CARMEN SÍLVIA MIGUEL

Estudo comparativo do desempenho cognitivo de portadores adultos do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) associado a Transtorno por Uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) e portadores adultos de TDAH e sem a presença de TUSP

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Mario Rodrigues Louzã Neto

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Miguel, Carmen Sílvia

Estudo comparativo do desempenho cognitivo de portadores adultos do Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) associado a Transtorno por Uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) e portadores adultos de TDAH e sem a presença de TUSP / Carmen Sílvia Miguel. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Psiquiatria.

Orientador: Mario Rodrigues Louzã Neto.

Descritores: 1. Transtorno de Deficit de Atenção com Hiperatividade
2.Cocaína 3.Atenção 4.Função executiva 5.Tomada de decisões 6.Cognição
7.Comportamento impulsivo 8.Adulto

USP/FM/DBD-213/14

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes desta pesquisa pela participação e pela possibilidade de conhecimento que me proporcionaram;

Ao Prof. Dr. Mario Rodrigues Louzã Neto, por aceitar pesquisar meu tema de interesse no Ambulatório do PRODATH, por sua participação ativa na realização das avaliações clínicas dos pacientes e na logística desta pesquisa;

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) No. 2009/15106-3, pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) No. 161097/2011-1, pela concessão da bolsa de Mestrado;

À psicóloga Luciana Carvalho Monteiro, por apresentar meu projeto de pesquisa à coordenação do PRODATH;

Às psiquiatras Maria Aparecida da Silva, Tiffany Chaim e Tania Maria Alves, pela realização das avaliações clínicas dos pacientes;

Às psicólogas Paula Andreia Martins, Nathalya Moleda, Margarete Klein, Maria Angela Gobbo, que auxiliaram na aplicação dos testes neuropsicológicos;

Ao Prof. Dr. André Malbergier, à Profa. Dra. Flavia Jungerman e à equipe de enfermagem do Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREa), à Dra. Vera Lucia Gomes e a sua equipe do Hospital Geral de Taipas, e à psicóloga Laura Fracasso e à equipe da Associação Promocional Oração e Trabalho (APOT) pela possibilidade de contato com os pacientes internados e pelo auxílio logístico;

À enfermeira Norma Aparecida da Silva, pelo auxílio logístico para a execução desta pesquisa;

À estatística Mel de Oliveira, pelo auxílio nas análises;

Aos funcionários do CEAPESQ e da Pós-Graduação do Instituto de Psiquiatria da USP, que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu realizasse esta pesquisa;

À Profa. Dra. Ana Regina Noto, à Profa. Dra. Mônica Levit Zilberman e ao Prof. Dr. Guilherme Polanczyk, pelas sugestões dadas para este trabalho na Qualificação.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 Características clínicas do TDAH	21
2.2 Possíveis influências do TDAH na vida diária.....	22
2.3 Prevalência de TDAH entre adultos.....	23
2.4 Comorbidades psiquiátricas em adultos com TDAH.....	24
2.5 TDAH e transtorno por uso de substâncias psicoativas (TUSP).....	27
2.6 Relação TDAH e dependência de cocaína	30
2.7 TDAH sem outra especificação, subtipos de TDAH e uso de substâncias psicoativas, TUSP.....	31
2.8 Hipóteses sobre a origem da relação TDAH e TUSP	33
2.8.1 Aspectos clínicos	33
2.9 TDAH e inteligência	38
2.10 Cognição e TDAH	39
2.11 Cognição e cocaína	40
2.12 Impulsividade	42
2.13 Cognição e impulsividade no TDAH e na dependência de cocaína....	42
2.14 Modelos neurocognitivos do TDAH.....	43
2.14.1 Modelo neuropsicológico híbrido de funções executivas (Autorregulatório) (Barkley, 1997).....	43
2.14.2 Modelo cognitivo/energético (Seargent <i>et al.</i> , 2003).....	44
2.14.3 Modelo de aversão à demora (Sonuga-Barke, 2003)	45
2.14.4 Teoria do desenvolvimento dinâmico (Sagvolden <i>et al.</i> , 2005).....	47
3 OBJETIVOS	51
3.1 Objetivo Primário	51
3.2 Objetivos secundários.....	51
3.3 Hipóteses	51

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	54
4.1 Locais do estudo.....	54
4.2 Participantes	54
4.3 Critérios de inclusão	55
4.4 Critérios de exclusão	56
4.5 Instrumentos	56
4.5.1 Questionário sociodemográfico e clínico	56
4.5.1.1 Questionário Sociodemográfico (Jungerman et al., 2006).	56
4.6 Instrumentos de avaliação clínica	57
4.6.1 Adaptação transcultural para o Português da escala <i>Adult Self-Report Scale</i> para avaliação do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em adultos (ASRS 18) (Mattos et al., 2006) para rastrear sinais/sintomas de TDAH	57
4.6.2 <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (M.I.N.I. 5.0.0.) (Amorim, 2000)	57
4.6.3 Teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST) versão brasileira (Henrique et al., 2006)	57
4.6.4 <i>Addiction Severity Index</i> (ASI-6) módulo DROGAS (Kessler, 2007).....	58
4.6.5 Adaptação e validade de constructo da escala de impulsividade de Barratt (BIS-11) versão brasileira (von Diemen et al., 2007).....	58
4.7 Verificação da Abstinência de substâncias psicoativas	58
4.7.1 <i>Kit Rapid Drugs Screen Rapid One</i> (COC/THC) (www.abmc.com)	58
4.8 Bateria neuropsicológica.....	59
4.8.1 Teste de Dominância Manual - modificado de <i>Annet - Handedness Inventory</i> (Annett 1967, Briggs et al., 1975, Lezak et al., 2012).....	59
4.8.2 Vocabulário – Escala de Inteligência Weschler Abreviada (WASI) (Casa do Psicólogo - Weschler, 1999).....	60
4.8.3 Raciocínio Matricial - Escala de Inteligência Weschler Abreviada (WASI) (Casa do Psicólogo - Weschler, 1999)	60
4.8.4 <i>Stroop Color Word Test</i> – Versão Victoria (Stroop, 1935; Strauss et al., 1998).	60
4.8.5 <i>Trail Making Test</i> partes A e B (TMT) (Reitan, 1958, Spreen et al., 1998).....	61
4.8.6 <i>Continuous Performance Test</i> (CPT II) (Conners et al., 2004, Strauss et al., 2006)	61
4.8.7 <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> – versão computadorizada (WCST) (Heaton et al., 1993)	62

4.8.8 <i>Iowa Gambling Test</i> (IGT) (Bechara <i>et al.</i> , 2007)	62
4.8.9 Dígitos – Ordem Direta (OD) e Ordem Indireta (OI) – Escala de Inteligência para adultos. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira (WAIS III) (Weschler, 1997, Nascimento, 2004)	63
4.8.10 Sequência de Números e Letras (SNL). Escala de Inteligência para adultos. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira (WAIS III) (Weschler, 1997, Nascimento, 2004)	63
4.8.11 Torre de Hanoi (TH) (Spreen <i>et al.</i> , 1998)	63
4.8.12 <i>Controlled Oral Word Association Test</i> (COWAT- FAS) (Benton <i>et al.</i> , 1994, Strauss <i>et al.</i> , 1998)	64
4.8.13 Memória Lógica A e B – Weschler Memory Scale – III (WMS III) (Weschler, 1997).....	64
4.8.14 <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> (RAVLT) versão brasileira (Strauss <i>et al.</i> , 2006).....	64
4.8.15 <i>Reading the Mind in the Eyes Test</i> . Tradução brasileira (Baron-Cohen <i>et al.</i> , 2001)	65
4.9 Procedimentos	65
4.10 Cálculo do tamanho da amostra e poder do estudo	66
4.10.1 Análise estatística	66
5 RESULTADOS	69
5.1 Fluxograma de seleção do estudo	69
5.2 Questionário sociodemográfico.....	70
5.3 Características clínicas	70
5.4 Uso de substâncias psicoativas	71
5.5 Avaliação neuropsicológica.....	72
5.6 Avaliação de impulsividade.....	73
6 DISCUSSÃO.....	76
6.1 Dados sociodemográficos.....	76
6.2 Aspectos clínicos	77
6.3 Comorbidades.....	77
6.4 Perfis cognitivos	66
7 CONCLUSÃO	88
8 ANEXOS.....	90
9 REFERÊNCIAS	98

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ASI 6	<i>Addiction Severity Index</i> Versão 6 (Validação Transcultural da Escala da Gravidade de Dependência)
ASRS 18	<i>Adult Self Report Scale</i> (Adaptação Transcultural para o português – versão 1.1)
BIS 11	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i> (Adaptação e validade de constructo)
COWA	<i>Category Oral Word Association</i>
CPT	<i>Continuous Performance Test</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders</i> - 4 th Edition
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders</i> - 5 th Edition
IGT	<i>Iowa Gambling Task</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
ML	Memória Lógica
PRODATH	Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade no Adulto
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
SCT	<i>Stroop Color Test</i>
SNL	Sequência de Números e Letras
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDAH+COC	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade com Dependência de Cocaína e/ou crack
TH	Torre de Hanoi
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TUSP	Transtorno por uso de Substâncias Psicoativas
USP	Universidade de São Paulo
WAIS III	<i>Weschler Intelligence Scale for Adults</i> – Terceira Edição
WASI	<i>Weschler Abbreviated of Intelligence</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

WMS III

Weschler Memory Scale III – Terceira Edição

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência de comorbidades psiquiátricas no adulto TDAH.....	10
Tabela 2	Comorbidades psiquiátricas no adulto TDAH com dependência de cocaína.....	26
Tabela 3	TDAH sem outra especificação, subtipos de TDAH, uso de substâncias psicoativas e TUSP.....	32
Tabela 4	Bateria neuropsicológica.....	59
Tabela 5	Características sociodemográficas dos grupos TDAH+COC e TDAH	70
Tabela 6	Características clínicas e de comorbidades psiquiátricas dos grupos TDAH+COC e TDAH.....	71
Tabela 7	Características de uso de substâncias psicoativas nos grupos TDAH+COC e TDAH	72
Tabela 8	Desempenho nos testes neuropsicológico TDAH+COC e TDAH.....	74
Tabela 9	Desempenho na Escala de Impulsividade	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Risco de TUSP em adultos TDAH não tratados.	29
Figura 2	Substâncias psicoativas e fatores de riscos para o desenvolvimento de TUSP no TDAH.....	31
Figura 3	Relação TDAH e TUSP direta ou indireta	37
Figura 4	Modelo neuropsicológico híbrido de funções executivas (autorregulatório)	44
Figura 5	Modelo cognitivo/energético.....	45
Figura 6	Modelo aversão à demora	46
Figura 7	Teoria do desenvolvimento dinâmico - atraso no reforço	47
Figura 8	Fluxograma de seleção do estudo	69

RESUMO

Miguel CS. *Estudo comparativo do desempenho cognitivo de portadores adultos do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) associado a Transtorno por Uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) e portadores adultos de TDAH e sem a presença de TUSP* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Objetivo: O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno por uso de substâncias psicoativas (TUSP) são frequentemente comórbidos. Apesar disso, observa-se que poucos dados foram publicados a respeito do desempenho cognitivo e de impulsividade de adultos TDAH com e sem dependência de cocaína e/ou crack. Este estudo procurou verificar a presença de diferenças cognitivas em funções executivas, memória verbal e em impulsividade em grupos de adultos com TDAH com e sem dependência de cocaína e/ou crack, e se a presença de outras comorbidades psiquiátricas influencia estas diferenças. **Desenho:** Uma amostra de adultos com TDAH com dependência de cocaína e/ou crack (grupo experimental) e uma amostra de adultos TDAH sem dependência de qualquer substância psicoativa (grupo controle). **Métodos:** A amostra foi formada por pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-IV. Formaram o grupo experimental adultos com TDAH e dependência de cocaína e/ou crack (TDAH+COC) internados na Associação Promocional Oração e Trabalho (APOT), e nas enfermarias do Hospital Geral de Taipas, e do Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudo de Álcool e Drogas (GREA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP). O grupo controle foi formado por adultos com TDAH sem dependência de qualquer substância psicoativa atendidos no ambulatório do Programa de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (PRODATA) do IPq-HCFMUSP. **Instrumentos:** O desempenho cognitivo foi verificado por: *Vocabulário* (WASI); *Raciocínio Matricial* (WASI); *Rey Auditory Verbal*

Learning Test (RAVLT); Torre de Hanói; Memória Lógica (WMS III); FAS; Digit Span (WAIS III); Sequência de Números e Letras (WAIS III); Reading Mind in the Eyes Task; Stroop, Trail Making (partes A e B); Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Conner's Continuous Performance Test (CPT) e Iowa Gambling Test (IGT). A Escala de Barratt (BIS 11) verificou as dimensões de impulsividade, o Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0.), e a presença de comorbidades psiquiátricas, Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) foi usado no rastreio do uso de substâncias psicoativas e o Addiction Severity Index (ASI 6 – módulo DROGAS) investigou o histórico do uso de substâncias psicoativas. Resultados: O grupo TDAH+COC apresentou QI mais baixo, déficits nas habilidades verbais, na aprendizagem implícita em tomada de decisão, lentificação no tempo de resposta e maior impulsividade motora comparado ao grupo TDAH. O grupo TDAH mostrou déficits em atenção seletiva, velocidade de processamento e busca visual comparado ao grupo TDAH+COC. Não houve diferenças significativas em memória verbal. O grupo TDAH+COC apresentou maior presença de outras comorbidades psiquiátricas (Transtorno de Personalidade Antissocial, Risco de Suicídio, Episódio Maníaco) Conclusão: Dois perfis diferentes foram encontrados. O grupo TDAH+COC mostrou déficits relacionados às áreas pré-frontal dorsolateral e ventromedial, enquanto o grupo TDAH mostrou déficits relacionados à área pré-frontal dorsolateral. Estes resultados podem ser explicados pelo modelo de “An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on cognitive and affective neuroscience” que sugere que a falta de regulação nos mecanismos “top down” estão influenciando as alterações cognitivas e impulsividade.

Descritores: Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade; Cocaína; Atenção; Função executiva; Tomada de decisões; Cognição; Comportamento Impulsivo; Adulto.

SUMMARY

Miguel CS. *Comparative study of the cognitive performance in adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) with Substance Use Disorder (SUD) and a group of adults with ADHD without SUD* [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Background: Comorbidity is frequent between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and cocaine dependence. Despite this fact, scarce data have been published with regard to the neuropsychological profile and impulsiveness traits of adult ADHD individuals with and without comorbid cocaine and/or crack dependence. The aim of the present study was to fill this gap in the literature by assessing cognitive differences in executive functions, verbal memory, and impulsiveness in groups of adult ADHD patients with and without cocaine and/or crack dependence, and determining whether the presence of other psychiatric comorbidities influences these differences. Study design: One group of adults with ADHD and comorbid cocaine and/or crack dependence (experimental) and one group of adults with ADHD and no psychoactive substance abuse or dependence (control). Methods: Male and female patients aged 18 and 60 years with a diagnosis of ADHD with or without comorbid cocaine and/or crack dependence by the DSM-IV criteria were recruited for the study. The experimental group (ADHD+COC) consisted of adults with ADHD and comorbid cocaine and/or crack dependence admitted to Associação Promocional Oração e Trabalho (APOT), in the Hospital Geral de Taipas wards, or a ward of the Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudo de Álcool e Drogas (GREA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP). The control group (ADHD) comprised adults with ADHD without any psychoactive substance dependence; these patients received care at the outpatient clinic of the IPq-HCFMUSP Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Program. Instruments: The patients's neuropsychological performance was assessed using the following measures: *Vocabulary* and *Matrix Reasoning* (WASI); *Rey Auditory*

Verbal Learning Test (RAVLT); Tower of Hanoi; Logical Memory (WMS III); FAS; Digit Span (WAIS III); Letter-Number Sequencing (WAIS III); Reading the Mind in the Eyes Test; Stroop; Trails (A and B parts); Iowa Gambling Test (WCST); Conner's Continuous Performance Test (CPT), and Iowa Gambling Test (IGT). The Barratt Scale (BIS-11) assessed the factors of impulsiveness, the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0.) identified psychiatric comorbidities, the validated Brazilian version of the Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) was used to screen for use of psychoactive substances and the Addiction Severity Index (ASI-6 - module DRUGS) assessed the history of psychoactive substance use. Results: The ADHD+COC group showed deficits in verbal skills, lower IQ, poor decision making, and lentification in reaction times and motor impulsiveness compared with the ADHD group. The ADHD group showed deficits in selective attention, processing speed and visual search compared with the ADHD+COC group. No significant differences were found in verbal memory. The ADHD+COC group had a greater prevalence of psychiatric comorbidities (Anti-Social Personality Disorder, Risk of Suicide, Maniac Episode) Conclusion: Two differents profiles were noted. ADHD+COC group showed deficits related to the dorsolateral and ventromedial prefrontal areas while the ADHD group had deficiencies related to the dorsolateral prefrontal areas. The "an integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on cognitive and affective neuroscience" supports these results, suggesting the dysregulation of "top-down" mechanisms promote the cognitive alterations and impulsivity.

Descriptors: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Cocaine; Attention; Executive function; Decision making; Cognition; Impulsive behavior, Adult .

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico duplo de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), e o Transtorno por Uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) são amplamente citados na literatura (Wilens, 2011). Apesar do TDAH ser reconhecido como um fator de risco importante para o desenvolvimento do TUSP (Molina *et al.*, 2011), ele ainda é, por vários motivos, subdiagnosticado (Martínez-Raga *et al.*, 2012). Estudo mostra que os possíveis sintomas de TDAH não identificados em um Diagnóstico Duplo podem levar a um tratamento parcial, incluindo somente os fatores relacionados à dependência de substâncias psicoativas (Schubiner, 2005).

Os estudos com grupos de pacientes TDAH e TUSP em sua maioria, abordam a gravidade dos sintomas da dependência de substâncias psicoativas, a aderência ao tratamento, entre outros (Carroll *et al.*, 1993, Levin *et al.*, 2007), mas não avaliam formalmente os aspectos cognitivos ou de impulsividade, que estes pacientes possam apresentar. Os aspectos cognitivos são pouco estudados, apesar do desempenho cognitivo ser um possível endofenótipo para o TDAH sem TUSP (Boonstra *et al.*, 2008).

Poucos estudos investigaram, especificamente, a relação TDAH no adulto e a dependência de cocaína e/ou crack. Foram encontrados trabalhos que investigaram a cognição neste Diagnóstico Duplo focando a prevalência de TDAH entre prisioneiros e abordou secundariamente os domínios cognitivos e a presença de outras comorbidades psiquiátricas. O trabalho não especifica as substâncias psicoativas que estes prisioneiros usaram no passado (Ginsberg *et al.*, 2010).

Crunelle *et al.* (2012) investigaram a cognição e, conjuntamente, a impulsividade. O estudo teve uma amostra pequena de pacientes adultos TDAH e encontrou maior impulsividade no grupo TDAH com dependência de cocaína comparado a pacientes dependentes de cocaína e sem TDAH.

Um terceiro estudo investigou memória, funções cognitivas e considerou a presença de duas comorbidades psiquiátricas; a depressão e a ansiedade em amostras de usuários recreacionais, abusadores e dependentes de cocaína, e encontrou, entre eles, um pequeno número de pacientes com TDAH, nos quais encontrou déficits em memória operacional (Vonmoos *et al.*, 2013).

O presente estudo teve início em 2010 e procurou responder algumas perguntas:

- Há diferentes perfis cognitivos e em impulsividade nos adultos com TDAH com e sem a dependência de cocaína e/ou crack?
- Havendo diferenças entre os grupos, quais seriam estas diferenças, qual dos grupos apresenta os piores resultados?
- As demais comorbidades psiquiátricas apresentadas por estes grupos interferem nos resultados cognitivos e de impulsividade nos grupos TDAH com e sem dependência de cocaína e/ou crack?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Características clínicas do TDAH

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno neurobiológico com complexa etiologia que envolve fatores genéticos, neurais e ambientais. É caracterizado por sintomas de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade que surgem antes dos 7 anos de idade e interferem de forma significativa na vida diária do paciente com TDAH em dois ou mais ambientes diferentes no qual convive (escola, casa, trabalho) (*American Psychiatric Association – APA, 2000*).

Os critérios diagnósticos são determinados pelo DSM IV TR (Anexo A).

O DSM IV TR (*American Psychiatric Association – APA, 2002*) classifica o TDAH em três subtipos, de acordo com a presença ou ausência dos sintomas característicos:

- 1) Predominantemente Desatento: Apresenta ≥ 6 sintomas de desatenção, mas < 6 sintomas de hiperatividade/impulsividade que persistem por, pelo menos, 6 meses;
- 2) Predominantemente Hiperativo/Impulsivo: Apresenta ≥ 6 sintomas de hiperatividade/impulsividade, porém < 6 sintomas de desatenção que persistem por, pelo menos, 6 meses;
- 3) Combinado: Mostra ≥ 6 sintomas de desatenção, e ≥ 6 sintomas de hiperatividade/impulsividade que persistem por, pelo menos, 6 meses.

Há casos em que os pacientes adolescentes ou adultos não apresentam todos os critérios de diagnóstico (DSM IV TR) para TDAH ou não é claro se, no passado, apresentaram todos os critérios necessários

para o diagnóstico de um dos subtipos de TDAH. Neste caso, o paciente é diagnosticado como: TDAH sem outra especificação¹.

2.2 Possíveis influências do TDAH na vida diária

Problemas com as atividades do dia a dia são observados nos atendimentos clínicos, em que os adultos TDAH relatam suas dificuldades em serem produtivos, na administração do tempo, sua desorganização, dificuldades e conflitos nas relações familiares e sociais, baixo rendimento escolar, rejeição por parte de outras pessoas, dificuldade na manutenção do foco atencional, desassossego interno, frustrar-se facilmente com as situações e comportamentos impulsivos (Weiss *et al.*, 2004, Wilens, 2006, Lee *et al.*, 2011).

Os sintomas de impulsividade observados no adulto TDAH ficam caracterizados pela aceleração do comportamento, como impaciência, inquietação, constante atividade, comportamento “*workaholic*”, comete mais infrações no trânsito. Estes comportamentos podem levar o adulto TDAH a reações imediatistas, como abandonar o emprego, terminar um relacionamento quando se vê frente a uma insatisfação. Por outro lado, os sintomas de desatenção envolvem maior lentidão comportamental, como procrastinação, dificuldade para tomar decisão, dificuldades em administrar o tempo, em organizar atividades, instabilidade de humor e intolerância à frustração (Fatseas *et al.*, 2012).

¹ DSM-V trouxe modificações nos critérios diagnósticos do TDAH: Os sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos de idade. Para o diagnóstico os indivíduos com 17 anos de idade ou mais, devem apresentar, no mínimo, 5 sintomas diagnósticos. É permitido o diagnóstico de TDAH em coocorrência do Transtorno de Espectro Autista; com algumas exceções. O termo “subtipos” foi substituído por “apresentação” e o TDAH passou a ser classificado em Leve, Moderado e Grave (*American Psychiatric Association – APA (a) Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder*, 2013). O aumento da idade nos critérios diagnósticos de TDAH, de 7 para 12 anos traz um problema para a identificação de qual é o transtorno que possa estar influenciando inicialmente a relação TDAH e TUSP, uma vez que aos 12 anos de idade é mais comum encontrar crianças utilizando substâncias psicoativas (ex.: nicotina, cola de sapateiro, etc.) do que aos 7 anos de idade.

Apesar destes sintomas, um fator a ser considerado no paciente adulto com TDAH é que, muitas vezes, em seu relato, os sintomas são minimizados, possivelmente, pela falta de percepção de suas limitações, mostrando a importância para o diagnóstico do TDAH das informações dadas por um parente próximo ou um informante que conheça a história de vida do paciente (De Alwis *et al.*, 2014).

2.3 Prevalência de TDAH entre adultos

Os sintomas de TDAH podem remitir parcialmente ou totalmente. Com o decorrer do tempo, os sintomas de hiperatividade/impulsividade tendem a diminuir significativamente, mas os sintomas de desatenção não diminuem na mesma proporção (Biederman *et al.*, 2000).

Em 75% dos casos de TDAH diagnosticados na infância, os sintomas persistirão na adolescência e, em 50%, na vida adulta (Biederman, 2003; Wilens, 2006, 2011a; Wilens *et al.*, 2007). Adultos TDAH apresentam características clínicas, comorbidades, dificuldades escolares e prováveis alterações neuroanatômicas que são encontradas em crianças TDAH (Seidman, 2006).

A prevalência de TDAH em adultos varia entre os estudos de população em geral e de amostras clínicas. Estudo com a população americana mostra a presença de TDAH em 4,4% dos adultos (Kessler *et al.*, 2006), na população holandesa, há variação entre 1 e 2,5% (Kooij *et al.*, 2005), em estudo realizado com população de dez países, a variabilidade oscilou entre 1,2 e 7,3% (Faayad *et al.*, 2007) e em estudo populacional coreano, se encontra em 1,1% (Park *et al.*, 2011).

Considerando a prevalência de TDAH em adultos entre 3 e 5%, como mostram alguns estudos na comunidade, a taxa de TDAH em adultos supera as taxas encontradas na Esquizofrenia e no Transtorno Bipolar (Martinez-Raga *et al.*, 2012).

Estas variações nas prevalências entre os estudos não são justificadas pelos diferentes países em que ocorreram as coletas de dados, mas sim, pelas diferentes metodologias usadas nos estudos (Polanczyk *et al.*, 2007). Recente metarregressão mostra que a variabilidade na prevalência de adultos TDAH encontra-se entre 2,5 e 4,9% (Simon; Czobor; Bálint; Mészáros; Bitter, 2009).

Entre pacientes clínicos adultos usuários de substâncias psicoativas, também foram encontradas variações na prevalência de TDAH. Estudos com dependentes de cocaína em tratamento mostram prevalência de TDAH em 12% (Levin *et al.*, 1998) e 25% da amostra (Daigre *et al.*, 2013). Em estudo com pacientes em tratamento para o Transtorno por Uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) sem especificação da substância psicoativa usada, foram encontradas prevalências respectivas de 24% (Schubiner *et al.*, 2000) e 6,89% (Pedrero *et al.*, 2007).

2.4 Comorbidades psiquiátricas em adultos com TDAH

Em pacientes diagnosticados com TDAH, além de apresentarem subtipos heterogêneos em qualquer fase da vida, em 87% dos casos de adultos TDAH, encontramos a presença de uma comorbidade psiquiátrica associada e, em 56% dos casos, duas ou mais (McGough *et al.*, 2005).

A Tabela 1 mostra as comorbidades psiquiátricas prevalentes na população americana de adultos TDAH (McGough *et al.*, 2005; Kessler *et al.*, 2006) e, considerando os subtipos de TDAH, estudo espanhol mostra que adultos recentemente diagnosticados apresentam prevalência de 66,2% de comorbidades psiquiátricas, nos subtipos hiperativo/impulsivo e combinado, e a maioria é do sexo masculino (Piñeiro-Díez *et al.*, 2014).

Tabela 1 - Frequência de comorbidades psiquiátricas no adulto TDAH

Variáveis	*Kessler et al., 2006 (n=346)		McGough et al., 2005 (n=152)	**Piñeiro-Diequez et al., 2014 (n=367)
	%	OR	%	%
Depressão Maior	18,6	2,7	59,0	
Distímia	12,8	7,5	15,0	
Transtorno Afetivo Bipolar I			3,0	
Transtorno Afetivo Bipolar II			1,0	
Transtorno Afetivo Bipolar	19,4	7,4		
Algum Transtorno do Humor	38,3	5,0		18,1
Transtornos de Ansiedade Generalizada	8,0	3,2		
Transtorno de Estresse Pós-Traumático	11,9	3,9		
Transtorno do Pânico	8,9	3,0		
Agorafobia	4,0	5,5		
Fobia específica	22,7	2,8		
Fobia Social	29,3	4,9		
Transtorno Obsessivo-Compulsivo	2,7	1,5		
Algum Transtorno de Ansiedade	47,1	3,7	21,0	23,0
Anorexia			1,0	
Bulimia			3,0	
Abuso de Álcool	5,9	2,5		
Dependência de Álcool	5,8	2,8		
Abuso de Drogas	2,4	1,5		
Dependência de Drogas	4,4	7,9		
Algum Transtorno por uso de Substâncias Psicoativas	15,2	3,0	47,0	39,2
Transtorno Intermitente Explosivo	19,6	3,7		
Transtorno Opositivo Desafiante			16,0	
Transtorno de Conduta			20,0	

*National Comorbidity Survey Replication (NCSR); **Estudo Comorbilidad en Adultos con TDAH – CAT Study

A frequência de TUSP relacionado ao TDAH é maior em estudos com pacientes clínicos comparado a estudos na comunidade em geral, em contrapartida, a presença de algum transtorno do humor e de ansiedade a frequência é maior na comunidade em geral, quando comparada a pacientes

clínicos (McGough *et al.*, 2005; Kessler *et al.*, 2006, Piñeiro-Diequez *et al.*, 2014).

A Tabela 2 mostra que as comorbidades psiquiátricas mais frequentes em adultos TDAH e dependência de cocaína são: o Transtorno de Conduta na infância, Transtorno de Personalidade Antissocial e Transtorno de Personalidade Borderline (Daigre *et al.*, 2013).

Tabela 2 - Comorbidades Psiquiátricas no adulto TDAH com dependência de cocaína

	TDAH e dependência de cocaína (n=49) %	Dependência de cocaína sem TDAH (n=151) %
Transtorno Depressivo	49	31,1
Transtorno de Ansiedade	16,3	20,5
Transtorno Psicótico	0	4,7
Transtorno Alimentar	2	4,7
Transtorno Bipolar	3,3	2,0
Dependência de Álcool	34,7	29,8
Dependência de Maconha	44,9	24,5
Dependência de Opiáceos	4,1	8,6
Dependência de Sedativos	2,1	5,3
Dependência de Alucinógenos	2	5,3
Outras formas de Dependência	2	0,7
Dependência de Tabaco	71,4	73,5
Duas ou mais Dependências	63,3	46,4
Evitação	6,1	5,3
Obsessivo-Compulsivo	2,0	2,0
Agressividade-Passiva	8,2	2,6
Esquizoide	4,1	2,0
Paranoide	12,2	4,6
Dependente	2,0	2,0
Depressivo	8,2	3,3
Esquizotípico	0	3,3
Histriônico	2,0	0,7
Narcisista	4,1	0,7
Borderline	22,4	13,9
Antissocial	32,7	16,6
Transtorno de Conduta	65,3	31,8
Alguns Transtornos de Personalidade	53,1	36,4

Daigre *et al.*, 2013

2.5 TDAH e Transtorno por uso de Substâncias Psicoativas (TUSP)

A prevalência de comorbidades psiquiátricas associadas ao TDAH apresenta resultados variados, mas uma das comorbidades psiquiátricas frequentemente associada aos adolescentes e adultos com TDAH é o abuso e/ou dependência de substâncias psicoativas, classificado como Transtorno por Uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) (Martínez-Raga *et al.*, 2012).

O Anexo B apresenta os critérios diagnósticos de dependência de substâncias psicoativas de acordo com o DSM-IV-TR. O diagnóstico de dependência de substâncias psicoativas exige a presença do conjunto de três dos sete critérios diagnóstico no período de 12 meses (APA 2004). O DSM-V² apresenta mudanças nos critérios diagnósticos de dependência de substâncias psicoativas em relação ao DSM-IV-TR.

Estudo epidemiológico mostra que é alta a probabilidade de relatos de uso de substâncias psicoativas e TUSP associadas aos pacientes adultos diagnosticados, como TDAH Sem Outra Especificação, apesar deste grupo de pacientes ser negligenciado nos estudos e tratamentos (De Alwis *et al.*, 2014).

Estudo multicêntrico realizado em três capitais brasileira, com 285 adultos usuários de substâncias psicoativas, encontrou pacientes com TDAH e TUSP que apresentaram maior severidade na dependência de substâncias psicoativas ($53,3 \pm 7,3$, comparado ao grupo de pacientes TUSP e sem TDAH ($48,4 \pm 8,4$) (Moura *et al.*, 2013).

Metarregressão de 29 estudos na comunidade em geral e amostras clínicas com 6.689 pacientes em tratamentos para dependência de substâncias psicoativas mostra a prevalência de TDAH em 23,1% dos

² O DSM-V transformou as categorias abuso e dependência de substâncias psicoativas em uma única (dependência), que passou a ser vista como um contínuo que apresenta sintomas de leve a grave. Os diagnósticos são feitos de acordo com a presença dos 11 critérios diagnósticos estabelecidos e sua presença no período de 12 meses. As classificações diagnósticas são: 1) dependência leve - presença de dois ou três dos onze critérios; 2) dependência moderada - presença de quatro ou cinco dos onze critérios e 3) dependência grave - presença de mais de seis dos onze critérios (American Psychiatric Association – APA (b) *Substance-Related and Addictive Disorders*, 2013).

pacientes, destes, 25,3% são adolescentes e 23% adultos (van Emmerik *et al.*, 2013).

Mas, contraditoriamente, a literatura mostra que o TDAH não é diagnosticado entre pacientes em tratamento para o TUSP (Wilens *et al.*, 2007). Esta falta no reconhecimento de TDAH em pacientes tratados para o TUSP pode ser explicada parcialmente pela presença de sobreposições de sintomas de TDAH e TUSP quando o paciente está sob uso de substâncias psicoativas ou mesmo durante a abstinência, que podem ser reais sintomas de TDAH ou imitação dos sintomas de TDAH (Fatseas *et al.*, 2012).

Mas a realização do diagnóstico de TDAH em pacientes com TUSP repousa, atualmente, sobre duas situações: 1) o risco de falsos diagnósticos: pela possibilidade dos pacientes TUSP exagerarem no relato de seus sintomas de TDAH para ganhar alguma vantagem, como, por exemplo, o acesso à medicação estimulante. Outro ponto a ser considerado é a presença de comorbidades psiquiátricas que podem mimetizar os sintomas de TDAH; como, por exemplo, os sintomas do Transtorno Bipolar (Upadhyaya, 2007), e 2) a falta de diagnóstico de TDAH: que pode ocorrer devido a prejuízos funcionais, como perda de emprego e dificuldades acadêmicas, que são, frequentemente, atribuídos ao TUSP, e não sendo, assim, investigada a presença de TDAH (Kalbag *et al.*, 2005). Sobre esta questão (Martínez-Raga *et al.*, 2012) relata-se que há o subdiagnóstico de TDAH em pacientes com TUSP, muitas vezes, devido à falta de treinamento dos clínicos para adequadamente reconhecer e diagnosticar TDAH nessa população.

O *The Construction of the First Validated (Evidence Based) Guideline for Dual Diagnosis of ADHD and SUD; Data from Focus Groups* sugere que os médicos não diagnosticam TDAH em pacientes com TUSP por suporem que estes permanecem menos tempo nos tratamentos e apresentam recaídas mais frequentes quando comparados aos pacientes com TUSP e sem TDAH (Matthys *et al.*, 2013).

A etiologia da relação TDAH e TUSP é desconhecida, mas sabe-se que o TDAH precede o TUSP, uma vez que um dos critérios de diagnóstico

do TDAH (DSM IV-TR) é o início dos sintomas na infância. Por outro lado, o TUSP, geralmente, começa na adolescência. Nesta relação, os sintomas de TDAH interferem no TUSP, e vice-versa (Wilens, 2011b).

A transição do uso para a dependência de substâncias psicoativas é mais rápida na presença de TDAH; ela pode ocorrer no período de 1 ano e 2 meses comparado a 3 anos, quando não há TDAH. Além disso as recaídas são mais graves, há mais históricos de tratamentos anteriores para TUSP e maior presença de comorbidades psiquiátricas (Wilens, 2009).

A Figura 1 mostra que o TDAH não tratado está relacionado a maior presença de abuso e/ou dependência de substâncias psicoativas, com o desenvolvimento em idade mais precoce e o diagnóstico de dependência de substâncias psicoativas verificado aos 19 anos de idade, em pacientes com TDAH, comparado a 22 anos de idade, em pacientes com dependência de substâncias psicoativas e que não apresentam TDAH (Wilens, 1997; 2011b).

Porém, meta-análise recente de 15 estudos envolvendo 2.565 participantes sobre a eficácia da medicação estimulante para crianças com TDAH como um fator protetor para o risco do desenvolvimento futuro de TUSP sugere que, tanto os pacientes medicados quanto os não medicados, podem apresentar futuramente TUSP (Humphreys *et al.*, 2013).

FONTE: Wilens, 1997, 2011b

Figura 1 – Risco de TUSP em adultos TDAH não tratados

2.6 Relação TDAH e dependência de cocaína

A Figura 2 mostra que a presença de TDAH aumenta em duas vezes o risco para o desenvolvimento de abuso/dependência de cocaína ao longo da vida, comparado a indivíduos que não apresentam TDAH (Lee *et al.*, 2011), este resultado possui tamanho de efeito modesto (Molina *et al.*, 2014). Apesar de a cocaína estar associada a sintomas mais graves e, frequentemente, relacionados ao uso de substâncias psicoativas e à presença de comorbidades psiquiátricas (Personalidade Antissocial, Transtorno Bipolar, Transtorno de Estresse Pós-Traumático) (Arias *et al.*, 2008).

Apesar de a cocaína apresentar este perfil, entre as substâncias psicoativa, ela não é, de acordo com os estudos, a que apresenta maior risco para o abuso ou dependência. Estudo mostra que, devido à forte associação de TDAH na infância e dependência de nicotina, é esperado que 40 a 50% das crianças com TDAH na infância sejam fumantes diários na vida adulta (Molina *et al.*, 2013).

Estudos com adultos TDAH e dependência de cocaína mostram um grave perfil de sintomas. Entre 298 pacientes dependentes de cocaína que procuraram tratamento em serviço de dependência química; 35% diagnosticados com TDAH (DSM III-R) apresentavam sintomas graves de dependência de cocaína, tinham menor idade na internação, iniciaram o uso substâncias psicoativas em idade mais precoce, apresentaram relatos de maior frequência e intensidade no uso de cocaína, histórico de tratamentos anteriores para a dependência de cocaína, comparado a pacientes com dependência de cocaína e sem TDAH (Carroll *et al.*, 1993). Entre 88 dependentes de cocaína procurando tratamento, 20,5% apresentam provável TDAH, e maior frequência e quantidade no uso de cocaína (De los Cobos *et al.*, 2011). Aparentemente, a presença de TDAH influencia o desfecho do tratamento. Menores taxas de conclusão de tratamento em comunidade terapêutica foram encontradas entre dependentes de cocaína

com TDAH, comparado a dependentes de cocaína sem TDAH (Levin *et al.*, 2007).

FONTE: Lee *et al.*, 2011

Figura 2 - Substâncias psicoativas e fatores de riscos para o desenvolvimento de TUSP no TDAH

2.7 TDAH sem outra especificação, subtipos de TDAH e uso de substâncias psicoativas, TUSP

A Tabela 3 mostra estudo epidemiológico americano com 19.039 adultos TDAH sem outra especificação e subtipos de TDAH de acordo com DSM-IV-TR com idade entre 18 e 61 anos de idade, e mostra a prevalência

de uso de substâncias psicoativas e TUSP comparado a 15.614 sem sintomas de TDAH. O subtipo TDAH Desatento mostrou a maior associação com cocaína (OR= 1,99) (De Alwis *et al.*, 2014).

Tabela 3 - TDAH Sem Outra Especificação, subtipos de TDAH, uso de substâncias psicoativas e TUSP

	TDAH (SOE) (n= 18.046)	TDAH Combinado (n= 361)	TDAH Desatento (n= 344)	TDAH (HI) (n= 288)
	OR	OR	OR	OR
Uso de álcool	1,25 ^a (1,17 – 1,33)	1,25 ^a (0,84 – 1,88)	1,58 ^a (1,10 – 2,26)	1,49 ^a (0,92 – 2,44)
Uso de nicotina	1,38 ^a (1,30 – 1,47)	1,63 ^a (1,19 – 2,22)	1,66 ^a (1,24 – 2,23)	1,87 ^a (1,35 – 2,59)
Uso de maconha	1,29 ^a (1,20 – 1,38)	2,14 ^{ab} (1,58 – 2,90)	1,33 ^{ac} (1,00 – 1,78)	1,87 ^{abc} (1,33 – 2,62)
Uso de cocaína	1,30 ^a (1,16 – 1,47)	1,88 ^a (1,27 – 2,77)	1,35 ^a (0,85 – 2,13)	1,49 ^a (0,95 – 2,31)
Uso de sedativos	1,30 ^a (1,15 – 1,48)	1,54 ^{ab} (1,02 – 2,32)	1,41 ^{ab} (0,90 – 2,22)	2,07 ^b (1,36 – 3,15)
Uso de estimulantes	1,40 ^a (1,24 – 1,60)	2,26 ^b (1,49 – 3,40)	1,50 ^{ab} (0,97 – 2,31)	2,33 ^b (1,53 – 3,58)
Uso de opiáceos	1,50 ^a (1,33 – 1,69)	2,19 ^b (1,55 – 3,10)	1,88 ^{ab} (1,30 – 2,72)	2,18 ^b (1,50 – 3,16)
Transtorno por uso de álcool	1,39 ^a (1,31 – 1,48)	1,76 ^a (1,28 – 2,42)	1,51 ^a (1,09 – 2,07)	1,65 ^a (1,16 – 2,35)
Dependência de nicotina	1,51 ^a (1,40 – 1,62)	2,10 ^b (1,57 – 2,81)	1,65 ^{ab} (1,25 – 2,18)	1,94 ^{ab} (1,40 – 2,68)
Transtorno por uso de maconha	1,45 ^a (1,31 – 1,61)	2,41 ^b (1,72 – 3,37)	1,49 ^{ac} (1,00 – 2,22)	2,43 ^{abc} (1,68 – 3,51)
Transtorno por uso de cocaína	1,39 ^a (1,17 – 1,66)	2,45 ^b (1,57 – 3,82)	1,80 ^{ab} (1,05 – 3,06)	1,50 ^{ab} (0,87 – 2,54)
Transtorno por uso de sedativos	1,18 ^a (0,90 – 1,53)	1,32 ^a (0,68 – 2,55)	1,58 ^a (0,76 – 3,29)	2,13 ^a (1,03 – 4,38)
Transtorno por uso de estimulantes	1,43 ^a (1,17 – 1,75)	1,66 ^a (0,98 – 2,80)	1,76 ^a (0,98 – 3,14)	2,23 ^a (1,28 – 3,88)
Transtorno por uso de opiáceos	1,71 ^a (1,35 – 2,15)	2,27 ^a (1,40 – 3,67)	1,77 ^a (0,95 – 3,31)	1,71 ^a (0,90 – 3,22)
Usuários ao longo da vida	TDAH (SOE) (n= 18.046)	TDAH Combinado (n= 361)	TDAH Desatento (n= 344)	TDAH (HI) (n= 288)
	OR	OR	OR	OR
Transtorno por uso de álcool (n= 24.759)	1,35 ^a (1,26 – 1,44)	1,96 ^b (1,37 – 2,81)	1,41 ^{ab} (0,98 – 2,02)	1,64 ^{ab} (1,13 – 2,38)
Dependência de nicotina (n= 16.297)	1,33 ^a (1,22 – 1,46)	2,23 ^b (1,53 – 3,28)	1,34 ^a (0,95 – 1,87)	1,61 ^{ab} (1,08 – 2,39)
Transtorno por uso de maconha (n= 7.438)	1,26 ^a (1,11 – 1,43)	1,86 ^b (1,30 – 2,66)	1,28 ^{ab} (0,79 – 2,08)	1,95 ^b (1,31 – 2,92)
Transtorno por uso de cocaína (n= 2.284)	1,17 ^a (0,94 – 1,46)	2,04 ^a (1,14 – 3,66)	1,99 ^a (1,07 – 3,70)	1,07 ^a (0,54 – 2,10)
Transtorno por uso de sedativos (n= 1.809)	0,97 ^a (0,72 – 1,31)	0,93 ^a (0,43 – 2,02)	1,34 ^a (0,51 – 3,51)	1,10 ^a (0,47 – 2,57)
Transtorno por uso de estimulantes (n= 1.622)	1,09 ^a (0,84 – 1,41)	0,86 ^a (0,46 – 1,61)	1,38 ^a (0,65 – 2,89)	1,10 ^a (0,50 – 2,43)
Transtorno por uso de opiáceos (n= 2,276)	1,20 ^a (0,91 – 1,58)	1,27 ^a (0,71 – 2,26)	0,94 ^a (0,44 – 2,00)	0,77 ^a (0,37 – 1,60)

Legenda: TDAH (SOE) = TDAH sem outra especificação, TDAH (HI) = TDAH hiperativo/impulsivo. *Indica significância em $p < 0,05$ quando comparado com o grupo referência de 15.614 indivíduos sem sintomas de TDAH. a= Odds Ratios – post-hoc $p > 0,05$ entre os grupos comparados. Para o uso de nicotina, o odds-ratio para o TDAH Combinado é 1,63 enquanto que o odds-ratio para TDAH Desatento é 1,66. Estas são estatisticamente significantes (indicado por*) e mostra que em relação àqueles sem sintomas de TDAH, aqueles nestes dois grupos estão no mais alto risco de uso de nicotina. O "a" indica que enquanto estes odds-ratio são estatisticamente significantes (maior que 1,0) eles não são diferentes um do outro (i.e. 1,63 pode ser estatisticamente comparado a 1,66) em testes post-hoc.

2.8 Hipóteses sobre a origem da relação TDAH e TUSP

Observa-se que as hipóteses que tentam explicar essa relação envolvem fatores psicológicos, psiquiátricos e ambientais, mas ainda não há estudos que abordem o entendimento da relação TDAH com uma substância psicoativa específica. Apesar disto, é sabido que a sensibilidade para o abuso de substâncias psicoativas possui várias facetas com fatores individuais, contribuindo para a dependência e influenciando de forma interativa o início do uso de substâncias psicoativas, a progressão e o curso do uso (Molina *et al.*, 2014).

2.8.1 Aspectos clínicos

Aparentemente, os dois transtornos dividem alterações neuroanatômicas nas mesmas regiões cerebrais. As regiões do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (CPF DL) e do Córtex Pré-Frontal Ventromedial (CPF VM) estão envolvidas nos déficits cognitivos relacionados às áreas pré-frontais. Estes déficits podem ser encontrados nos portadores de TDAH, mas também em quadros neurológicos envolvendo traumas encefálicos e em outros transtornos psiquiátricos, entre eles, o TUSP (Seidman, 2006; Urcelay *et al.*, 2011).

São poucos os estudos de neuroimagem estrutural realizados com portadores de TDAH, em sua maioria, estes foram realizados com um pequeno número de crianças e adolescentes, mas eles têm encontrado leve redução de volume no CPF DL, particularmente no córtex pré-frontal direito, mas, também, são encontradas nos gânglios da base e no cerebelo, que estão relacionados às funções cognitivas atencionais, memória operacional, planejamento e organização, e a área do CPF VM monitora e inibe emoções e hábitos emocionais por meio de projeções para a amígdala, hipotálamo e núcleos accumbens. Outra importante área pré-frontal citada nos estudos é o córtex pré-frontal orbital. Um estudo com adultos encontrou, nesta área, diminuição de volume no lado esquerdo. Esta área está envolvida na

regulação dos comportamentos sociais, controle de impulsos e nos aspectos emocionais que envolvem os processos de decisão. Outra área cerebral, também muito importante no TDAH, é a parte dorsal do córtex do cíngulo anterior, região relacionada às funções executivas, processamento do controle inibitório, monitoramento de objetivos, percepção de erros e recompensa baseada em aprendizagem (Schneider *et al.*, 2006, Arnsten, 2009).

É sugerido que a lenta maturação ou a presença de alterações neuroanatômicas nas áreas do córtex pré-frontal medeiam os processos executivos que promovem as alterações na atenção, no planejamento e no comportamento social observados no paciente TDAH (Silva, 2010).

Estudos de neuroimagem sobre o TDAH mostram alterações em áreas fronto-estriatais, as quais contribuem para que o portador de TDAH tenha consciência de vários estímulos presentes no ambiente, praticamente ao mesmo tempo e, assim, tenha dificuldades em selecionar, manter, priorizar os estímulos importantes para si, a fim de dar uma resposta adequada ao ambiente (Weyandt, 2005; Blum *et al.*, 2008). A atenção pode ser explicado por dois processos de regulação: 1) “*Top-down*” que permite a concentração e atenção sustentada e 2) “*Bottom-up*” mecanismo envolvido nas ações mediadas pelos córtex parietal e temporal sensorial que processa os estímulos conforme este destacam-se frente aos outros estímulos. A relevância do estímulo não é considerada, somente a sua saliência (Arnsten, 2009).

Estudos de neuroimagem em pacientes com TDAH, durante tarefa de investigação do controle inibitório usando tarefas, como as tarefas do Stroop, encontrou ativação no córtex do cíngulo anterior. O córtex polar frontal; o córtex pré-frontal lateral; regiões frontais inferiores; e o lobo parietal inferior também apresentaram ativações (van Mourik *et al.*, 2005).

Usuários de cocaína na execução de tarefas que envolvem controle inibitório apresentam dificuldades, sugerindo a presença de déficit neste domínio. Em estudo de neuroimagem funcional, usuários de cocaína apresentaram baixa ativação no córtex do cíngulo anterior e no córtex pré-

frontal direito, e lentificação no tempo de reação durante a execução a tarefa Go-No/Go. Foi observada maior dificuldade em inibir a resposta a um estímulo, conforme aumenta a quantidade de informações na memória operacional (Hester *et al.*, 2004).

Neuroimagem estrutural de dependentes de cocaína encontrou alterações na substância cinzenta do córtex órbito-frontal, reduções anormais no volume da substância cinzenta da ínsula, do córtex frontal medial, do córtex do cíngulo anterior e do córtex têmporo-parietal. Por outro lado, foi encontrado significativo aumento na substância cinzenta nos gânglios da base (putâmen, caudado e globo pálido). O cerebelo mostrou regiões com diminuição e outras com aumento de volume. Neste estudo, impulsividade por falta de atenção (escala de impulsividade) apresentou correlação positiva e significativa com o núcleo caudado esquerdo, e negativamente com a ínsula. Perda de substância cinzenta no córtex órbito-frontal correlacionou-se significativamente com compulsividade. Maior período usando cocaína sugere maior redução no volume da substância cinzenta no estriado e córtex órbito-frontal. Estas alterações, possivelmente, podem levar o dependente de cocaína à fissura e à desinibição comportamental quando frente às pistas de substâncias psicoativas no ambiente (Ersche *et al.*, 2011)

O uso de tabaco ou álcool pela mãe durante a gravidez são fatores de risco para que o filho possa ter TDAH (Wilens, 2009; Martínez-Raga *et al.*, 2013). Estudo de seguimento (11 – 14 anos) de filhos de mães abusadoras de álcool durante a gravidez mostrou que, quanto maior o consumo de álcool feito pelas mães, maior o risco dos filhos desenvolverem TDAH (Aranson *et al.*, 1997). Estudo retrospectivo de crianças e adolescentes com TDAH mostra que tiveram 2,1 vezes o risco de ter sido exposto a cigarros e 2,5 a álcool (Mick *et al.*, 2002).

Outra hipótese explicando a relação TDAH e TUSP é a de que os dois transtornos influenciam-se mutuamente e diretamente; os sintomas de TDAH contribuiriam para o desenvolvimento da TUSP; pela promoção de comportamentos antissociais, e, por outro lado, o TUSP influenciaria os

sintomas de atenção, impulsividade e hiperatividade presentes no TDAH (Biederman *et al.*, 2008).

Meta-análise de 13 estudos encontrou o TDAH como fator de risco direto relacionado ao uso de nicotina na adolescência, ao uso de álcool e a outras substâncias psicoativas na vida adulta (Charach *et al.*, 2011).

Mas esta hipótese da relação direta TDAH e TUSP gera controvérsias que sugerem que ela é mediada pela presença do Transtorno de Conduta ou Transtorno de Personalidade Antissocial associado ao TDAH aumenta o risco para a presença do TUSP. Estudo com 201 pacientes dependentes de cocaína mostrou que, dos 24% que apresentavam TDAH, dois terços também apresentavam Transtorno de Conduta (Schubiner *et al.*, 2001), mas o TDAH, isoladamente, também é um fator de risco para o TUSP. Por outro lado, alguns estudos sugerem que a presença de TDAH é um fator de risco para a presença de TUSP (Arias *et al.*, 2008) (Figura 3). Estudos sugerem que a presença desta relação é preditora de maior severidade nos sintomas do TUSP, maior frequência no uso de tabaco (Pomerleau *et al.*, 1995, Martínez-Raga *et al.*, 2013) e uso de “drogas pesadas”³, acelera a transição do uso para a dependência (Flory *et al.*, 2003, August *et al.*, 2006; Elkins *et al.*, 2007).

³ “Drogas pesadas” - considerados os aspectos de saúde, e não os legais, são as substâncias psicoativas que promovem consequências mais perigosas à saúde. Os perigos estão relacionados ao grau de dependência e não à natureza da droga ou a ela ser lícita ou ilícita <http://www.unifesp.br/dpsicobio/pergresp/class.htm> pesquisado em 20/05/2014.

Figura 3 - Relação TDAH e TUSP direta ou indireta

A hipótese da automedicação foi, inicialmente, utilizada para explicar o abuso ou dependência de substâncias psicoativas na dependência química. Khantzian (1997, Kessler *et al.*, 2008) sugere que "o abuso e a dependência de substâncias psicoativas estão intimamente ligados às tentativas do indivíduo de lidar/manejar com seus ambientes interno e externo" mostrando que o uso da substância psicoativa medicaria os problemas relacionados ao sofrimento psíquico e a auto-regulação. No caso do paciente TDAH, sugere-se que ele deseja se automedicar para regular as emoções, a auto-estima, o cuidar de si mesmo, como, por exemplo, usando o tabaco no auxílio de seus sintomas de desatenção, dificuldade de concentração (Pomerleau *et al.*, 1995, Martínez-Raga *et al.*, 2013). Relatos de adolescentes sugerem que substâncias psicoativas eram usadas para ajudar a dormir, acalmar a inquietação interna, melhorar o humor (Wilens *et al.*, 2007).

Apesar destes relatos do uso de substâncias psicoativas como automedicação, estudos com pacientes TDAH não mostram que estes pacientes tenham preferência por uma substância psicoativa específica, o que levanta questionamentos sobre a hipótese da automedicação (Martínez-Raga *et al.*, 2012).

Estes transtornos aparentemente compartilham algumas características, como alterações cognitivas em áreas fronto-estriatal.

Revisão da literatura sobre déficits cognitivos no TDAH observa maior presença de alterações em: atenção, comportamento inibitório, planejamento, flexibilidade cognitiva, memória operacional e fluência verbal, independente do gênero ou idade. Mas, por outro lado, estudos mostram que, apesar do diagnóstico de TDAH, os testes neuropsicológicos não mostram alterações. Alguns testes considerados na avaliação neuropsicológica do portador de TDAH, como, por exemplo, o fator de perseveração do WCST, que avalia o CPFDL; em uma revisão de oito estudos, somente um estudo detectou a presença de déficit cognitivo (Seidman, 2006, Bekker *et al.*, 2005).

Os déficits cognitivos encontrados em dependentes de cocaína, também como no TDAH, envolvem as funções executivas, atenção, memória e interferem no desempenho escolar, no trabalho, na qualidade de vida e, também, na busca e no uso da cocaína, apesar das consequências negativas que estes comportamentos possam provocar (Fernandez-Serrano *et al.*, 2011).

2.9 TDAH e inteligência

Estudos com crianças TDAH sugerem que independentemente de possuírem QI baixo, normal ou elevado, elas apresentam as mesmas características clínicas de TDAH, as mesmas semelhanças nas taxas de comorbidades e risco para abuso de substâncias psicoativas (Katusic *et al.*, 2011).

Estudo de seguimento de crianças TDAH sugere que o QI baixo está relacionado a problemas emocionais e de comportamento na adolescência (Aman *et al.*, 1996, Barkley *et al.*, 2010). Faixa etária em que muitos indivíduos têm contato com substâncias psicoativas. Há a hipótese sobre o QI mais baixo e os sintomas de TDAH dividem a mesma etiologia genética; e

o gene que influencia esta relação responde por 86% da correlação fenotípica entre os resultados dos sintomas de TDAH e QI (Kuntsi *et al.*, 2004, Wood *et al.*, 2010, Buitelaar *et al.*, 2011).

Meta-análise de 18 estudos mostra a relação de 1.031 adultos TDAH e 928 pacientes sem TDAH e QI, que foi avaliado com a escala de Inteligência de Wechsler para adultos, mostrou que adultos apresentam resultados de QI mais baixo comparado aos adultos sem TDAH, mas a diferença não é significativa, sugerindo que estes pacientes TDAH apresentam comorbidades psiquiátricas (Bridgett *et al.*, 2006).

2.10 Cognição e TDAH

Meta-análise de 83 estudos com crianças e adolescentes TDAH encontrou resultados consistentes sobre déficits em controle inibitório, vigilância, memória operacional visual e verbal, e planejamento. Há estudos que, apesar de encontrarem alterações no controle inibitório, não consideram que todos os déficits cognitivos encontrados no TDAH estão relacionados somente ao controle inibitório. Adultos TDAH do subtipo combinado apresentam déficit no tempo de reação; (RT) sugerindo dificuldade em inibir uma ação, uma vez que a tenha iniciado, o que, provavelmente, pode trazer dificuldades para sua vida diária (Murphy, 2002). Na tentativa de elaborar um modelo de TDAH, foi verificado que adultos saudáveis com alta e baixa impulsividade não apresentam dificuldade em inibir uma ação já iniciada como acontece com o paciente TDAH. De acordo com alguns estudos, componentes das funções executivas (FE) podem estar alterados no TDAH. Déficits nos mecanismos de atenção e de controle inibitório mediados pelo córtex frontal têm sido relacionados às características de impulsividade no TDAH, incluindo déficits inibitórios motores, estilo de resposta prepotente, aversão ao atraso, pobre resistência à interferência, problemas com flexibilidade cognitiva e tempo, perturbação social e desinibição emocional (Barkley, 1997; Rubia, 2001).

Bekker *et al.* (2005) observaram que adultos TDAH, diante de estímulos em tarefa de controle inibitório, apresentavam maior variabilidade na velocidade das respostas, sugerindo que o paciente TDAH tem mais problemas para inibir uma tendência que lhe é inerente do que gerar uma resposta alternativa. O que, possivelmente, está relacionado ao aumento de erros nas respostas dadas, provocadas pela desinibição; e não por falhas atencionais, trazendo outra possível explicação para o que, costumeiramente, explicamos como lapsos atencionais, estes teriam mais sentido se fossem explicados como desinibição; um tipo de impulsividade, uma tendência presente no TDAH de gerar uma resposta adicional.

Estudo de Seargent (2003) com crianças avaliando funções executivas encontrou déficits em inibir uma resposta preponderante, além de déficits em flexibilidade cognitiva e fluência verbal.

Estudos mostram que os testes neuropsicológicos podem não captar alterações cognitivas associadas aos déficits executivos no TDAH, o que deixa claro que nem todo portador de TDAH tem os déficits cognitivos captados por testes neuropsicológicos (Bekker *et al.*, 2005; Seidman, 2006).

2.11 Cognição e cocaína

Interessante observar que os usuários de cocaína também apresentam déficits no controle inibitório como o TDAH, apesar de que vários fatores podem influenciar os resultados cognitivos observados no dependente de cocaína.

Dependentes de cocaína apresentam maior lentificação em tarefas nas quais é necessário inibir uma resposta já iniciada e dificuldades em manter a atenção sustentada. O que sugere que há um déficit geral no controle atencional ao invés de um modelo específico (Ersche *et al.*, 2011). Dependentes de cocaína/crack apresentaram diferenças significativas em fluência verbal fonética, aprendizagem e memória verbal, memória visual, no rastreo de funções executivas, memória operacional, atenção, tomada de

decisão comparado ao grupo controle. Interessante observar que este estudo encontrou resultados significativos entre dependentes de cocaína e controles, enquanto Woicick *et al.* (2009) encontrou déficits leves em memória verbal, atenção, memória operacional e aprendizagem verbal, e não encontrou alterações em tomada de decisão. Uma explicação é que o tempo de abstinência influencia os resultados mascarando a presença de déficits cognitivos na dependência de cocaína. Dois estudos afirmam que, com maior tempo de abstinência, os déficits cognitivos podem não ser tão acentuados (Fernandez-Serrano *et al.*, 2011). Revisão de estudos mostra que, em longo prazo, os déficits podem ser sutis e específicos ao invés de generalizados (Bolla *et al.*, 2011).

A dificuldade em inibir e monitorar o comportamento é encontrada, apesar de não haver alterações nos testes cognitivos, foi encontrada em estudo de neuroimagem. Abusadores de cocaína em testes de atenção seletiva e controle inibitório não apresentaram diferenças nos resultados quando comparados aos controles, mas foi observada uma relação entre maior consumo de cocaína usado por semana e menor ativação da região do córtex do cíngulo anterior (CCA). Esta região é relacionada ao controle inibitório, tomada de decisão, o que sugere que estes pacientes apresentam déficits nestes domínios cognitivos (Bolla *et al.*, 2004).

A quantidade de cocaína consumida é outro fator que interfere. Maior consumo de cocaína está relacionado a déficits em funções executivas, visuo-percepção, velocidade motora e destreza manual (Bolla *et al.*, 1999).

Usuários de cocaína na execução de tarefas que envolvem controle inibitório apresentam dificuldades, sugerindo a presença de déficit neste domínio. Em estudo de neuroimagem funcional de usuários de cocaína, estes pacientes apresentaram baixa ativação no córtex do cíngulo anterior (CCA) e no córtex pré-frontal direito, e lentificação no tempo de reação durante a execução da tarefa Go-No/Go. Foi observada maior dificuldade em inibir a resposta a um estímulo conforme aumenta a quantidade de informações na memória operacional (Hester *et al.*, 2004).

2.12 Impulsividade

Estudos sobre o controle de impulsos têm identificado o envolvimento do córtex fronto-orbital e o núcleo accumbens na impulsividade e no TUSP (Winstaley, 2007, Li *et al.*, 2008). O constructo de Impulsividade possui várias facetas formadas por fatores biológicos, sociais, psicológicos (Evenden, 1999), o que indica o envolvimento de redes neuronais, que sofrem diversas influências químicas para o processamento e realização das ações (Winstaley, 2010).

A impulsividade é uma pré-disposição que envolve reações rápidas e não planejadas a estímulos externos ou internos, e não considera as consequências negativas que estas reações possam trazer para si ou para outras pessoas (Moeller *et al.*, 2001).

Alterações no córtex pré-frontal ventromedial envolvem os fatores multidimensionais da impulsividade (ação impulsiva e escolha impulsiva) (Molina *et al.*, 2013).

2.13 Cognição e impulsividade no TDAH e na dependência de cocaína

Ainda são poucos os estudos que avaliam cognição e/ou impulsividade no adulto TDAH com dependência de cocaína e/ou crack.

Maior impulsividade foi encontrada em grupos de adultos dependentes de cocaína diagnosticado com TDAH e em dependentes de cocaína e TDAH sem outra especificação (DSM IV), comparado a um grupo de dependentes de cocaína sem TDAH, sugerindo que a impulsividade está relacionada à presença de TDAH, mesmo em grupo de pacientes que apresentam somente alguns sintomas de TDAH, mas não possuem o diagnóstico de TDAH (De los Cobos *et al.*, 2011).

Em adultos com TDAH e dependência de cocaína, foi encontrada alta impulsividade motora e impulsividade cognitiva, mas em medidas de funções executivas (controle de interferência, memória operacional, flexibilidade mental e reprodução de tempo) não foram encontradas diferenças, por um

lado, sugerindo que as duas dimensões de impulsividade não foram influenciadas pelas medidas de funções executivas utilizadas (Crunelle *et al.*, 2012).

2.14 Modelos neurocognitivos do TDAH

Todo TDAH tem déficit cognitivo? Creio que sim, uma vez que estudo mostra que, independente, do nível do QI, todos os pacientes apresentam características clínicas semelhantes (Katusic *et al.*, 2011), mas alguns não aparentam ter déficits cognitivos e, nos testes neuropsicológicos, não mostram alterações, aparentemente, esta situação é explicada pela presença de QI elevado. Estudo com crianças TDAH mostra que a presença de habilidades cognitivas fortes minimiza o impacto do TDAH no desempenho escolar (Katusic *et al.*, 2011).

Mas estudos buscam explicar as alterações cognitivas e comportamentais observadas no TDAH. Nesse processo, as teorias relatam como núcleo a presença de déficits em funções executivas.

2.14.1 Modelo neuropsicológico híbrido de funções executivas (Autorregulatório) (Barkley, 1997)

As Funções Executivas (FE) são formadas por cinco domínios: Inibição, Flexibilidade Mental, Fluência, Planejamento e Memória Operacional. Explica os sintomas do TDAH por meio do conhecimento dos sintomas apresentados pelos pacientes com TDAH do subtipo combinado. O modelo considera que há um déficit cognitivo central no Controle Inibitório, ao invés de um déficit de atenção, que envolve três processos: 1. inibir uma resposta preponderante; 2. bloquear uma resposta já iniciada e 3. a presença de interferências. Neste modelo, os déficits encontrados nos domínios de memória operacional, autorregulação comportamental, internalização do discurso e sua análise, e a reconstituição de metas e planos são secundários aos déficits do Controle Inibitório (Figura 1). Há uma hierarquia no qual um déficit no Controle Inibitório pode interferir em outros

domínios cognitivos, mas o inverso não ocorre. Esse modelo centra-se na presença de um déficit único, o que não responderia a alguns sintomas observados no TDAH.

Figura 4 - Modelo neuropsicológico híbrido de funções executivas (autorregulatório)

2.14.2 Modelo cognitivo - energético (Seargent *et al.*, 2003)

Um segundo modelo teórico introduz a noção da presença de déficits múltiplos no TDAH, o qual considera que a presença de falhas no processamento de informações ocorre em três níveis de relações computacionais dos mecanismos de atenção, que envolvem codificação, busca, decisão e organização motora: 1 - Estado no qual os mecanismos de alerta estão de excitabilidade ou passividade para a ação; 2 - Esforço (atividade necessária para enfrentar as demandas envolvidas em uma tarefa) e Ativação (disponibilidade para agir); 3 – Gerenciamento executivo e a capacidade para planejar, monitorar, detectar erros e corrigi-los (Artigas-Pallarés, 2009; Malloy-Diniz *et al.*, 2011).

Figura 5 - Modelo cognitivo/energético

2.14.3 Modelo de aversão à demora (Sonuga-Barke, 2003)

Este modelo rejeita a presença de um déficit cognitivo único para explicar os vários sintomas cognitivos e comportamentais observados no TDAH. Considera o TDAH como um transtorno neurocognitivo, que pode se desenvolver por meio de duas vias neurais separadas que estão relacionadas a diferentes regiões do córtex pré-frontal. Na via do córtex pré-frontal dorsolateral, podem ocorrer disfunções cognitivas; estão mais relacionadas à desregulação do pensamento e às ações relacionados à diminuição do controle inibitório. Por outro lado, a via do córtex pré-frontal ventromedial apresenta alterações comportamentais e motivacionais que envolvem a aversão à demora, características relacionadas aos mecanismos de recompensa. Este modelo considera que há possibilidade de ocorrer alterações em cada uma das vias do córtex pré-frontal ou nas duas vias simultaneamente.

Figura 6 - Modelo Aversão à Demora

2.14.4 Teoria do desenvolvimento dinâmico (Sagvolden *et al.*, 2005)

Outro modelo sugere que sistema dopaminérgico está hipoativo promovendo alterações no reforçamento e na extinção de comportamentos encontrados no TDAH. Três áreas cerebrais apresentam este hipofuncionamento dopaminérgico. Nas áreas mesolímbica, os neurônios dopaminérgicos se projetam da área tegmental ventral do mesencéfalo para as áreas límbicas do cérebro, esta área está envolvida na aversão ao atraso. O sistema dopaminérgico mesocortical, aparentemente, começa na área tegmental e se projeta para as áreas corticais pré-frontal, parietal e temporal, promovendo modulações em domínios cognitivos relacionados ao controle motor, à inibição de respostas, à atenção e à memória operacional. A alteração dopaminérgica na área nigroestriatal que se projetada substância negra – parte compacta – para o estriado (caudado e putâmen) podem alterar os circuitos cortico-estriado-tálamo cortical envolvidos na função motora e aprendizagem de hábitos.

Figura 7 - Teoria do desenvolvimento dinâmico - atraso no reforço

2.14.5 An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences (Nigg *et al.* 2005)

Um modelo de TDAH que também considera a importância da recompensa imediata é o proposto por Nigg *et al.* (2005). Este modelo considera a importância dos mecanismos de aprendizagem no controle cognitivo. O controle cognitivo é uma habilidade de suprimir comportamentos inapropriados em resposta a pistas ambientais e ao contexto e ajustar o comportamento de acordo com a situação presente. Neste processo estão envolvidos três neurocircuitos: 1) Fronto-estriatal (gânglios da base) envolvido no controle, supressão e seleção da resposta; 2) Fronto-cerebelar (cerebelo) está envolvido no tempo do processamento de informações, detecta que eventos ocorrem no ambiente e quando ocorreram e 3) Frontal-límbico que interage com os dois sistemas anteriores atribuindo aos eventos significado emocional. Estes três mecanismos neurais permitem a aprendizagem sobre as estruturas presentes no ambiente e detectar se estas estruturas estão violadas ou não. O sistema Fronto-estriatal e frontocerebelar recrutam o controle “top-down”; um mecanismo envolvido nos processos de concentração e atenção sustentada especialmente diante de situações “aborrecidas”, focar a atenção em um objeto em detrimento de outro, inibir distrações internas e externas, possibilita dividir a atenção e flexibilizá-la entre mais de um alvo, e possibilita a organização e planejamento do comportamento para ações futuras (Arnest 2009), quando detectam mudanças no ambiente. Os circuitos frontal-límbico mostram que o contexto emocional afeta o controle cognitivo. A expectativa por uma recompensa está relacionada com o comportamento de aproximação, enquanto que a expectativa de não-recompensa está relacionada ao comportamento de afastamento. No TDAH a impulsividade pode resultar da falta de regulação no processo de aproximação ou falha em evitar possível punição.

A análise destas informações e a percepção de lacunas existentes na literatura com importantes implicações para a prática clínica e de pesquisa

mostram a relevância de investigar a presença de possíveis diferenças em funções executivas, memória verbal, nas dimensões de impulsividade e na presença de comorbidades psiquiátricas entre grupos de adultos TDAH com e sem dependência de cocaína e/ou crack, uma vez que este conhecimento pode ser útil para a elaboração de intervenções preventivas e tratamento mais efetivos direcionados ao TDAH com a dependência de cocaína e/ou crack e aos dois transtornos isoladamente.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Comparar o desempenho cognitivo e a impulsividade entre grupos de pacientes adultos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade com dependência de cocaína e/ou crack (TDAH+COC), e pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade sem dependência de cocaína e/ou crack (TDAH).

3.2 Objetivos secundários

- 1) Avaliar memória verbal e funções executivas nos grupos TDAH+COC e TDAH;
 - a. Identificar possíveis diferenças cognitivas em memória verbal, e funções executivas presentes nos grupos TDAH+COC e TDAH;
- 2) Identificar se a presença de comorbidades psiquiátricas está relacionada a déficits cognitivos e comportamentais presentes nos grupos TDAH+COC e TDAH.

3.3 Hipóteses

- 1) Há diferenças entre os grupos TDAH+COC (experimental) e TDAH (controle) em memória verbal, funções executivas e em impulsividade;

- 2) O grupo TDAH+COC (experimental) apresenta pobre desempenho pior cognitivo e maior impulsividade comparado ao grupo TDAH (controle); e
- 3) Piores resultados em funções executivas, memória verbal e impulsividade estão relacionados às demais comorbidades psiquiátricas presentes.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Locais do estudo

Os dados dos pacientes adultos TDAH sem dependência de cocaína e/ou crack para este estudo foram coletados no ambulatório do Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade no Adulto (PRODATH), no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Os dados dos pacientes adultos TDAH e dependência de cocaína e/ou crack foram coletados na comunidade terapêutica Associação Promocional Oração e Trabalho (APOT) na cidade de Campinas e região; no Hospital Geral de Taipas e na Enfermaria do Programa Interdisciplinar de Estudo de Álcool e Drogas (GREa) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP), ambos na cidade de São Paulo.

4.2 Participantes

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de TDAH, de acordo com o DSM-IV, que concordaram em participar do estudo. Estes pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo experimental (TDAH+COC) foi composto por adultos TDAH e com dependência de cocaína e/ou crack, e o grupo-controle (TDAH) foi formado por adultos TDAH e sem dependência de cocaína e/ou crack. O grupo TDAH+COC foi recrutado entre residentes e pacientes internados para tratamento de dependência de cocaína e/ou crack na comunidade terapêutica Associação Promocional Oração e Trabalho (APOT) na região de Campinas, no Hospital Geral de Taipas e na Enfermaria do Programa Interdisciplinar de Estudo de Álcool e Drogas (GREa) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP), ambos na cidade de São Paulo. O grupo TDAH foi recrutado por meio de triagem aberta de pacientes no Ambulatório

do Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade no adulto (PRODATH) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Todos os pacientes atenderam aos requisitos estabelecidos nos critérios de inclusão.

4.3 Critérios de inclusão

Para compor os grupos TDAH, os critérios de inclusão foram:

- 1) ausência de diagnóstico de abuso ou dependência de qualquer substância psicoativa;
- 2) ambos os sexos;
- 3) idade entre 18 e 60 anos;
- 4) QI igual ou maior que 80;
- 5) no mínimo, a 4ª série do ensino fundamental completa; e
- 6) não ter sido medicado, anteriormente, para os sintomas de TDAH.

No grupo TDAH+COC, os seguintes critérios de inclusão foram seguidos:

- 1) diagnóstico de dependência de cocaína e/ou crack de acordo com os critérios do DSM – IV TR;
- 2) ambos os sexos;
- 3) idade entre 18 e 60 anos;
- 4) no mínimo, a 4ª série do ensino fundamental completa;
- 5) QI igual ou maior que 80; e
- 6) não ter sido medicado, anteriormente, para os sintomas de TDAH.

4.4 Critérios de exclusão

No grupo TDAH+COC, foram:

- 1) abstinência de substâncias psicoativas inferior a 15 dias;
- 2) histórico neurológico pré-existente (ex. acidente vascular cerebral, epilepsia, etc.);
- 3) traumatismo craniano com perda de consciência por mais de 10 minutos;
- 4) apresentar doenças clínicas graves.

No grupo TDAH, foram:

- 1) presença de abuso ou dependência de qualquer substância psicoativa;
- 2) histórico neurológico pré-existente (ex.: acidente vascular cerebral, epilepsia, etc.);
- 3) traumatismo craniano com perda de consciência por mais de 10 minutos; e
- 4) doenças clínicas graves.

4.5 Instrumentos

4.5.1 Questionário sociodemográfico e clínico

4.5.1.1 Questionário Sociodemográfico (Jungerman *et al.*, 2006).

Coletou informações básicas: Nome; Sexo; Idade; Raça; Estado Civil; Escolaridade; Repetições escolares; Número de vezes em que houve repetições escolares; Séries escolares que repetiu; Profissão, Ocupação atual ou antes da internação; Substâncias psicoativas que usa ou usou; Forma como usava a cocaína pó e/ou crack; Quantidade de pinos ou pedras

usadas por dia; Por que usava a cocaína pó e/ou crack. A elaboração deste questionário teve por base a Entrevista Inicial utilizada para usuários de maconha.

4.6 Instrumentos de avaliação clínica

4.6.1 *Adult Self-Report Scale* para avaliação do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em adultos (ASRS 18) (Mattos *et al.*, 2006) para rastrear sinais/sintomas de TDAH

Este instrumento é composto por 2 partes, respectivamente, A e B com dezoito afirmações com 5 respostas do tipo Likert 0= nunca; 1= raramente; 2= algumas vezes; 3= frequentemente e 4= muito frequentemente. Nove afirmações investigam os sintomas de desatenção, 6 de hiperatividade e 3 de impulsividade. Foi usado o ponto de corte igual ou maior que 24 pontos nas partes A e/ou B indicativo de provável TDAH, para evitar a presença de falso positivos pela sobreposição de sintomas de TDAH e de uso de substâncias psicoativas que o grupo TDAH+COC pode apresentar (Kessler *et al.*, 2005).

4.6.2 *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I. 5.0.0.) (Amorim, 2000)

Verificou a presença de comorbidades psiquiátricas de acordo com os critérios do DSM IV TR por meio de perguntas semiestruturadas. A presença de abuso ou dependência de substâncias psicoativas foi verificado nos últimos 12 meses.

4.6.3 Teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST) versão brasileira (Henrique *et al.*, 2006)

Rastreou o uso de substâncias psicoativas por meio de oito perguntas. Cinco perguntas tinham como opções de respostas: nunca, 1 ou 2 vezes, mensalmente, semanalmente e diariamente ou quase todos os dias. Três

perguntas apresentaram como opções de respostas: não, nunca; sim, nos últimos 3 meses e sim, mas não nos últimos 3 meses. Os resultados foram verificados de acordo com a pontuação de cada substância psicoativa. Os resultados podem indicar: sem nenhuma intervenção; receber intervenção breve e encaminhar para tratamento mais intenso.

4.6.4 *Addiction Severity Index (ASI-6)* módulo DROGAS (Kessler, 2007)

Verificou por meio de 60 perguntas: o histórico de tratamentos para o uso de drogas; uso de álcool; sintomas do álcool; uso de drogas – substâncias individuais; droga problema; uso de drogas geral (exceto álcool e tabaco) e sintomas de drogas (exceto álcool e tabaco).

4.6.5 Adaptação e validade de constructo da escala de impulsividade de Barratt (BIS-11) versão brasileira (von Diemen et al., 2007)

Verificou as três dimensões de impulsividade de acordo com os três fatores de segunda ordem concebidos por Ernest Barratt: a) motor: a impulsividade motora está relacionada a não inibição de respostas incoerentes com o contexto; b) atencional: impulsividade relacionada à tomada de decisão rápida; e c) falta de planejamento que envolve comportamentos direcionados às situações que estão ocorrendo no presente (Patton *et al.*, 1995, von Diemen *et al.*, 2007).

4.7 Verificação da Abstinência de substâncias psicoativas

4.7.1 Kit *Rapid Drugs Screen Rapid One (COC/THC)* (American Bio Medical Corporation - www.abmc.com)

Foi usado para verificar a presença ou ausência de cocaína e maconha no organismo dos grupos TDAH+COC e TDAH. Foi pedido ao paciente que coletasse uma amostra de sua urina em recipiente específico. A amostra

coletada foi entregue à psicóloga que seguiu as instruções do fabricante e foi verificar a presença ou ausência recente de abstinência.

4.8 Bateria neuropsicológica

Tabela 4 - Bateria Neuropsicológica

Testes	Funções Neuropsicológicas avaliadas.
Teste de Dominância Manual – Modificado de Annet - Handedness Inventory	Verifica a dominância manual.
Vocabulário – WASI	Avalia conhecimentos acadêmicos/memória, nível intelectual.
Raciocínio Matricial – WASI	Investiga raciocínio lógico, abstração, nível intelectual.
Stroop Color Test – SCT	Avalia atenção seletiva, controle inibitório.
Trail Making Test A e B – TMT	Verifica atenção sustentada, busca visual e flexibilidade mental.
Continuous Performance Test – CPT II – computadorizado	Investiga atenção sustentada, vigilância e impulsividade.
Dígitos Ordem Direta e Ordem Inversa – WAIS III	Avalia atenção auditiva e memória operacional.
Sequência de Números e Letras – WAIS III	Investiga memória operacional.
Wisconsin Card Sorting Test computadorizado	Verifica habilidade de raciocínio, formação de conceitos, flexibilidade mental frente às mudanças produzidas pelo ambiente.
Torre de Hanói	Avalia planejamento.
Iowa Gambling Task – IGT	Investiga o processo de tomada de decisão sob situações de incertezas.
Controlled Oral Word Association Test - COWAT – FAS	Verifica a capacidade de evocar palavras em condições delimitadas, fluência fonética.
Memória Lógica A e B – WMS III	Avalia as habilidades da memória de curto e de longo prazo ao reter o conteúdo de histórias.
Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT	Investiga memória e aprendizagem verbal.
Reading the Mind in the Eyes Test	Verifica a habilidade de inferir estados mentais a outras pessoas.

4.8.1 Teste de Dominância Manual - modificado de *Annet - Handedness Inventory* (Annett 1967, Briggs *et al.*, 1975, Lezak *et al.*, 2012)

Composto por 12 questões que investigam qual é a mão utilizada (direita, esquerda ou ambas) na realização de atividades simples. Há cinco possibilidades de respostas:

- a) sempre a esquerda;
- b) usualmente, a esquerda;
- c) sem preferência;

- d) sempre a direita e
- e) usualmente, a direita.

Seis questões investigam qual é olho (direito, esquerdo ou ambos) e o pé (direito, esquerdo ou ambos) utilizados em determinadas situações, a lateralidade dos pais e dos irmãos (destro, canhoto ou ambidestro).

4.8.2 Vocabulário – Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI) (Casa do Psicólogo, 1999)

Teste verbal composto por uma lista de 42 palavras ordenadas de acordo com o grau de dificuldade; começando com as palavras de menor complexidade e gradativamente aumenta o grau de complexidade. O examinador solicita ao paciente que diga o significado da palavra.

4.8.3 Raciocínio Matricial - Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI) (Casa do Psicólogo, 1999)

Em um caderno de Estímulos, são apresentadas 35 figuras geométricas uma em cada página do caderno e com uma parte incompleta e abaixo da figura existem cinco partes de figuras. O paciente precisa escolher entre cinco opções de respostas, qual é a figura que está faltando para completar a figura inicial. O grau de dificuldade das figuras vai aumentando com o andamento da tarefa.

4.8.4 Stroop Color Word Test – Versão Victoria (Stroop, 1935; Strauss et al., 1998)

Teste formado por três cartões. O primeiro cartão contém retângulos impressos em quatro cores e distribuídos em quatro linhas. Pede-se ao paciente que fale o mais rápido que puder as cores dos retângulos da esquerda para a direita, linha após linha. O segundo cartão a ser apresentado ao paciente possui palavras impressas em quatro cores diferentes da esquerda para a direita. O paciente deve dizer o mais rápido que consiga as cores em que as palavras foram impressas. No terceiro

cartão, estão escritos os nomes de quatro cores, mas em quatro cores de impressão diferentes do nome da cor escrita. O paciente deve dizer a cor da impressão, começando pela esquerda e seguindo linha após linha. Deve fazer a tarefa o mais rápido que puder.

4.8.5 *Trail Making Test* partes A e B (TMT) (Reitan, 1958, Spreen *et al.*, 1998)

Em uma folha, na parte A, círculos com números dispostos em seu interior. O examinador explica ao paciente que ele deve ligar o número 1 ao número 2 e este ao número 3, e assim por diante. O mais rápido que consiga e sem tirar o lápis do papel. Deve-se informar que é só um treino. Após o treino, iniciar o teste e marcar o tempo de duração. No treino do Trail Making parte B, em uma folha, estão dispostos círculos alguns contendo números e outros possuem letras. O paciente deve ligar de forma alternada, e sequencial números e letras, o mais rápido que consiga o 1 ao A que liga ao 2 que liga ao B que liga ao 3, e assim por diante. Deixar o paciente fazer o treino, se errar, corrigir. Realizar o treino e, após, fazer mesma a testagem marcando o tempo.

4.8.6 *Continuous Performance Test* (CPT II) (Conners *et al.*, 2004, Strauss *et al.*, 2006)

É um teste computadorizado no qual na tela são apresentadas em tempo variados uma letra por vez. O paciente deve clicar na barra de espaçamento, o mais rápido que consiga, toda a vez que uma letra aparecer na tela; exceto quando aparecer a letra “X”. É feito um treino inicial. O teste dura, aproximadamente, 15 minutos.

4.8.7 *Wisconsin Card Sorting Test* – versão computadorizada (WCST) (Heaton *et al.*, 1993)

É um teste um computadorizado, no qual, na tela, são apresentados modelos de cartas com quatro cores, formas e quantidades de elementos diferentes em cada carta. O paciente tem um monte de 64 cartas e deve mover cada nova carta apresentada pelo computador para combinar com uma das cartas modelo. O paciente deve entender que ele deve combinar as cartas de acordo com a cor, forma ou número de elementos. A cada combinação que fizer, o computador informará, na tela, se a resposta está certa ou errada.

4.8.8 *Iowa Gambling Test* (IGT) (Bechara *et al.*, 2007)

Um teste computadorizado. Na tela estão dispostos quatro montes de cartas A, B, C e D viradas para baixo. Na parte superior da tela do computador, há duas barras; uma verde que mostrará o quanto o paciente está ganhando e, abaixo, outra barra vermelha que indica o quanto foi emprestado ao paciente. O paciente lê as seguintes instruções em uma folha: “Você poderá clicar em cima de um dos quatro montes de cartas dispostos na tela quando quiser. Ao fazer isto, o computador informará que você ganhou algum dinheiro e a barra verde aumentará de tamanho indicando o quanto ganhou. Mas, algumas vezes, quando clicar em um monte de cartas, o computador informará que você ganhou determinada quantia de dinheiro, mas que também perdeu algum dinheiro. Quando isto ocorrer, a barra verde presente na tela diminuirá de tamanho. O objetivo do jogo é ganhar o máximo possível de dinheiro e perder o menos possível. A barra vermelha mostra que eu estou lhe emprestando \$ 2.000,00. Alguns montes de cartas são melhores que outros. O computador não muda as cartas aleatoriamente conforme as jogas são feitas”.

4.8.9 Dígitos – Ordem Direta (OD) e Ordem Indireta (OI) – Escala de Inteligência para adultos. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira (WAIS III) (Wechsler, 1997, Nascimento, 2004)

Este subteste é composto de duas partes: A primeira parte é a Ordem Direta (OD) na qual se pede ao paciente que repita uma sequência de números após ouvi-la. Na segunda parte, Ordem Indireta (OI), é solicitado ao paciente que ouça uma sequência de números e, após, a repita do fim para o começo. Os subtestes são interrompidos após três erros sequencial em uma mesma série completa de números.

4.8.10 Sequência de Números e Letras (SNL). Escala de Inteligência para adultos. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira (WAIS III) (Wechsler, 1997, Nascimento, 2004)

Em uma folha, há uma sequência de números e letras. A quantidade de números e letras se repetirá por três vezes em cada sequência. As sequências começam com uma letra e um número, e progredirão até 4 números e 4 letras colocados de forma aleatória. É lida uma sequência por vez para o paciente, após isto, ele deve dizer os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética. O teste é interrompido após três erros em uma mesma sequência.

4.8.11 Torre de Hanói (TH) (Spreen *et al.*, 1998)

Em uma tábua, estão colocados três pinos. No primeiro pino à esquerda, estão colocados três discos de cores e tamanhos diferentes formando uma torre. A tarefa é construir uma torre igual a que está no primeiro pino, no pino à direita, seguindo algumas regras:

- a) um disco maior não pode ficar em cima de um disco menor,
 - b) mover um disco por vez, e
 - c) quando não estiver mexendo no disco, ele deve ficar no pino.
- Será solicitado ao paciente que realize cinco montagem da torre,

inicialmente, com três discos no pino à direita, uma após a outra. Finalizada a sequência com três discos, o paciente fará o mesmo com quatro discos.

4.8.12 *Controlled Oral Word Association Test (COWAT- FAS) (Benton et al., 1994, Strauss et al., 1998)*

É pedido ao paciente que fale o maior número possível de palavras que comecem com as letras F, exceto nomes próprios e palavras derivadas. Ele deverá fazer isto no prazo de 1 minuto, este detalhe não é comunicado ao paciente. Após acabar o tempo é pedido que ele fizesse o mesmo com a letra A e o tempo é marcado e, após, é solicitado que faça o mesmo com a letra S.

4.8.13 *Memória Lógica A e B – Wechsler Memory Scale – III (WMS III) (Wechsler, 1997)*

É composto por duas histórias (A e B). É lida a história A para o paciente e pede-se a ele que conte a história. Após, é lida a história B e pede-se que conte a história. Novamente, é lida a história B e pede ao examinando que conte a história. Ao final, o examinando é informado que se pedirá que ele conte as histórias novamente. Após 30 minutos, se pede ao examinando que conte as histórias. Após, são lidas as afirmações sobre as histórias e o paciente deve dizer se são verdadeiras ou não.

4.8.14 *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) versão brasileira (Strauss et al., 2006)*

É composto pelas listas padronizadas de 15 palavras (A e B). É lida a lista A e pede-se ao paciente que repita as palavras que lembra da lista A. Este procedimento é repetido por cinco vezes, então, é lida a lista B e pede-se ao paciente que repita as palavras lembradas da lista B. A seguir, pede-se que fale quais palavras lembra da lista A. Após 30 minutos, pede-se que diga as palavras que lembra da lista A.

4.8.15 *Reading the Mind in the Eyes Test*. Tradução brasileira (Baron-Cohen et al., 2001)

Um caderno de estímulos com figuras de 36 de olhares é apresentado ao paciente e é informado para eles que lhe serão mostradas figuras de olhares, e que ele deve dizer o que a pessoa está pensando ou sentindo, considerando como resposta uma das quatro opções de palavras que acompanham a figura, é dito para o paciente que ele deve ler as quatro palavras antes de dar sua resposta. Também é dito que, se não souber o significado de alguma palavra, ele pode perguntar. Para esta situação, o teste possui um Glossário com o significado de cada palavra e o exemplo da palavra em uma frase.

4.9 Procedimentos

Todos os pacientes do grupo TDAH+COC interessados em participar da pesquisa, após receberem informações sobre a pesquisa, devem ler e assinar o Termo de Consentimento e Livre Esclarecido (TCLE) antes do início da pesquisa (Anexo C). Após assinarem o TCLE, preencheram o questionário ASRS 18 para rastreio dos sinais/sintomas de TDAH. Os pacientes que apresentaram ponto de corte igual ou superior a 24; indicativo de provável TDAH no ASRS18, realizaram avaliação clínica com psiquiatras especialista no atendimento de pacientes adultos com TDAH para a confirmação do diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM IV TR.

Nos pacientes que tiveram o diagnóstico de TDAH confirmado, foram aplicados questionários e entrevista semiestruturada: Sociodemográfico, Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. 5.0.0), Addiction Severity Index (ASI-6) módulo DROGAS, Validação da Versão Brasileira do Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Cigarro e outras Substâncias (ASSIST), e Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). No ASI 6; módulo

DROGAS, os pacientes do grupo TDAH responderam somente sobre o uso de tabaco e álcool; uma vez que era um dos critérios de inclusão a ausência de abuso ou dependência de quaisquer substâncias psicoativas. O rastreio ASSIST para o abuso de substâncias psicoativas foi respondido somente pelo grupo TDAH, pois o grupo TDAH+COC estava internado para o tratamento de dependência de cocaína e/ou crack.

A abstinência de substâncias psicoativas foi verificada por meio de autorrelato dos pacientes, informações das instituições que o paciente não saiu da internação durante o período das avaliações. A recência da abstinência foi verificada por exame toxicológico de urina para cocaína e maconha, pela psicóloga no início das avaliações neuropsicológicas. As avaliações neuropsicológicas foram realizadas pela psicóloga-pesquisadora e por psicólogas treinadas na aplicação de testes neuropsicológicos. Todos os testes utilizados seguiram a mesma ordem de aplicação. As avaliações neuropsicológicas de cada paciente ocorreram em duas sessões para evitar que a fadiga interferisse nos resultados. As sessões foram individuais e duraram, em média, três horas e ocorreram nas instituições em que os pacientes foram recrutados.

4.10 Cálculo do tamanho da amostra e poder do estudo

Para o cálculo do tamanho da amostra, foi considerada a probabilidade de erro tipo I de 5% (nível de significância alfa) de erro tipo II de 20% (poder do teste 80%), em um teste de hipótese bicaudal. Desta forma, o tamanho amostral foi equivalente a 40 pacientes em cada grupo.

4.10.1 Análise estatística

Inicialmente, foi verificada a homogeneidade das características sociodemográficas e clínicas apresentada pelos grupos TDAH+COC e TDAH. Para isso, análise descritiva foi realizada com medidas de tendência

central e dispersão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar quais variáveis contínuas poderiam ser aproximadas por uma distribuição Normal.

Para as variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado e, para as contínuas, Teste t (paramétricas) ou Mann-Whitney (não paramétricas). Observou-se que o QI dos indivíduos era diferente entre os grupos.

Para as variáveis clínicas, utilizou-se regressão logística Backward Stepwise com a variável dependente sendo o grupo, QI como covariável de controle e as demais características/escores como covariáveis na análise.

O nível de significância foi estabelecido em $p=0,05$. Todas as análises foram realizadas com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 14.0 version for Windows.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Fluxograma de seleção do estudo

A Figura 8 mostra o fluxograma de seleção do estudo ocorrida entre maio de 2010 e outubro de 2012.

Figura 8 - Fluxograma de seleção do estudo

5.2 Questionário sociodemográfico

A Tabela 5 mostra a predominância do sexo masculino nos dois grupos. O grupo TDAH+COC mostra perfil sociodemográfico mais desvantajoso em comparação ao grupo TDAH. Cem por cento do grupo TDAH possui, no mínimo, 8 anos de escolaridade comparado a 75% no grupo. O número de repetições foi: nunca (19,4% e 45,5%); uma vez (27,8% e 18,2%); duas vezes (19,4% e 18,2%); três vezes (19,4% e 15,2%); quatro vezes (8,3% e 0%) e cinco vezes (5,6%), respectivamente, nos grupos TDAH+COC e TDAH.

Tabela 5 - Características sociodemográficas dos grupos TDAH+COC e TDAH

Variável	TDAH+COC (36)	TDAH (34)	p=
Sexo M/F	28/8	24/10	0,584
Idade	30,06 ($\pm 7,54$)	28,15 ($\pm 6,86$)	0,276
Solteiros	52,8%	79,4%	0,020
Casados	44,4%	17,6%	
Escolaridade (anos)	11,34 ($\pm 3,02$)	12,52 ($\pm 1,73$)	0,051
Repetições escolar	1,86 ($\pm 1,45$)	1,15 ($\pm 1,30$)	0,029
Trabalho/estudo atual ou no passado	47,2%	85,3%	0,020

5.3 Características clínicas

A Tabela 6 apresenta a frequência dos subtipos de TDAH, respectivamente, nos grupos TDAH+COC e TDAH, subtipo Predominantemente Desatento (30,6% e 47,1%); subtipo Predominantemente Hiperativo/Impulsivo (11,1% e 2,9%) e o subtipo Combinado (58,3% e 50,0%). Não houve diferença significativa dos subtipos entre os grupos.

A ASRS 18 na parte A mostra diferença nos sintomas de Desatenção entre os grupos (Média= 29,09 com Desvio-Padrão $\pm 3,13$, Média= 24,89 com Desvio-Padrão $\pm 4,34$; $p < 0,001$), respectivamente, nos grupos TDAH e TDAH+COC. Maior frequência de risco de suicídio encontrado no grupo TDAH+COC; sem risco (38,9% e 97,0%); leve (38,9% e 3,0%); moderado

(5,6% e 0,0%) e elevado (16,7% e 0,0%), respectivamente, nos grupos TDAH+COC e TDAH.

Ansiedade generalizada é a única comorbidade psiquiátrica com maior frequência no grupo TDAH comparado ao grupo TDAH+COC, mas não há diferença significativa entre os grupos.

Tabela 6 – Características Clínicas e de Comorbidades Psiquiátricas dos grupos TDAH+COC e TDAH

Variável	TDAH+COC (36)	TDAH (34)	p=
ASRS 18 parte A	24,89 ($\pm$ 4,34)	29,09 ($\pm$ 3,13)	<0,001*
ASRS 18 parte B	24,33 ($\pm$ 5,29)	22,82 ($\pm$ 5,93)	0,265
Personalidade antissocial a vida inteira	69,4%	0,0%	<0,001*
Risco de suicídio – atual	61,1%	3,0%	<0,001*
Episódio maníaco – atual	38,9%	0,0%	<0,001*
Distímia	27,8%	2,9%	0,007*
Depressão maior atual	44,4%	35,3%	0,625
Depressão maior no Passado	22,2%	20,6%	1,000
Depressão maior melancólica	25,0%	23,5%	1,000
Transtorno de pânico - atual	13,9%	0,0%	0,55
Fobia social	25,0%	17,6%	0,568
Transtorno de estresse pós-traumático	2,8%	0,0%	1,000
Ansiedade generalizada - atual	16,7%	23,5%	0,553

5.4 Uso de substâncias psicoativas

A nicotina foi a primeira substância psicoativa de uso nos dois grupos 13,32 $\pm$ 2,59 (IC95%: 12,42; 14,23) anos e 14,26 $\pm$ 2,81 (IC95%: 12,71; 15,82), respectivos anos de idade de início do uso nos grupos TDAH+COC e TDAH mostram que o grupo ADHD+COC começou o uso de nicotina em menor idade, mas a intersecção das médias mostra que não houve diferenças entre as médias. No grupo TDAH+COC, o uso diário de tabaco antes da internação variou de 1 a 38 anos. No grupo TDAH, 17,6% fumavam nicotina diariamente; 79,4% nunca usou tabaco. O grupo TDAH+COC estava abstinente a Média = 83,80 $\pm$ 55,31 dias.

A idade do início do uso de álcool foi $13,88 \pm 1,90$ (IC95%: 13,22; 14,55) anos e $14,93 \pm 1,94$ (IC95%: 13,86; 16,01) anos, respectivamente, nos grupos TDAH+COC e TDAH, mas não há diferenças entre as médias, apesar de ser mais precoce a idade de início no grupo ADHD+COC.

No grupo TDAH+COC, a idade de início do uso de cocaína pó foi $17,05 \pm 2,36$, e crack $22,33 \pm 6,82$. Cocaína pó e álcool era usado por 52,8%; 22,2% preferia usar somente cocaína pó pura; 33,3% preferia usar somente crack e 38,9% não usava crack. O grupo TDAH+COC apresentou $2,57 \pm 2,37$ números de internações. A idade na 1ª internação era $25,57 \pm 6,54$.

A Tabela 7 mostra as frequências de abuso e dependência de substâncias psicoativas.

Tabela 7 – Características de uso de substâncias psicoativas nos grupos TDAH+COC e TDAH

Variável	TDAH+COC (36)	TDAH (34)
Dependentes de cocaína pó	77,8%	0,0%
Abusadores de cocaína pó	22,2%	0,0%
Dependentes de Crack	58,3%	0,0%
Abusadores de Crack	2,8%	0,0%
Dependentes de álcool	63,9%	0,0%
Abusadores de álcool	22,2%	0,0%
Dependentes de maconha	22,2%	0,0%
Abusadores de maconha	5,6%	0,0%
Uso de maconha (na vida)	0,0%	14,7%
Dependentes de inalantes	5,6%	0,0%
Abusadores de inalantes	2,8%	0,0%
Dependentes de sedativos	2,8%	0,0%
Uso diário de SPAs ilícitas	77,1%	0,0%
Uso de 3 a 6 vezes por semana de SPAs ilícitas	17,1%	0,0%

SPAs= Substâncias Psicoativas

5.5 Avaliação neuropsicológica

Nos grupos TDAH+COC e TDAH, a maioria dos pacientes era destra. A tabela 8 mostra que houve diferença significativa entre os grupos no subteste Vocabulário ($M= 48,08$; $DP=\pm 8,91$) e ($M= 55,60$; $DP\pm 7,39$). No

grupo TDAH+COC, o QI estimado foi 92,44 ($DP = \pm 10,72$) com variação de 80 a 119 e no grupo TDAH foi 102,52 ($DP = \pm 12,32$) com variação de 80 a 126 ($p = 0,001$). A soma dos subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial (WASI) classificaria os grupos, respectivamente, com QI na média.

Em vista desta diferença, usamos o QI como covariável na análise de regressão logística das medidas neuropsicológicas. Houve diferença significativa no Stroop 1. O grupo TDAH comparado ao grupo TDAH+COC mostrou maior lentificação de resposta na execução tarefa ($M = 17,42$; $DP \pm 4,37$ e $M = 14,73$; $DP \pm 3,73$), respectivamente, nos grupos TDAH e TDAH+COC. Diferença significativa em busca visual e velocidade psicomotora foram encontrados no grupo TDAH comparado ao grupo TDAH+COC, respectivamente ($M = 41,35$; $\pm 13,60$ e $M = 36,00$ $DP = \pm 12,17$). O CPT- *Hit Reaction Time Block Chance* (HIT RTBC) mostrou que o grupo TDAH apresenta substancial lentificação no tempo de reação durante a execução da tarefa comparado ao TDAH+COC ($M = 46,92$; $DP \pm 9,53$ e $M = 78,76$; $DP \pm 157,97$; $p = 0,017$).

O grupo TDAH+COC comparado ao grupo TDAH escolheu no IGT 2; (bloco de cartas 21 a 40), mais cartas desvantajosas do que vantajosas ($M = -0,70$; $DP = \pm 6,41$, e $M = 2,88$; $DP \pm 6,34$), respectivamente, nos grupos TDAH+COC e TDAH.

Os resultados dos testes neuropsicológicos com diferenças não significativas: Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Memória Lógica (WMS III), Dígitos e Sequência de Números e Letras (WAIS III), Torre de Hanói, FAS, Reading the Mind in the Eyes Task, Wisconsin Card Sorting Test (WCST) são apresentados no Anexo D.

5.6 Avaliação de impulsividade

Pela escala de impulsividade BIS-11, o grupo TDAH+COC apresentou maior impulsividade motora ($M = 29,28$; $DP \pm 5,23$ e $M = 26,12$; $DP = \pm 5,19$) comparado ao grupo TDAH (Tabela 9).

Tabela 8 – Desempenho nos Testes Neuropsicológico TDAH+COC e TDAH

Variável	B	S.E.	p=
Vocabulário (WASI)	0,115	0,035	0,001*
Raciocínio Matricial (WASI)	-0,062	0,094	0,512
STROOP 1	0,301	0,95	0,002*
STROOP 1 erros	9,849	10265,064	0,999
STROOP 2	0,090	0,056	0,108
STROOP 2 erros	22,222	40192,969	1,000
STROOP 3	0,025	0,028	0,360
STROOP 3 erros	0,178	0,305	0,560
TMT A	0,062	0,026	0,016 *
TMT B	0,001	0,008	0,871
CPT Omissão	-0,051	0,042	0,232
CPT Comissão	-0,039	0,031	0,212
CPT Perseveração	-0,131	0,118	0,268
CPT HITRT	-0,001	0,005	0,832
CPT HITRTBC	-32,210	13,448	0,017*
CPT HITSEBC	-1,455	3,757	0,699
CPT HITRTIS	-14,615	8,899	0,101
CPT HITSEIS	-3,007	2,525	0,234
IGT 1 (1 to 20)	0,066	0,057	0,243
IGT 2 (21 to 40)	0,098	0,047	0,039 *
IGT 3 (41 to 60)	-0,040	0,044	0,368
IGT 4 (61 to 80)	0,029	0,034	0,394
IGT 5 (81 to 100)	0,027	0,032	0,397
IGT Total net score	0,017	0,013	0,195

Legenda: TMT = Trail Making A e B; CPT = Continuous Performance Test; IGT = Iowa Gambling Test

Tabela 9 – Desempenho na Escala de Impulsividade

BIS 11 Atenção	0,004	0,083	0,958
BIS 11 Motor	-0,115	0,055	0,037*
BIS 11 Planejamento	-0,009	0,048	0,859
BIS 11 Total	-0,031	0,026	0,244

Legenda: BIS-11 = Escala de Impulsividade de Barratt

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos sociodemográficos

Menor escolaridade, maior número de repetições escolares e menor êxito ocupacional encontrado no grupo TDAH+COC comparado ao grupo TDAH confirmam características encontradas no paciente com TDAH (Ginsberg *et al.*, 2010, Buitelaar *et al.*, 2011).

A presença de comportamentos hiperativos sem a presença de problemas de Conduta representa risco significativo para repetição escolar (Barkley *et al.*, 1990, Barkley *et al.*, 2008). De acordo com Teeter, (2000), os problemas acadêmicos apresentados pela criança com TDAH podem persistir na idade adulta, dificultando o desempenho acadêmico e o desenvolvimento da vida profissional. Para Sobanski *et al.* (2007), os déficits educacionais e no trabalho de adultos com TDAH estão, primariamente, relacionados ao TDAH e não à presença de comorbidades psiquiátricas.

Por outro lado, estudo mostra a presença de menor escolaridade relacionada a dependentes de cocaína (Kjome *et al.*, 2010). Uma possível explicação para a presença de piores déficits acadêmicos e ocupacional no grupo TDAH+COC pode estar relacionada ao uso de substâncias psicoativas na adolescência e a progressão escolar (Henry, 2010). Estes resultados sugerem a influência de múltiplos fatores relacionados à maior presença de déficits acadêmicos e a menor ocupação profissional no grupo TDAH+COC, enquanto que, no grupo TDAH, os déficits acadêmicos e ocupacionais aparentemente estão envolvidos somente os sintomas de TDAH.

O grupo TDAH+COC possui os aspectos sociais, acadêmicos e ocupacionais aparentemente mais comprometidos quando comparados ao grupo TDAH; resultado semelhante foi encontrado em estudo brasileiro envolvendo adultos TDAH com dependência de substâncias psicoativas (Moura *et al.*, 2013).

6.2 Aspectos clínicos

Maior presença do subtipo combinado nos grupos TDAH+COC e TDAH, confirmando dados da literatura de adultos com TDAH com e sem dependência de cocaína (Crunelle *et al.*, 2012; Daigree *et al.*, 2013).

A presença significativa de sintomas de desatenção no grupo TDAH comparado ao grupo TDAH+COC e significativa presença de impulsividade motora no grupo TDAH+COC comparado ao grupo TDAH, possivelmente, explica, parcialmente, a presença da dependência de cocaína e/ou crack no grupo TDAH+COC.

6.3 Comorbidades

Este estudo encontrou a controvérsia presente na literatura sobre o TDAH ser direta ou indiretamente relacionado ao TUSP. A presença do Transtorno de Personalidade Antissocial (TPAS), na maioria dos pacientes do grupo TDAH+COC, confirma a literatura que encontrou o TDAH e Transtorno de Conduta relacionado ao TUSP em estudos com adolescentes, sugerindo que o Transtorno de Conduta é a variável responsável pela presença da relação entre TDAH e TUSP (Flory *et al.*, 2003; Arias *et al.*, 2008). Mas, por outro lado, este estudo replica a literatura ao encontrar no grupo TDAH+COC pacientes sem a presença de Transtorno de Personalidade Antissocial, sugerindo uma relação direta entre TDAH e TUSP (Wilens *et al.*, 2004).

É maior a frequência de comorbidades psiquiátricas no grupo TDAH+COC comparado ao grupo TDAH, este resultado replica estudo que mostra que pacientes adultos TDAH dependentes de cocaína ou heroína são associados com mais problemas relacionados a dependência e a presença de comorbidades psiquiátricas, como: Transtorno de Personalidade Antissocial, Transtorno Bipolar, Transtorno do Estresse Pós-Traumático comparado a grupo de dependentes de substâncias psicoativas sem TDAH (Arias *et al.*, 2008). Chama a atenção a alta frequência de risco de suicídio e

Transtorno de Personalidade Antissocial neste grupo, e a maior presença de Transtorno de Ansiedade Generalizada no grupo TDAH.

Este estudo encontrou maior presença de Transtorno de Personalidade Antissocial no grupo TDAH+COC comparado a estudo com adultos com TDAH e dependência de cocaína, que também verificou a presença de Transtorno de Personalidade Antissocial (Daigree *et al.*, 2013). A maior presença do Transtorno de Ansiedade Generalizada no grupo TDAH, apesar de frequência mais elevada, mostra dados presentes na literatura (Kessler *et al.*, 2006). Uma possível explicação para a frequência de Transtorno de Ansiedade Generalizada mais elevada neste estudo pode ser devido a esta ser uma população clínica, comparando a literatura que mostra, em sua maioria, a população em geral, sendo conhecido que a população clínica apresenta sintomas mais graves nas psicopatologias.

Episódio Maníaco no grupo TDAH+COC replica estudo multicêntrico de pacientes TDAH com TUSP (van Emmerik-van Oortmerssen *et al.*, 2013), mas, ao contrário deste, não encontramos diferenças entre os grupos TDAH+COC e TDAH em Depressão Maior, mas sim em Distímia, uma das comorbidades psiquiátricas presentes no adulto TDAH (Kessler *et al.*, 2006). A Distímia é, geralmente, encontrada em pacientes TDAH, podendo ser o resultado de anos de não reconhecimento dos sintomas de TDAH e a falta de tratamento (Doyle, 2006).

O grupo TDAH+COC apresenta risco de suicídio que oscilam de leve a grave, comparado ao grupo TDAH, possivelmente, mostrando a presença da relação entre maior presença de comportamentos suicidas na associação: TDAH, TUSP e a presença de outras comorbidades psiquiátricas citada na literatura (Barbaresi *et al.*, 2013). Por outro lado, a presença de comorbidades psiquiátricas como Depressão Maior, Episódio de Mania, Transtorno de Conduta envolve maior risco de suicídio, quando presentes em pacientes com TUSP (American Psychiatry Association, 2006). É possível pensar que algumas comorbidades psiquiátricas que são associadas, especificamente, ao TUSP ou a associação destas comorbidades psiquiátricas estão influenciando o comportamento de risco de

suicídio presente no grupo TDAH+COC, uma vez que o grupo TDAH apresenta baixo risco de suicídio, comparado ao grupo TDAH+COC.

A maior presença de comorbidades psiquiátricas no grupo TDAH+COC confirma estudo de adultos TDAH com dependência de cocaína e maior presença de comorbidade psiquiátrica (Arias *et al.*, 2008), sugerindo a presença de sintomas mais graves comparado ao grupo TDAH (Wilens, 2004). Maior gravidade nos sintomas do TDAH, em geral, são acompanhados pela presença de maior número de comorbidades psiquiátricas e pior prognóstico no tratamento (Carroll *et al.*, 1993).

Apesar dos resultados apresentados pelo grupo TDAH+COC confirmarem a presença de maior número de comorbidades psiquiátricas, eles devem ser considerados com cautela, pois pode estar refletindo um viés de seleção, uma vez que o grupo TDAH+COC estava internado ou em residência comunitária, sugerindo que são pacientes que podem apresentar sintomas mais graves de dependência de substâncias psicoativas e comorbidades psiquiátricas, quando comparados aos pacientes adultos TDAH+COC que estão na comunidade em geral.

Outro ponto a ser considerado é que, apesar da entrevista semiestruturada MINI 5.0.0. ser um instrumento confiável e ser utilizada, frequentemente, em estudos para verificar a presença de comorbidades psiquiátricas, não houve a confirmação dos diagnósticos por um psiquiatra. A avaliação clínica e psicossocial completa são os instrumentos mais importantes para o Diagnóstico Duplo: TDAH e TUSP (Martínez-Raga *et al.*, 2013).

6.4 Aspectos cognitivos

Observa-se que o TDAH+COC apresenta diferenças em cognição e nas dimensões de impulsividade comparado ao grupo TDAH, confirmando a primeira hipótese deste estudo. No grupo TDAH, encontramos pior desempenho em atenção seletiva visual, velocidade de processamento, busca visual e, no grupo TDAH+COC, encontramos menor habilidade verbal,

QI mais baixo, déficits de vigilância, atenção sustentada e tomada de decisão. Pior impulsividade motora foi encontrada no grupo TDAH+COC.

Os déficits cognitivos de adultos TDAH são, normalmente, os mesmos encontrados em crianças com TDAH (Seidman, 2006). Foi encontrada significativa diferença entre os grupos em QI, o grupo TDAH+COC apresentou QI mais baixo comparado ao grupo TDAH. Este resultado pode estar confirmando estudos anteriores de crianças TDAH (Biederman *et al.*, 2012, Tsai *et al.*, 2013) e presidiários que apresentam TDAH e uso de substâncias psicoativas no passado (Ginsberg *et al.*, 2010). Estudo com crianças e adolescentes TDAH, independente da gravidade dos sintomas e da presença de comorbidades psiquiátricas, encontrou o QI mais baixo (<85) relacionado a menor resposta ao tratamento (Mazzone *et al.*, 2011), o que estaria sugerindo que o grupo TDAH+COC apresenta pior proposto de tratamento comparado ao grupo TDAH. Outra consideração a ser feita é que o uso de substâncias psicoativas, no decorrer da vida, pode estar influenciando este desfecho.

É importante observar que, nos testes que formaram o QI, houve diferenças significativas em Vocabulário, um teste que avalia a inteligência cristalizada, mas não em Raciocínio Matricial; um teste que avalia a inteligência fluída, o que nos sugere que o grupo TDAH+COC possui déficits nas habilidades verbais, que poderia estar refletindo sua menor escolaridade e maior presença de repetições escolares. Uma possível explicação parcial para este desempenho nos testes de Vocabulário e Raciocínio Matricial poderia ser a presença de déficits executivos. Crianças TDAH e com déficits executivos têm duas vezes maior possibilidade de repetição escolar comparado a crianças TDAH sem déficits executivos (Biederman *et al.*, 2004). A presença de comorbidades psiquiátricas poderia estar influenciando as habilidades verbais. Estudo encontrou relação entre baixa capacidade verbal e a presença de Transtorno de Personalidade Antissocial, após controle pela presença de TDAH (Raine *et al.*, 2005). O grupo TDAH+COC apresenta Transtorno de Personalidade Antissocial. Outro ponto a considerar é a presença de impulsividade motora e déficits de vigilância no

grupo TDAH+COC, influenciando os resultados nos testes Vocabulário e Raciocínio Matricial e explicando o QI mais baixo, de acordo com Goldstein (2001), alterações no autocontrole e déficits em atenção sustentada diminuem a aquisição do nível intelectual.

Estudos feitos com crianças que apresentam TDAH com sintomas mais graves de hiperatividade apresentam QI mais baixo, maior presença de problemas de neurodesenvolvimento e maior atraso de linguagem comparado a crianças com TDAH de nível moderado (Teeter, 2000).

Se assim for, este resultado pode estar demonstrando uma característica de TDAH que é se aborrecer quando se vê frente a situações repetitivas; aparentemente mostrando, que sustentar a atenção e manter-se vigilante é difícil e este pior resultado pode estar refletindo este comportamento. Aparentemente, a relação QI mais baixo e déficit nas habilidades verbais no grupo TDAH+COC é influenciada por múltiplos fatores relacionados aos sintomas de TDAH e ao uso de substâncias psicoativas.

O Stroop 1 sugere que o grupo TDAH apresenta maior dificuldade em selecionar uma informação relevante e inibir um estímulo distrator comparado ao grupo TDAH+COC. Estudo sobre lesões neurológicas sugere que a lentificação e os erros no Stroop 1 estão relacionados a déficits no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo que envolve o processamento léxico-semântico, sugerindo que a nomeação de cores é um processo mais complexo do que o processo de ler uma palavra (Stuss *et al.*, 2001, Wodka *et al.*, 2008). Baixa velocidade na nomeação de cores foi encontrada em crianças com TDAH com e sem Transtorno da Leitura (Tannock *et al.*, 2000).

O grupo TDAH teve pior desempenho em velocidade psicomotora e busca visual no TMT A comparado ao grupo TDAH+COC. Este resultado no TDAH é confirmando por estudos (Holdnack *et al.*, 1995, Johnson *et al.*, 2001), que sugerem que a lentificação psicomotora é uma estratégia usada pelos portadores de Transtorno de Déficit de Atenção (TDA) para entender as demandas de uma nova tarefa.

Estes comportamentos lentificados nos dois testes de atenção e com a presença de erros no grupo TDAH, e rapidez na execução e sem apresentar erros no grupo TDAH+COC sugerem que há perfis diferentes de TDAH. O resultado da ASRS 18 encontrou diferença significativa de sintomas de desatenção no grupo TDAH e maior presença de sintomas de hiperatividade e impulsividade no TDAH+COC, apesar de não haver diferença significativa entre os grupos. Estes sintomas de desatenção mostrado pela ASRS 18, possivelmente, estão influenciando os resultados do grupo TDAH e contrariam nossa hipótese sobre a presença de piores resultados cognitivos no grupo TDAH+COC comparado ao grupo TDAH.

O CPT-Hit *Reaction Time Block Chance* (HIT RTBC) mostrou lentificação no tempo de reação durante a tarefa. Crianças e adolescentes com TDAH do subtipo predominantemente desatento mostraram este déficit comparado a controles saudáveis (Egeland *et al.*, 2009). A dificuldade em manter-se vigilante pode explicar o maior número de repetições escolares encontradas no grupo TDAH+COC e o QI mais baixo, refletindo a dificuldade em manter uma constância durante o período escolar.

Aparentemente, o QI mais baixo no grupo TDAH+COC não influenciou o resultado do grupo TDAH+COC. A maior lentificação no tempo de reação do TDAH+COC sugere a presença de dificuldades na manutenção da vigilância, atenção sustentada sobre um comportamento conforme o tempo passa.

O resultado encontrado no O CPT-Hit *Reaction Time Block Chance* (HIT RTBC), aparentemente, mostra-se semelhantes aos de dados de estudo (Kollins *et al.*, 2009), que encontrou maior lentificação no tempo de reação em adultos fumantes de tabaco abstinentes com TDAH comparado a fumantes abstinentes sem TDAH.

Este estudo mostra que a lentificação no tempo de reação também poderia diferenciar os grupos TDAH e TDAH+COC.

O pior desempenho do grupo TDAH+COC, na fase inicial de aprendizagem implícita nas estratégias do IGT 2 (Brand *et al.*, 2007), pode estar sugerindo que o grupo TDAH+COC está jogando e recebendo punição,

mas não se apercebe do porquê. Estudo com dependente de cocaína sugere que, nas fases iniciais do IGT, o dependente de cocaína responde fortemente à presença de recompensas, e que esta avaliação emocional compromete suas escolhas (Verdejo-García *et al.*, 2007). Estudo de adultos com TDAH mostram diferenças comparados a controles saudáveis em fases tardias do IGT associadas ao controle dos processos atencionais (Malloy-Diniz *et al.*, 2007); considerada a fase de aprendizagem explícita das estratégias do IGT (Brand *et al.*, 2007). Por outro lado, algumas avaliações qualitativas mostram que crianças TDAH prestam menos atenção nas penalidades do IGT (Humphreys *et al.*, 2011). Adolescentes com TDAH com Transtorno de Conduta ou Transtorno Desafiador de Oposição mostram maior comportamentos de riscos no IGT (Toplak *et al.*, 2005).

Estes resultados podem estar sugerindo que a presença de TDAH, Transtorno de Personalidade Antissocial e o uso de cocaína no TDAH+COC, em conjunto ou individualmente, podem estar influenciando este comportamento. Resultado mais elevado em impulsividade motora na escala Barratt (BIS 11), no grupo TDAH+COC, comparado ao grupo TDAH, sugere dificuldade em pensar antes de agir.

Diferentemente de nosso estudo, Malloy-Diniz *et al.* (2007) encontrou diferenças nas três dimensões de impulsividade entre TDAH e controles saudáveis. A diferença entre nossos resultados pode ser devido à comparação de diferente amostra (adultos com TDAH e controles saudáveis). Estudo com dependentes de cocaína sugere que impulsividade motora (BIS 11) está relacionada à interrupção do tratamento, sugerindo a importância de considerar a presença da impulsividade motora nas estratégias de tratamento (Winhusen *et al.*, 2013).

Este estudo encontrou diferenças em impulsividade motora, confirmando estudo anterior com adultos com TDAH e dependência de cocaína, que encontrou impulsividade motora e cognitiva em medidas cognitivas (Crunelle *et al.*, 2012), mas não em controle de interferência, reprodução de tempo, memória operacional e flexibilidade atencional. De

acordo com (Crunelle *et al.*, 2012) o resultado sugere que a impulsividade não pode ser atribuída a alterações nas funções executivas.

Diferente de Crunelle *et al.* (2012) este estudo encontrou diferenças entre os grupos em velocidade de processamento, QI, menor habilidade verbal, busca visual, atenção seletiva e aprendizagem implícita influenciando o processo de tomada de decisão, vigilância, mas não em impulsividade cognitiva.

Uma possível explicação para esta diferença de resultados pode estar na presença de comorbidades psiquiátricas neste estudo, mas foi um fator de exclusão no estudo citado, o período de abstinência recente, que não foi citado no estudo anterior, os métodos estatísticos utilizados para a análise dos dados foram diferentes, os perfis dos grupos foram: neste estudo, o subtipo Predominantemente Desatento (30,6% e 47,1%), subtipo Combinado (58,3% e 50,0%), subtipo Predominantemente Hiperativo/Impulsivo (11,1% e 2,9%) e, no estudo anterior, subtipo Predominantemente Desatento (9% e 47%), subtipo Combinado (73% e 53%) e no subtipo Predominantemente Hiperativo/Impulsivo (0% e 18%), respectivamente, nos grupos TDAH e TDAH+COC, o tamanho dos grupos.

Este estudo focou nos grupos TDAH e TDAH+COC, o que possibilita limitado alcance de análise para integrar nossos resultados de forma consistente a um modelo teórico de TDAH, mas foram exploradas algumas possibilidades. O grupo TDAH é lento, o que sugere que perde informações no decorrer de um processo, pois ainda está processando uma informação quando uma nova já se encontra presente, o que, possivelmente, o levará a reiniciar um processo para que o entenda na totalidade. De outra forma, o grupo TDAH+COC, aparentemente, apresenta dificuldade em sustentar a atenção com o mesmo nível de qualidade, do início ao fim de uma tarefa, sugerindo que com o decorrer do tempo em uma atividade informações são perdidas. Maior presença de escolhas desvantajosas apresentadas pelo grupo TDAH+COC comparado ao grupo TDAH sugere falha em aprender com as experiências, processo que pode levar a consequências negativas e relacionado a comportamento impulsivo. Assim, os grupos mostram déficits

relacionados às áreas frontais que podem estar relacionadas a fraqueza na regulação do mecanismo “top-down”. Este mecanismo “top-down” pode se mostrar de duas formas. A primeira forma mostra comportamento ineficiente e desorganizado, mas com o sistema de resposta afetivas aparentemente intacto; neste estudo este é o perfil do grupo TDAH. A segunda forma de alterações no sistema “top-down” também apresenta comportamento ineficiente e desorganizado, mas estes são acompanhados por alterações no sistema afetivo, neste estudo este é o perfil do grupo TDAH+COC. Concluindo o modelo “An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on cognitive and affective neuroscience” (Nigg et al. 2005) pode explicar os resultados encontrados neste estudo.

Este estudo apresenta algumas limitações: 1. Não foram incluídos grupos de controles saudáveis e de dependentes de cocaína e/ou crack sem TDAH, o que limitou a análise dos dados, não possibilitando avaliar, em maior detalhe, os resultados neuropsicológicos encontrados neste estudo; 2. A maioria dos dependentes de cocaína e/ou crack que participou da amostra é de poliusuário, o que impede que se tenha o perfil cognitivo de adultos com TDAH e específica dependência de cocaína e/ou crack pura; 3. O nível socioeconômico não foi investigado, o que pode influenciar as diferenças cognitivas e comportamentais; 4. Não foi investigada a presença de problemas de aprendizagem nos grupos, o que pode estar influenciando os resultados; 5. O número de mulheres foi insuficiente para uma análise de possíveis diferenças entre os gêneros; e 6. O tamanho da amostra não possibilita estudar os resultados de acordo com os subtipos de TDAH.

Os resultados deste estudo não devem ser generalizados, pois os pacientes são clínicos e, provavelmente, apresentam sintomas mais graves comparados aos indivíduos com TDAH com e sem dependência de cocaína e/ou crack que estão na comunidade. Estudos futuros devem incluir grupos de controles (Crunelle *et al.*, 2012, De Alwis *et al.*, 2014), o que dará maior condição para verificar não só as diferenças entre os grupos TDAH e TDAH+COC, bem como verificar se estes dois grupos apresentam déficits cognitivos e comportamentais comparados aos grupos de controles

saudáveis sem TDAH e grupos de dependentes de cocaína sem TDAH, e, em caso positivo, se estes déficits cognitivos e comportamentais influenciam os déficits encontrados nos grupos TDAH e TDAH+COC.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Este estudo mostra a presença de diferenças em funções executivas e impulsividade entre o grupo TDAH+COC (experimental) comparado ao grupo TDAH (controle) quando controlado pelo QI estimado, mas não mostra diferença em memória verbal.

Diferentemente do resultado esperado, os dois grupos comparativamente apresentam pior desempenho cognitivo, mas o grupo TDAH+COC apresenta maior presença de déficits cognitivos, impulsividade, comorbidades psiquiátricas, prejuízos acadêmicos e dificuldades ocupacionais comparado ao grupo TDAH.

Estes resultados mostram que o grupo TDAH+COC possui um pior prognóstico para o tratamento comparado ao grupo TDAH.

O conhecimento destes diferentes perfis de pacientes com TDAH com e sem dependência de cocaína e/ou crack pode ser útil para a prática clínica e em pesquisas tanto na área de TDAH quanto na área de dependência de substâncias psicoativas.

8 ANEXOS

ANEXO A - DSM IV TR.

A. Ou (1) ou (2)

1. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de desatenção persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Desatenção:

- (a) frequentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras
 - (b) com frequência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
 - (c) com frequência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra
 - (d) com frequência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções)
 - (e) com frequência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades
 - (f) com frequência evita, antipatiza ou reluta a envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante (como tarefas escolares ou deveres de casa)
 - (g) com frequência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)
 - (h) é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa
 - (i) com frequência apresenta esquecimento em atividades diárias
-

2. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade:

- (a) frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira
- (b) frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado
- (c) frequentemente corre ou escala em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado (em adolescentes e adultos, pode estar limitado a sensações subjetivas de inquietação)
- (d) com frequência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer
- (e) está frequentemente "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"
- (f) frequentemente fala em demasia

Impulsividade:

- (g) frequentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas
- (h) com frequência tem dificuldade para aguardar sua vez
- (i) frequentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros (por ex., intromete-se em conversas ou brincadeiras).

- B Alguns sintomas de hiperatividade-impulsividade ou desatenção que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos de idade.
- C Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (por ex., na escola [ou trabalho] e em casa)
- D Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.
- E Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por ex., Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Dissociativo ou um Transtorno da Personalidade).

Anexo B - Critérios diagnósticos de dependência de substâncias psicoativas de acordo com o DSM-IV-TR.

Critérios de Abuso e/ou Dependência de Substâncias Psicoativas (DSM IV-TR)

Dependência
1. Tolerância (necessidade de quantidades maiores para obtenção do mesmo efeito ou menor intensidade do efeito com a dose habitual);
2. Abstinência (síndrome com sinais e sintomas típicos de cada substância (SPA), que são aliviados pelo consumo);
3. Consumo por período de tempo mais prolongado e em quantidades maiores que o planejado; desejo persistente de uso e incapacidade para controlá-lo;
4. Muito tempo gasto em atividades para obtenção da substância;
5. Redução do círculo social em função do uso da substância;
6. Persistência do uso da substância, apesar de prejuízos clínicos.
Abuso
1. Uso recorrente resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa;
2. Uso recorrente em situações nas quais isso representa perigo físico;
3. Problemas legais recorrentes relacionados à substância;
4. Uso continuado, apesar de problemas sociais ou nas relações interpessoais persistentes ou recorrentes, causados ou destacados pelos efeitos da SPA.

Anexo C - Termo de Consentimento e Livre Esclarecido (TCLE).

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: /..... /.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD(.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: /..... /.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Estudo comparativo do desempenho cognitivo de portadores adultos do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) associado a Transtorno por uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) e portadores adultos de TDAH sem a presença de TUSP.
2. Pesquisador Responsável: Dr. Mário Rodrigues Louzã Neto Cargo/Função: Médico Assistente CRM: 34330 - UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria
- Pesquisador Executante: Carmen Sílvia Miguel Cargo/Função: Psicóloga
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 MESES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 - Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo; que visa comparar o desempenho cognitivo de portadores adultos de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) associado a comorbidade Transtorno por uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) especificamente; dependência de cocaína e de portadores adultos de TDAH que não apresentem dependência de substâncias psicoativas. O objetivo é avaliar a memória verbal e funções executivas de pessoas que apresentam o TDAH na presença ou ausência do TUSP e identificar possíveis diferenças neuropsicológicas nestas funções entre os grupos TDAH com TUSP e TDAH sem TUSP.

2 - Serão utilizadas escalas para verificar dependência de substâncias psicoativas, impulsividade, testes neuropsicológicos padronizados e será feito teste de urina para detectar o uso substâncias psicoativas;

3 – Os testes e escalas são utilizados rotineiramente em consultórios e hospitais. Você pode se sentir cansado após algum tempo, mas logo após o término dos testes você se recuperará;

4 – Os resultados deste estudo poderá nos ajudar a compreender o motivo pelos quais algumas pessoas que têm o TDAH fazem uso abusivo ou se tornam dependentes de cocaína;

5 – Não há procedimentos alternativos;

6 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Mário Rodrigues Louzã Neto que pode ser encontrado no endereço: Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 785 3º andar sala 11 – CEAPESQ no Instituto de Psiquiatria HCFMUSP, ou através do telefone 3069.6971/Fax: 3069.7656. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br. Se for do seu interesse será possível ter uma conversa com a psicóloga para que você conheça seus resultados.

7 – É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

8 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

9 – Quando houver resultados que possam contribuir para o seu tratamento ou acompanhamento, você será avisado e a psicóloga ou o médico que o atende conversará com você sobre estes resultados;

10 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Os dados coletados nas suas avaliações serão utilizados apenas e exclusivamente nesta pesquisa e não serão utilizados em outros estudos sem a sua autorização.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lida para mim, referente ao “Estudo comparativo do desempenho cognitivo de portadores do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) associado a Transtorno por uso de Substâncias Psicoativas (TUSP) e portadores de TDAH sem a presença de TUSP”.

Eu, discuti com o Dr. Mário Rodrigues Louzã Neto sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados; seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo D - Desempenho nos Testes Neuropsicológico TDAH+COC e TDAH sem diferenças significativas.

RAVLT A1	-0,002	0,190	0,993
RAVLT A2	-0,139	0,157	0,377
RAVLT A3	-0,129	0,147	0,378
RAVLT A4	-0,100	0,126	0,426
RAVLT A5	-0,210	0,144	0,145
RAVLT Total A1 to A5	-0,016	0,037	0,653
RAVLT B Interferência	0,202	0,183	0,269
RAVLT A6 Memória Imediata	-0,199	0,124	0,109
RAVLT A7 Memória Tardia	-0,068	0,107	0,522
RAVLT Reconhecimento A	0,009	0,111	0,936
RAVLT Reconhecimento B	0,034	0,092	0,710
RAVLT Interferências A	0,041	0,086	0,639
RAVLT Interferências B	-0,513	0,517	0,321
Memória Lógica UNIDAI	0,068	0,087	0,431
Memória Lógica TEMAAI	-0,029	0,205	0,887
Memória Lógica UNIDBI	-0,053	0,087	0,541
Memória Lógica TEMABI	0,009	0,187	0,960
Memória Lógica RECALA_B	0,005	0,052	0,917
Memória Lógica UNIDB1	0,040	0,091	0,662
Memória Lógica TEMAB1	-0,079	0,193	0,683
Memória Lógica TRECUNI1	-0,006	0,036	0,872
Memória Lógica TRECTEM1	-0,015	0,084	0,859
Memória Lógica UNIDA2	0,093	0,073	0,202
Memória Lógica TEMAA2	0,139	0,161	0,388
Memória Lógica UNIDB2	0,069	0,087	0,429
Memória Lógica TEMAB2	0,028	0,188	0,879
Memória Lógica TRECUNI2	0,054	0,046	0,245
Memória Lógica TRECTEM2	0,065	0,102	0,522
Memória Lógica RECONHEC	0,094	0,104	0,368
Digitos Ordem Direta (OD)	0,147	0,104	0,158
Digitos Ordem Inversa (OI)	0,160	0,155	0,301
Digitos Total	0,105	0,072	0,143

Desempenho nos Testes Neuropsicológico TDAH+COC e TDAH sem diferenças significativas (cont.)

Sequência Números/Letras	-0,103	0,132	0,436
ToH 3 discos/ 1 tent m	0,058	0,060	0,335
ToH 3 discos/ 1 tent t	-0,005	0,003	0,084
ToH 3 discos/2 tent m	0,027	0,050	0,593
ToH 3 discos/ 3 tent m	0,001	0,056	0,990
ToH 3 discos/ 3 tent t	-0,026	0,020	0,181
ToH 3 discos/ 3 tent e	0,086	0,856	0,920
ToH 3 discos/ 4 tent m	-0,032	0,037	0,393
ToH 3 discos/ 4 tent t	-0,037	0,024	0,121
ToH 3 discos/ 4 tent e	-0,452	1,462	0,757
ToH 3 discos/ 5 tent m	0,025	0,049	0,613
ToH 3 discos/ 5 tent t	-0,004	0,014	0,782
ToH 3 discos/ 5 tent e	-1,644	1,221	0,178
ToH 4 discos/ 1 tent m	0,004	0,012	0,718
ToH 4 discos/ 1 tent t	-0,004	0,003	0,168
ToH 4 discos/ 2 tent m	0,006	0,011	0,584
ToH 4 discos/ 2 tent t	-0,001	0,003	0,618
ToH 4 discos/ 3 tent m	-0,001	0,016	0,943
ToH 4 discos/ 3 tent t	-0,007	0,006	0,237
ToH 4 discos/ 4 tent m	-0,011	0,019	0,544
ToH 4 discos/ 4 tent t	-0,012	0,008	0,133
ToH 4 discos/ 5 tent m	0,003	0,016	0,840
ToH 4 discos 5 tent t	-0,005	0,006	0,348
FAS1	-0,104	0,080	0,193
FAS2	-0,176	0,096	0,068
FAS3	-0,034	0,090	0,705
FAS Total	-0,051	0,036	0,153
WCST categorias	-0,213	0,182	0,242
WCST tentativas - 1º categoria	0,035	0,021	0,089
WCST erros	0,022	0,024	0,372
WCST resposta perseverativa	0,056	0,043	0,193
WCST erros perseverativos	0,075	0,055	0,168
WCST perda do set	0,255	0,373	0,495
Reading Mind in the Eyes Task	0,039	0,093	0,674

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

Aman MG, Pejeau C, Osborne P, Rojahn J. Four-year follow-up of children with low intelligence and ADHD. *Res Dev Disabil*. 1996;17(6):417-32.

American Bio Medical Corporation – www.abmc.com

American Psychiatric Association – APA (a). *Attention Déficit/Hyperactivity Disorder* 2013. [cited 2014 may 18]. Available from: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCwQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.dsm5.org%2FDocuments%2FADHD%2520Fact%2520Sheet.pdf&ei=6Lt4U4vCG8_KsQSp4oG4Bg&usg=AFQjCNGRss1-IG-2jOEDKD_R2n09iWCeHw.

American Psychiatric Association – APA (b). *Substance-related and addictive disorders*. 2013. [cited 2014 may 18]. Available from: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.dsm5.org%2FDocuments%2FSubstance%2520Use%2520Disorder%2520Fact%2520Sheet.pdf&ei=8MN4U-LgM_i-sQTV1oLwCw&usg=AFQjCNEU8adZ5VildLXAnNvpHBmXSkr-xg.

American Psychiatric Association - APA. *Diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos: compêndio 2006*; Porto Alegre: Artmed, 2006.

American Psychiatric Association (APA). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV-TR)*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Amorin P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:106-15.

Annett M. The binomial distribution of right, mixed, and left handedness. *Quart J Exp Psychol*. 1967;19:327-33.

Arias AJ, Gelernte J, Chan G, Weiss RD, Brady KT, Farrer L, et al. Correlates of co-occurring ADHD in drug-dependent subjects prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. *Addict Behav*. 2008;33(9):1199-207.

Arnsten AFT. The emerging neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *J Pediatr*. 2009;154(5):I-S43.

Aronson M, Hagberg B, Gillberg C. Attention déficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(9):583-7.

Barbarese WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic S. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: A Prospective Study. *Pediatrics*. 2013;131(4):637-44.

Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121(1):65-94.

Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Comprehensive evaluation of attention déficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol*. 1990;58(6):775-89.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plum I. The “reading the mind in the eyes” test revision version: a study with normal adults, and adults with asperger syndrome or high functioning autism. *J Child Psychol Psychiat*. 2001;42(2):241-51.

Bechara A, *Iowa Gambling Task*. *IGT Professional manual*. PAR Psychological Assessment Resources, Inc, 2007.

Bekker EM, Overtom CC, Kenemans JL, Kooij JJ, Noord I, Buitelaar JK, et al. Stopping and changing in adults with ADHD. *Psychol Med*. 2005;35(6):807-16.

Biederman J, Fried R, Petty C, Mahoney L, Faraone SV. An examination of the impact of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on IQ: a large controlled family-based analysis. *Can J Psychiatry*. 2012;57(10):608-16.

Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):816-8.

Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, et al. Impact of executive function deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(5):757-76.

Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2004;16(4):456-64.

Brand M, Recknor EC, Grabenhorst F, Bechara A. Decisions under ambiguity and decisions under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007;29(1):86-9.

Bridgett DJ, Walker ME. Intellectual functioning in adults with ADHD: a meta-analytic examination of full scale IQ differences between adults with and without ADHD. *Psychol Assess*. 2006;18(1):1-14.

Briggs GG, Nebes RD. Patterns of hand preference in a student population. *Cortex*. 1975;11(3):230-38.

Buitelaar JK, Kan CC, Asherson P. ADHD in adults with intellectual disabilities. In: Buitelaar JK, Kan CC, Asherson P. *ADHD in adults – characterization, diagnosis and treatment*. Cambridge University Press, 2011.

Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry*. 1993;34(2):75-82.

Casa do Psicólogo. *Escala de Inteligência Wechsler Abreviada – WASI*, traduzido e adaptado por permissão do NCS Pearson, Inc de Wechsler. D Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; 1999.

Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(3):255-61.

Conners CK. *Conners' continuous performance test II Version 5 for windows (CPT II v.5)*. North Tonawanda, NY: Multihealth Systems Inc, 2004.

Crunelle CL, Veltman DJ, van Emmerik-van Oortmerssen K, Booij J, van den Brink W. Impulsivity in adult ADHD patients with and without cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129(1-2):18-24.

Daigre C, Roncero C, Grau-López L, Martínez-Luna N, Prat G, Valero S, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults: a psychiatric comorbidity analysis. *Am J Addict*. 2013;22(5):466-73.

De Alwis D, Lynskey MT, Reiersen AM, Agrawal A. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder subtypes and substance use and use disorders in NESARC. *Addict Behav.* 2014;39(8):1278-85.

De los Cobos P, Siñol N, Puerta C, Cantillano C, Zurita CL, Trujols J. Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity who request treatment for cocaine use disorder. *Psychiatry Res* 2011;185(1-2):205-10.

Doyle BB. Understanding and treating adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. First Edition, chapter 9, *Comorbid and treatment refractory ADHD*, page 231, American psychiatric Publishing Inc., 2006.

Egeland J, Johansen SN, Ueland T. Differentiating between ADHD sub-types on CCPT measures of sustained attention and vigilance. *Scand J Psychol.* 2009; 50(4):347-54.

Epstein JN, Erkanli A, Conners CK, Klaric J, Costello JE, Angold A. Relation between continuous performance test performance measures and ADHD behaviors. *Jf Abnor Child Psychol.* 2003;31(5):543-54.

Eveden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology.* 1999;146(4):348-61.

Fatseas M, Debrabant R, Auriacombe M. The diagnostic accuracy of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in adults with substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(3):219-25.

Fernández-Serrano MJ, Pérez-Garcia M, Verdejo-Garcia A. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Jan; 35(3):377-406.

Flory K, Lynam DR. The relation between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and substance abuse: what role does conduct disorder play? *Clin. Child Fam Psychol Rev.* 2003;6(1):1-16.

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.

Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST) – manual revised and expanded.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.

Henrique IFS, Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni MLOS. Teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias – ASSIST versão brasileira. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(2):199-206.

Henry KL. Academic achievement and adolescent drug use: an examination of reciprocal effects and correlated growth trajectories. *J Sch Health*. 2010;80(1):38-43.

Hester R, Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci*. 2004;24(49):11017-22.

Holdnack JA, Moberg PJ, Arnold SE, Gur RC, Gur RE. Speed of processing and verbal learning deficits in adults diagnosed with Attention Deficit Disorder. *Neuropsych, Neuropsychol Behav Neurol*. 1995;8(4):282-92.

Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes - a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(7):740-9.

Humphreys KL, Lee SS. Risk taking and sensitivity to punishment in children with ADHD, ODD, ADHD+ODD, and controls. *J Psychopathol Behav Assess*. 2011;33:299-307.

Johansen EB, Aase H, Meyer A, Sagvolden T. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behav Brain Res*. 2002;130:37-45.

Johnson DE, Epstein JN, Waid LR, Latham PK, Voronin KE, Anton RF. Neuropsychological performance deficits in adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Clin Neuropsychol*. 2001;16:587-604.

Katusic MZ, Voigt RG, Colligan RC, Weaver AL, Homan KJ, Barbaresi WJ. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children with high IQ: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32(2):103-9.

Kessler FHP. Adaptação transcultural multicêntrica da sexta versão da Escala de Gravidade de Dependência (ASI6) para o Brasil. *Rev Psiquiatr*. 2007;29(3):335-6.

Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E et al. The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*. 2005;35:245-56.

- Kessler RC, Adler L, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2007;16(2):52-65.
- Kessler F, von Diemen L, Cardoso BM, Pechansky F. in: Cordioli AV et al. *Psicoterapias Abordagens Atuais.* Porto Alegre. Artmed. 2008.
- Kjome KL, Lane SD, Schmitz JM, Green C, Ma L, Prasla I, et al. Relationship between impulsivity and decision-making in cocaine dependence. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):299-304.
- Kollins SH, McClernon FJ, Epstein JN. Effects of smoking abstinence on reaction time variability in smokers with and without ADHD: an ex-Gaussian analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2009;100:169-72.
- Kuntsi J, Eley TC, Taylor A, Hughes C, Asherson P, Caspi A, et al. Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;124(B):41-7.
- Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J. Psychological mechanisms in hyperactivity: I response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion or something else? *J Child Psychol Psychiatr.* 2001;42(2):199-210.
- Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a metaanalytic review. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(3):328-41.
- Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Prevalence of adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1998;52:15-25.
- Levin FR, Evans SM, Vosburg SK, Horton T, Brooks D, Ng J. Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. *Addict Behav.* 2004;29(9):1875-82.
- Levin FR, Upadhyaya HP. Diagnosing ADHD in adults with substance use disorder: DSM-IV criteria and differential diagnosis. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):e18.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*, Fifth Edition. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Lijffijt M, Bekker EM, Quik EH, Bakker J, Kenemans JL, Verbaten MN. Differences between low and high trait impulsivity are not associated with differences in inhibitory motor control. *J Atten Disord*. 2004;8:25.

Liu S, Lane SD, Schmitz JM, Green CE, Cunningham KA, Moeller, FG. Increased intra-individual reaction time variability in cocaine-dependent subjects: role of cocaine-related cues. *Addict Behav*. 2012;37(2):193-7.

Malloy-Diniz L, Fuentes D, Leite WB, Correa H, Bechara A. Impulsive behavior in adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *J Int. Neuropsychol Soc*. 2007;(4):693-8.

Martínez-Raga J, Knecht C. *Patología dual - protocolo de intervención – TDAH*. Sociedad Española de Patología Dual. EdikaMed, S.L.; 2012.

Martinez-Raga J, Szerman N, Knecht C, Alvaro R. Attention Déficit Hyperactivity Disorder and dual disorders. Educational needs for an underdiagnosed condition. *Int J Adolesc Med Health*. 2013;25(3):231-43.

Matthys F, Möbius D, Stes S, Joostens P, Alexianen B, Tremmery S, et al. Good Clinical Practice in the Recognition and Treatment of ADHD in (Young) Adults with Addiction Problems - Guidelines for Clinical Practice; 2013. [cited 2014 apr 10]. Available from [www.vad.be/media/.../guideline_adhd_sud%20\(english%20version\).pdf](http://www.vad.be/media/.../guideline_adhd_sud%20(english%20version).pdf)

Mattos P, Segenreich D, Saboya E, Louzã M, Dias G, Romano M. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Rev Psiq Clín*. 2006;33(4):188-94.

Mazzone L, Reale L, Mannino V, Cocuzza M and Vitiello B. Lower IQ is associated with decreased clinical response to atomoxetine in children and adolescents with Attention-Déficit Hyperactivity Disorder. *CMS Drugs*. 2011;25:503-9.

McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, Loo S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1621-9.

Mick AE, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child, Adolesc Psychiatry*. 2002;41(4):378-85.

Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1783-93.

Molina BSG, Hinshaw SP, Arnold LE, Swanson JM, Pelham WE, Hechtman L, et al. Adolescent substance use in the multimodal treatment study of Attention Déficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments and subsequent medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(3):250-63.

Molina BSG, Pelham Jr WE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and risk of substance use disorder: developmental considerations, potential pathways, and opportunities for research. *Ann Rev Clin Psychol*. 2014;10:19.1-19.33.

Moura HF, Faller S, Benzano D, Szobot C, von Diemen L, Stolf AR, et al. The effects of ADHD in adult substance abusers. *J Addic Dis*. 2013;32(3):252-62.

Nascimento E. *Escala de inteligência para adultos: adaptação e padronização de uma amostra brasileira - WAIS III*. 1ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. Wechsler D. WAIS III: Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition; 1997.

Park S, Cho MJ, Chang SM, Jeon HJ, Cho SJ, Kim BS, et al. Prevalence, correlates, and comorbidities of adult ADHD symptoms in Korea: results of the Korean epidemiologic catchment area study. *Psychiatry Res*. 2011;186(2-3):378-83.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-74.

Pedrero EJ, Puerta C. El ASRS v1.1 como instrumento de cribado del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos tratados por conductas adictivas: propiedades psicométricas y prevalencia estimada. *Adicciones*. 2007;19:393-8.

Pingault JB, Côté SM, Lacourse R, Galéra C, Vitaro F, Tremblay RE. Childhood hyperactivity, physical aggression and criminality: a 19-year prospective population-based study. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e62594.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.

Raine A, Moffitt TE, Caspi A, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Lynam D. Neurocognitive impairments in boys on the life-course persistent antisocial path. *J Abnorm Psychol*. 2005;114(1):38-49.

Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell V A. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*. 2005;28(3):397-468.

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*. 2000;61:244-51.

Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(4):466-85.

Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(7):583-92.

Silva, MA Neuroimagem in: Louzã Neto, MR et als. TDAH (Transtorno de deficit de atenção/hiperatividade) ao longo da vida. Porto Alegre. Artmed. 2010.

Sobanski E, Bruggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 2007;257:371.

Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27:593-604.

Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998.

Strauss E, Sherman EMS, Spreen OA. *Compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.

Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*. 2001;39:771-86.

Tannock R, Martinussen R, Frijters J. Naming speed performance and stimulant effects indicate effortful, semantic processing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnormal Child Psychol*. 2000;28(3):237-52.

Tsai CS, Huang YS, Wu CL, Hwang FM, Young KB, Tsai MH, Chu SM. Long-term effects of stimulants on neurocognitive performance of Taiwanese children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry*. 2013;13(4):330.

van Emmerik van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2012;122(1-2):11-9.

van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, Koeter MW, Allsop S, Auriacombe M, Barta C, et al. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction*. 2013;109 (2):262-72.

Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, Vilar-López R, Pérez-García M. Strategic self regulation, decision making and emotion processing in poly-substance abusers in their first year of abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2007;86(2-3):139-46.

Vergara-Moragues E, González-Saiz F, Lozano OM, Verdejo García A. Psychiatric profile of three-month retention in cocaine - dependent patients treated in a therapeutic community. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74(3):452-9.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of image study: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47:3-13.

von Diemen L, Szobot CM, Kessler FHP, Pechansky F. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale BIS 11 to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatria*. 2007;29:153-6.

Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, Jenni D, Baumgartner MR, Stohler R, et al. Cognitive dysfunctions in recreational and dependent cocaine users: role of attention-déficit hyperactivity disorder, craving and early age at onset. *Br J Psychiatry*. 2013;1-9.

Wechsler D. *Wechsler Memory Scale – III Technical Manual*. 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997.

Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is Associated with Early Onset Substance Use Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1997;185(8):475-482.

Wilens TE, Fusillo S. When ADHD and substance use disorders intersect: relationship and treatment implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(5):408-41.

Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Martelon MK, Westerberg D, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(11):1557-62.

Wilens TE, Martelon M, Fried R, Petty C, Bateman C, Biederman J. Do executive function deficits predict later substance use disorders among adolescents and young adults? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011a;50(2):141-9.

Wilens TE. Attention-deficit hyperactivity disorder and the substance use disorders. In: Buitelaar JK, Kan CC, Asherson P. *ADHD in adults characterization, diagnosis and treatment*. 2011b chapter 12.

Winhusen T, Lewis D, Adinoff B, Brigham G, Kropp F, Donovan DM, et al. Impulsivity is associated with treatment non-completion in cocaine- and methamphetamine-dependent patients but differs in nature as a function of stimulant-dependence diagnosis. *J Subst Abuse Treat*. 2013;44(5):541-7.

Wodka EL, Loftis C, Mostofsky SH, Prahme C, Larson JCG, Denckla MB et al. Prediction of ADHD in boys and girls using the D-KEFS. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(3):283-93.

Wood AC, Asherson P, van der Meere JJ, Kuntsi J. Separation of genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder symptoms and reaction time performance from those on IQ. *Psychol Med*. 2010;40(6):1027-37.