da PUS.<sup>8</sup>

No que concerne ao tratamento farmacológico, os estudos sugerem que os doentes com PUS e PHDA podem necessitar de doses superiores de metilfenidato para atingir um bom controlo dos sintomas da PHDA. A necessidade de doses crescentes estabiliza nos primeiros dois anos de tratamento, o que pode ser justificado pela utilização de doses insuficientes inicialmente devido à falta de normas estabelecidas para a abordagem destes doentes. A estabilização da dose necessária contraria a possibilidade de uma tolerância crescente aos estimulantes ao longo do tratamento.<sup>52</sup> Os doentes tratados com doses mais elevadas de metilfenidato mostraram ter uma maior adesão ao tratamento, superior em cerca de 15%, do que aqueles que

utilizavam doses mais baixas.<sup>53</sup>

Apesar de existir pouca evidência na literatura acerca da terapia não farmacológica neste grupo de doentes, esta parece apresentar um papel promissor. Um estudo recente comparou doentes a realizar terapia cognitivo-comportamental apenas direcionada ao tratamento da PUS, com doentes que recebiam terapia cognitivo-comportamental integrada, com estratégias direcionadas tanto para a PUS como para a PHDA. Na terapia integrada, durante uma primeira fase do tratamento esta foi direcionada apenas para a PUS e baseada no manual *Motivational Enhancement Therapy manual and Cognitive Behavioral Coping skills training*. Numa segunda fase a terapia foi direcionada para ambas as patologias, sendo a abordagem da PHDA baseada no programa de terapia cognitivo-comportamental *Mastering your adult ADHD*. Os doentes que receberam uma terapia integrada mostraram uma melhoria mais significativa nos sintomas de PHDA, demonstrando que esta adição simples e fácil de implementar pode resultar em melhorias.<sup>54</sup>

O grupo *International Collaboration on ADHD and Substance Abuse* (ICASA) publicou um consenso internacional para a abordagem dos doentes com PHDA e PUS. Neste consenso é sugerida uma abordagem que combine farmacoterapia com terapêuticas não farmacológicas direcionadas para ambas as doenças. A terapia farmacológica preferida consiste em doses elevadas de estimulantes de libertação prolongada ou, no caso dos doentes com abuso alcoólico, a atomoxetina, que demonstrou alguma evidência de superioridade.<sup>35</sup> Outro consenso foi recentemente publicado, baseado na combinação de dados resultantes de investigação científica com a experiência obtida na prática clínica. Para a obtenção deste consenso um grupo de 55 peritos de 17 países classificou 37 afirmações, subdivididas em seis categorias (generalidades sobre a PHDA e PUS, risco de desenvolvimento de PUS, rastreio e diagnóstico, tratamento psicossocial da PHDA e PUS comórbida, tratamento farmacológico da PHDA e PUS comórbida e tratamento complementar), construídas com base na literatura disponível. Este grupo concordou com uma abordagem multimodal destas patologias, incluindo a disponibilização de tratamento farmacológico, preferencialmente estimulantes de libertação prolongada, e não farmacológico, com psicoeducação e terapia cognitivo-comportamental. A única afirmação que não reuniu consenso foi a necessidade de

abstinência ou, pelo menos, uma redução e estabilização do abuso de substância antes do tratamento farmacológico da PHDA.<sup>55</sup>

## CONCLUSÃO

A relação entre a PHDA e a PUS é inequívoca. Os indivíduos com PHDA representam uma população suscetível ao desenvolvimento de comorbilidades psiquiátricas, sendo uma das mais comuns a PUS. Nestes doentes, a PUS tem início em idades mais jovens, existe uma evolução mais rápida da perturbação, um abuso mais grave e uma maior prevalência de policonsumos. Estas duas patologias partilham influências genéticas e alterações neurofisiológicas e neuroanatômicas. Um dos mecanismos centrais na relação da PHDA e da PUS é a disfunção do sistema dopaminérgico. Tendo em conta que muitos doentes recorrem aos cuidados de saúde pelos sintomas da PUS, ainda sem o diagnóstico de PHDA, e tendo em conta a relação inequívoca entre estas duas patologias, é recomendado um rastreio de PHDA nos doentes com PUS. O tratamento destes doentes é complexo e ainda necessita de mais investigação, contudo uma abordagem multimodal parece apresentar vantagens. Os estimulantes de libertação prolongada apresentam bons resultados em doses mais elevadas. Utilizar uma terapia não farmacológica com estratégias para a gestão de ambas as perturbações parece ser também um passo importante.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

MIR: Conceção e elaboração do manuscrito.

GF: Revisão crítica do manuscrito.

Ambos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## CONFLITOS DE INTERESSE

GF recebeu honorários de consultoria e apoio para participar no 9<sup>th</sup> *World Congress of ADHD 2023* da BIAL; recebeu honorários de consultoria da Jaba Recordati.

MIR declara não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5.ª ed. Vila Franca de Xira: Climepsi Editores; 2024.
2. Kaye S, Ramos-Quiroga JA, van de Glind G, Levin FR, Faraone S V., Allsop S, et al. Persistence and subtype stability of ADHD among substance use disorder treatment seekers. *J Atten Disord*. 2019;23:1438-53.
3. Choi WS, Woo YS, Wang SM, Lim HK, Bahk WM. The prevalence of psychiatric comorbidities in adult ADHD compared with non-ADHD populations: a systematic literature review. *PLoS ONE*. 2022;17:e0277175.
4. Mariani JJ, Khantzian EJ, Levin FR. The self-medication hypothesis and psychostimulant treatment of cocaine dependence: An update. *Am J Addict*. 2014;23:189-93.



5. Manni C, Cipollone G, Pallucchini A, Maremmani AGI, Perugi G, Maremmani I. Remarkable reduction of cocaine use in dual disorder (adult attention deficit hyperactive disorder/cocaine use disorder) patients treated with medications for ADHD. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3911.
6. van Amsterdam J, van der Velde B, Schulte M, van den Brink W. Causal factors of increased smoking in ADHD: a systematic review. *Subst Use Misuse*. 2018;53:432-45.
7. Perugi G, Pallucchini A, Rizzato S, De Rossi P, Sani G, Maremmani AGI, et al. Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder with comorbid substance-use disorder (SUD). *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:343-55.
8. Luo SX, Levin FR. Towards precision addiction treatment: new findings in co-morbid substance use and attention-deficit hyperactivity disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:14.
9. Groenman AP, Greven CU, van Donkelaar MJ, Schellekens A, van Hulzen KJE, Rommelse N, et al. Dopamine and serotonin genetic risk scores predicting substance and nicotine use in attention deficit/hyperactivity disorder. *Addict Biol*. 2016;21:915-23.
10. Koutsoklenis A, Honkasilta J. ADHD in the DSM-5-TR: What has changed and what has not. *Front Psychiatry*. 2023;13:1064141.
11. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. 2017;17:302.
12. Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, Cortese S, Hartman CA, Hollis C, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10:11.
13. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9:47-65.
14. Hartman CA, Larsson H, Vos M, Bellato A, Libutzki B, Solberg BS, et al. Anxiety, mood, and substance use disorders in adult men and women with and without attention-deficit/hyperactivity disorder: a substantive and methodological overview. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;151:105209.
15. Zulauf CA, Sprich SE, Safren SA, Wilens TE. The complicated relationship between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders: topical collection on child and adolescent disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16:436.
16. Sibley MH, Rohde LA, Swanson JM, Hechtman LT, Molina BSG, Mitchell JT, et al. Late-onset ADHD reconsidered with comprehensive repeated assessments between ages 10 and 25. *Am J Psychiatry*. 2018;175:140-9.
17. López-Toro E, Wolf CJ, González RA, van den Brink W, Schellekens A, Vélez-Pastrana MC. Network analysis of DSM symptoms of substance use disorder and frequently co-occurring mental disorders in patients with substance use disorder who seek treatment. *J Clin Med*. 2022;11:2883.
18. Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of adult ADHD and its subtypes with substance use disorder in a large population-based epidemiological study. *J Atten Disord*. 2019;23:1416-26.
19. Molina BS, Howard AL, Swanson JM, Stehli A, Mitchell JT, Kennedy TM, et al. Substance use through adolescence into early adulthood after childhood-diagnosed ADHD: findings from the MTA longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59:692-702.
20. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Sumário executivo - a situação do país em matéria de drogas e toxicodependências 2022. 2022. [consultado 2024 dez 29]. Disponível em: <https://www.icad.pt/DocumentList/GetFile?id=603&languageId=1>.
21. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Sumário executivo - a situação do país em matéria de álcool 2022. 2022. [consultado 2024 dez 29]. Disponível em: [https://sicad.pt/PT/Publicacoes/Paginas/detalhe.aspx?itemId=193&lista=SICAD\\_PUBLICACOES&bkUrl=BK/Publicacoes/](https://sicad.pt/PT/Publicacoes/Paginas/detalhe.aspx?itemId=193&lista=SICAD_PUBLICACOES&bkUrl=BK/Publicacoes/)
22. Solberg BS, Halmøy A, Engeland A, Igland J, Haavik J, Klungsøyr K. Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137:176-86.
23. Chen Q, Hartman CA, Haavik J, Harro J, Klungsøyr K, Hegvik TA, et al. Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13:e0204516.
24. Iick R, Moggi F, Slobodin O, Dom G, Mathys F, Van Den Brink W, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder and global severity profiles in treatment-seeking patients with substance use disorders. *Eur Addict Res*. 2020;26:201-10.
25. Palma-Álvarez RF, Barta C, Carpentier PJ, Carruthers S, Crunelle CL, Demetrovics Z, et al. Validity of the ADHD module of the mini international neuropsychiatric interview plus for screening of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: ADHD screening with MINI-Plus. *Span J Psychiatry Ment Health*. 2023;16:11-5.
26. Luderer M, Kaplan-Wickel N, Richter A, Reinhard I, Kiefer F, Weber T. Screening for adult attention-deficit/hyperactivity disorder in alcohol dependent patients: underreporting of ADHD symptoms in self-report scales. *Drug Alcohol Depend*. 2019;195:52-8.
27. Van De Glind G, Brynte C, Skutle A, Kaye S, Konstenius M, Levin F, et al. The international collaboration on ADHD and substance abuse (ICASA): mission, results, and future activities. *Eur Addict Res*. 2020;26:173-8.
28. Young S, Sedgwick O. Attention deficit hyperactivity disorder and substance misuse: an evaluation of causal hypotheses and treatment considerations. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:1005-14.
29. van de Glind G, Konstenius M, Koeter MWJ, van Emmerik-van Oortmersen K, Carpentier PJ, Kaye S, et al. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend*. 2014;134:158-66.
30. Wimberley T, Agerbo E, Horsdal HT, Ottosen C, Brikell I, Als TD, et al. Genetic liability to ADHD and substance use disorders in individuals with ADHD. *Addiction*. 2020;115:1368-77.
31. Derks EM, Vink JM, Willemsen G, Van Den Brink W, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on the relationship between adult ADHD symptoms and self-reported problem drinking in 6024 Dutch twins. *Psychol Med*. 2014;44:2673-83.
32. van Wingen GA, van den Brink W, Veltman DJ, Schmaal L, Dom G, Booij J, et al. Reduced striatal brain volumes in non-medicated adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131:198-203.
33. Slobodin O. The utility of the CPT in the diagnosis of ADHD in individuals with substance abuse: a systematic review. *Eur Addict Res*. 2020;26:283-94.
34. National Comorbidity Survey. Adult ADHD self-report scale (ASRS-v1). [consultado 2023 dez 29]. Disponível em: <http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>.
35. Crunelle CL, Van Den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, et al. International consensus statement on screening, diagnosis and treatment of substance use disorder patients with comorbid attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Addict Res*. 2018;24:43-51.
36. McClernon FJ, Kollins SH, Lutz AM, Fitzgerald DP, Murray DW, Redman C, et al. Effects of smoking abstinence on adult smokers with and without attention deficit hyperactivity disorder: Results of a preliminary study. *Psychopharmacology*. 2008;197:95-105.
37. Rigbi A, Yakir A, Sarner-Kanyas K, Pollak Y, Lerer B. Why do young women smoke VI. A controlled study of nicotine effects on attention: pharmacogenetic interactions. *Pharmacogenomics J*. 2011;11:45-52.
38. Ginsberg Y, Hirvikoski T, Lindefors N. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry*. 2010;10:112.
39. Kollins SH, English JS, Roley ME, O'Brien B, Blair J, Lane SD, et al. Effects of smoking abstinence on smoking-reinforced responding, withdrawal, and cognition in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*. 2013;227:19-30.
40. Miguel CS, Martins PA, Moleda N, Klein M, Chaim-Avancini T, Gobbo MA, et al. Cognition and impulsivity in adults with attention deficit hyperactivity disorder with and without cocaine and/or crack dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2016;160:97-104.

41. Slobodin O, Blankers M, Kapitány-Fövény M, Kaye S, Berger I, Johnson B, et al. Differential diagnosis in patients with substance use disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder using continuous performance test. *Eur Addict Res.* 2020;26:151-62.
42. Levin ED, Conners CK, Sparrow C, Hinton ES, Erhardt H, Meck JE, et al. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology.* 1996;123:55-63.
43. Wallace AL, Wade NE, Hatcher KF, Lisdahl KM. Effects of cannabis use and subclinical ADHD symptomology on attention based tasks in adolescents and young adults. *Arch Clin Neuropsychol.* 2019;34:700-5.
44. van Emmerik-van Oortmerssen K, Vedel E, Kramer FJ, Koeter MW, Schoevers RA, van den Brink W. Diagnosing ADHD during active substance use: feasible or flawed? *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:371-5.
45. Mao AR, Findling RL. Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. *Postgrad Med.* 2014;126:42-51.
46. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55:878-85.
47. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, Franke B, Greven CU, Hoekstra PJ, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Brit J Psychiatry.* 2013;203:112-9.
48. McCabe SE, Veliz P, Boyd CJ. Early exposure to stimulant medications and substance-related problems: The role of medical and nonmedical contexts. *Drug Alcohol Depend.* 2016;163:55-63.
49. Coetzee C, Schellekens AF, Truter I, Meyer A. Effect of past pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder on substance use disorder. *Eur Addict Res.* 2023;29:9-18.
50. Quinn PD, Chang Z, Hur K, Gibbons RD, Lahey BB, Rickert ME, et al. ADHD medication and substance-related problems. *Am J Psychiatry.* 2017;174:877-85.
51. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 2014;109:440-9.
52. Skoglund C, Brandt L, D'Onofrio B, Larsson H, Franck J. Methylphenidate doses in attention deficit/hyperactivity disorder and comorbid substance use disorders. *European Neuropsychopharmacology.* 2017;27:1144-52.
53. Skoglund C, Brandt L, Almqvist C, D'Onofrio BM, Konstenius M, Franck J, et al. Factors associated with adherence to methylphenidate treatment in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36:222-8.
54. van Emmerik-van Oortmerssen K, Vedel E, Kramer FJ, Blankers M, Dekker JJ, van den Brink W, et al. Integrated cognitive behavioral therapy for ADHD in adult substance use disorder patients: results of a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend.* 2019;197:28-36.
55. Özgen H, Spijkerman R, Noack M, Holtmann M, Schellekens AS, Van De Glind G, et al. International consensus statement for the screening, diagnosis, and treatment of adolescents with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder. *Eur Addict Res.* 2020;26:223-32.