

https://doi.org/10.24245/mim.v42iSupl_2.11381

Particularidades na prescrição de lisdexanfetamina para crianças e adolescentes

Charlington Moreira Cavalcante

Resumo

Neste artigo, versaremos sobre a lisdexanfetamina (LDX), um estimulante pró-fármaco aprovado para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes. Com mecanismo de liberação biológica via hidrólise enzimática, apresenta perfil farmacocinético consistente, menor potencial de abuso e boa tolerabilidade. Estudos clínicos de curto e longo prazos demonstram eficácia superior ou comparável à de outros fármacos, como o metilfenidato e a atomoxetina, com resposta clínica rápida e sustentada. A individualização da dose e o monitoramento de efeitos adversos, especialmente aqueles relacionados ao crescimento, são fundamentais para a prescrição pediátrica segura.

PALAVRAS-CHAVE: transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH); TDAH pediátrico; lisdexanfetamina; farmacocinética; eficácia clínica.

Abstract

In this article we will discuss lisdexamfetamine (LDX), a prodrug stimulant approved for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Its enzymatic hydrolysis mechanism offers a consistent pharmacokinetic profile, reduced potential of abuse, and good tolerability. Clinical trials, both short- and long-term, have demonstrated its efficacy, often superior or comparable to other agents such as methylphenidate and atomoxetine, with rapid and sustained therapeutic response. Individualized dosing and close monitoring, especially regarding growth parameters, are essential for safe pediatric prescribing.

KEYWORDS: attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD); pediatric ADHD; lisdexanfetamine; pharmacokinetics; clinical efficacy.

Médico pediatra, neuropediatra e neurofisiologista clínico.

- Mestre em Ciências Médicas.
- Pós-graduado em Medicina do Sono, Psiquiatria da Infância e da Adolescência e Análise do Comportamento Aplicada para Transtorno do Espectro Autista e Deficiência Intelectual.

Recebido: 12 de fevereiro de 2025

Aceito: 10 de agosto de 2026

Correspondência

projetos@grupposbn.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Moreira Cavalcante C. Particularidades na prescrição de lisdexanfetamina para crianças e adolescentes. Med Int Méx. 2026; 42 (Supl 2): e11381.

Título: *Lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorders* (tradução - Dimesilato de lisdexanfetamina, um estimulante pró-fármaco para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade).

Autor(es) e fonte: Goodman DW. P.T. 2010 May;35(5):273-87.¹

***Resumo:** o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma condição neuropsiquiátrica que afeta crianças e adultos, causando problemas sociais, emocionais e acadêmicos significativos. Cerca de 65% das pessoas com TDAH na infância continuam a apresentar sintomas na idade adulta. Estimulantes têm sido usados para tratar sintomas de TDAH há mais de 50 anos. O dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é um novo medicamento estimulante que foi aprovado pelo FDA para o tratamento de TDAH em crianças e adultos. É um pró-fármaco, o que significa que é convertido no medicamento ativo, d-anfetamina, no corpo. A LDX tem várias vantagens sobre outros estimulantes, incluindo baixa variabilidade farmacocinética interpaciente, o que significa que fornece níveis sanguíneos consistentes do medicamento na maioria dos pacientes; não é afetado por variações no pH gástrico; está associada a um baixo consumo diário médio, menor necessidade de aumento e maior persistência com a terapia em comparação com outros medicamentos para TDAH de ação prolongada. No geral, a LDX é uma opção de tratamento eficaz e segura para TDAH em crianças e adultos.¹

**Resumo traduzido a partir do estudo original e, em caso de quaisquer divergências, deve-se considerar as informações da referência original.*

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é uma condição patológica do neurodesenvolvimento caracterizada por dificuldade em sustentar a atenção, com inquietação ou hiperatividade e impulsividade. Tais sintomas devem surgir na infância (até os 12 anos de idade) e se manter por no mínimo 6 meses, embora os impactos, sejam eles sociais ou acadêmicos, possam ser percebidos apenas posteriormente. O acometimento pode ser notado tanto na capacidade funcional em casa quanto na escola ou no trabalho. Para o diagnóstico, recomenda-se o embasamento nos critérios publicados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5.^a edição, versão revisada (DSM-5-TR).²

A fisiopatologia consiste em alterações na sinalização de dopamina (DA) e noradrenalina

(NA) nas vias neuronais relacionadas à atenção durante o processo de neurodesenvolvimento.³ Por volta dos 7 anos de idade, há rápido aumento no número de sinapses na região do córtex pré-frontal. Em seguida, na adolescência, cerca de metade delas são eliminadas, em um processo fisiológico.⁴

Disfunções no desenvolvimento dessas redes neuronais durante a infância e adolescência causam implicações na capacidade atencional e no controle de impulsos ao longo de toda a vida do indivíduo, contribuindo para o surgimento de outras condições psiquiátricas, tais como ansiedade, depressão e compulsões.⁵

A causa do TDAH é considerada multifatorial, envolvendo tanto fatores genéticos quanto ambientais, que podem se relacionar de maneira conjunta e transmitir sua influência por mecanismos epigenéticos, relativamente pouco

explorados no TDAH.⁶ Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do TDAH, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil, em 2022, a prevalência nacional está em torno de 7,6% em crianças e adolescentes, 5,2% em adultos (entre 18 e 44 anos) e 6,1% em indivíduos com mais de 44 anos de idade.⁷ Em crianças, é mais comum no sexo masculino.⁸

Tratamento

A parte não farmacológica do tratamento do TDAH envolve, principalmente, a terapia cognitivo-comportamental (TCC). Em crianças em fases escolar e pré-escolar, a TCC se direciona especialmente ao treinamento parental, auxiliando pais a interagirem melhor com suas crianças, aprimorando seus métodos para discipliná-las. Em adolescentes e adultos, a TCC visa melhorar a capacidade de organização e desenvolver técnicas comportamentais para amenizar os impactos da desatenção na qualidade de vida dos indivíduos.⁹

Além da TCC, devem ser indicados exercícios físicos regulares e dieta balanceada a todos os pacientes. Caso algum alimento específico se relacione com exacerbação da hiperatividade, deve-se recomendar a consulta a um nutricionista.¹⁰ Orientações sobre a qualidade do sono também são bem-vindas.¹¹

O tratamento farmacológico pode ser dividido entre medicamentos estimulantes ou não estimulantes. Dentre os estimulantes, os mais amplamente estudados são o metilfenidato e as anfetaminas. Dos não estimulantes, aqueles com maior número de publicações são a atomoxetina, a guanfacina e a clonidina.⁹ Outros medicamentos, tais como antipsicóticos e antidepressivos, parecem ter menor eficácia no controle dos sintomas do TDAH, devendo ser reservados aos casos refratários aos tratamentos de primeira linha (estimulantes) e de segunda linha (não estimulantes).⁸ Estudos demonstram

que a terapia combinada (farmacológica e não farmacológica) parece ser superior a ambas as modalidades isoladas.¹²

O metilfenidato é o medicamento mais prescrito no tratamento do TDAH, sendo recomendado como primeira escolha pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido. A maioria dos estudos sobre ele foram realizados com crianças a partir de 6 anos de idade.¹⁰ Como a meia-vida do metilfenidato é curta (de 3 a 4 horas), geralmente são empregadas três doses ao dia. Alguns pacientes não toleram a terceira dose, apresentando insônia importante com esse esquema. Além disso, também são aspectos controversos em relação ao uso de metilfenidato:

- a. interferência no crescimento;
- b. potencial de abuso do metilfenidato;
- c. tempo de manutenção do tratamento.¹

Outro estimulante aprovado ao final da primeira década dos anos 2000 para o manejo do TDAH foi a lisdexanfetamina (LDX). Ela é considerada o primeiro estimulante pró-fármaco formulado quimicamente, uma classe de agentes de ação prolongada para o tratamento do TDAH. O conceito de pró-fármacos foi proposto por Albert, em 1958, que descreveu a alteração das propriedades físico-químicas dos fármacos para torná-los farmacologicamente inativos até serem metabolizados no corpo para um elemento ativo. Ao contrário de outras formulações, dependentes da liberação mecânica do fármaco ativo, que pode ser afetada por fatores gastrointestinais, a LDX tem um mecanismo biológico de administração que usa hidrólise enzimática para converter a molécula terapeuticamente inativa no fármaco ativo, d-anfetamina.¹³

Além da eficácia em longo prazo em crianças a partir de 6 anos e adultos, com dosagem única

diária, as vantagens oferecidas por esse mecanismo biológico de administração da LDX incluem baixas taxas de variabilidade farmacocinética interpaciente e intrapaciente, risco reduzido de interações medicamentosas ou alimentares mediadas pelo pH, um impacto improvável na disponibilidade do medicamento ativo com alterações no tempo de trânsito gastrointestinal e possivelmente um menor potencial de abuso ou desvio.¹³

Uso pediátrico de lisdexanfetamina (LDX)

Um estudo duplo-cego, randomizado, europeu, de fase 3, com duração de 7 semanas, comparou três grupos: crianças a partir de 6 anos tratadas com LDX (doses de 30 mg, 50 mg ou 70 mg); com metilfenidato na formulação do tipo *Osmotic Release Oral System* (OROS-MPH); e com placebo (**Figura 1**). Após atingida a titulação (dose mínima para se obter uma “resposta aceitável”),

o tratamento foi mantido por mais 3 semanas. A eficácia da LDX se mostrou levemente maior que a do OROS-MPH, utilizando-se a Escala de Classificação de TDAH-IV, sendo ambas melhores que a do placebo (**Figura 2**). As frequências de efeitos adversos (EAs) foram semelhantes nos três grupos, e os EAs graves foram raros (2,7% para LDX e 1,8% para OROS-MPH).¹⁴

Outro estudo de longo prazo, publicado pelos mesmos autores, com os pacientes que concluíram o estudo anterior, demonstrou eficácia sustentada por pelo menos 26 semanas no grupo que recebeu LDX.¹⁵

No estudo americano de fase 4, realizado por Findling e col., ao longo de 7 semanas, crianças de 6 a 12 anos receberam a dose inicial de 20 mg/dia de LDX, com aumento de 10 mg/dia a cada semana (se tolerado), até que se atingissem reduções de pelo menos 30% na pontuação

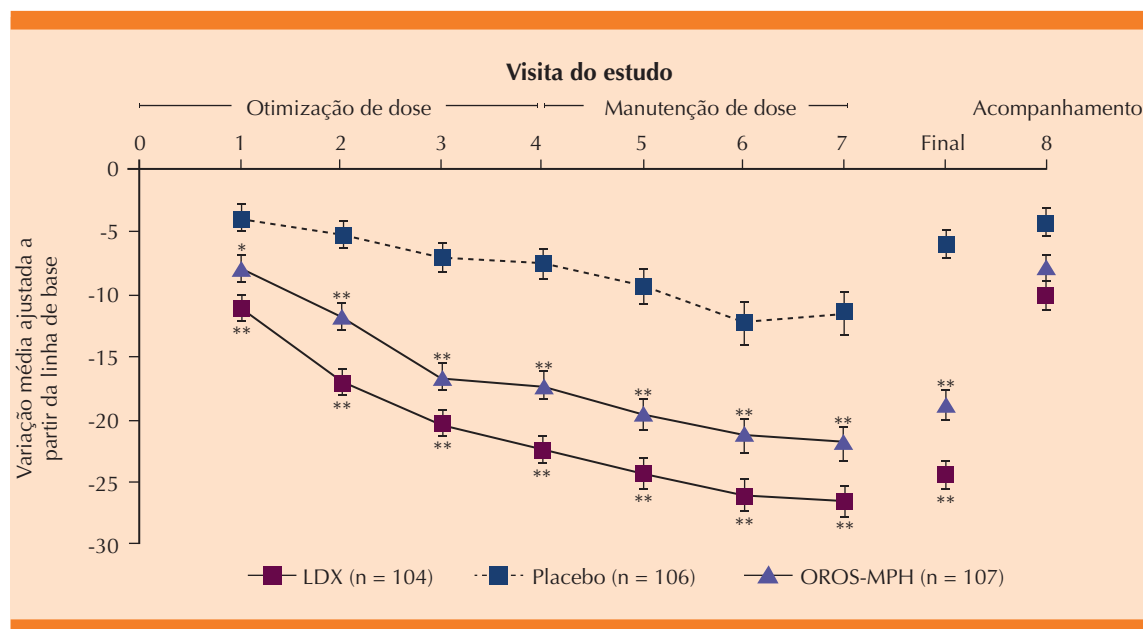


Figura 1. Comparação de eficácia entre grupos.

Mudanças nas pontuações da TDAH-IV ao longo de 7 semanas de tratamento com LDX, braço de referência ativo (OROS-MPH) ou placebo (total de 317 pacientes).

Adaptada de: Coghill D et al. Eur Neuropsychopharmacol; 2013.¹

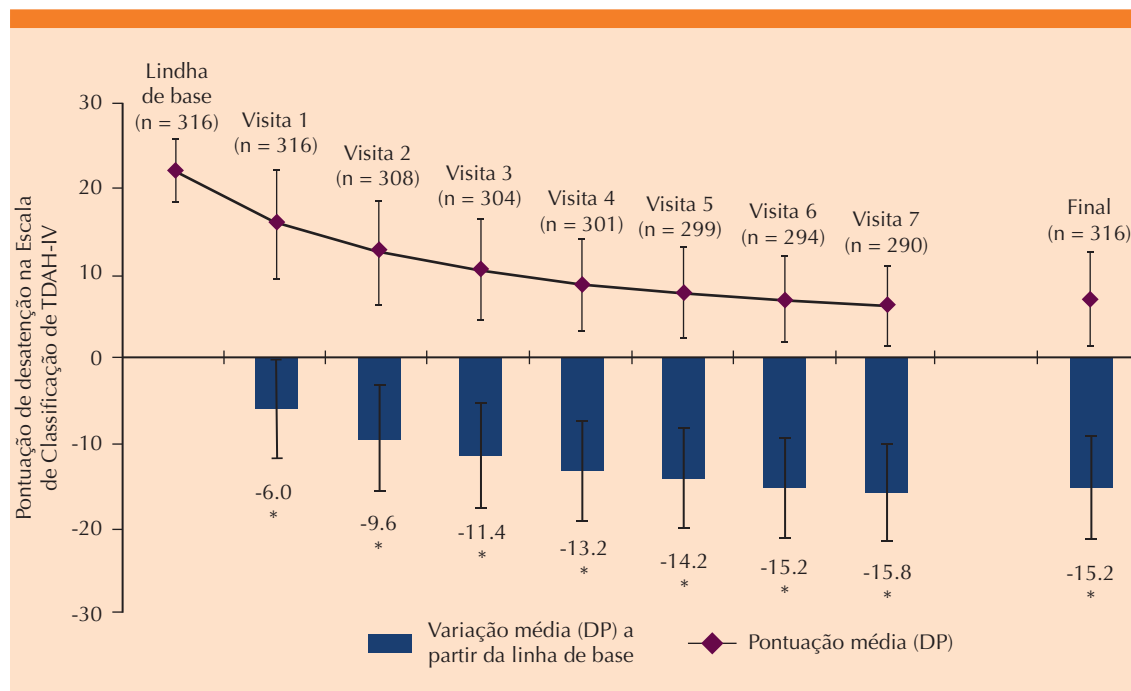


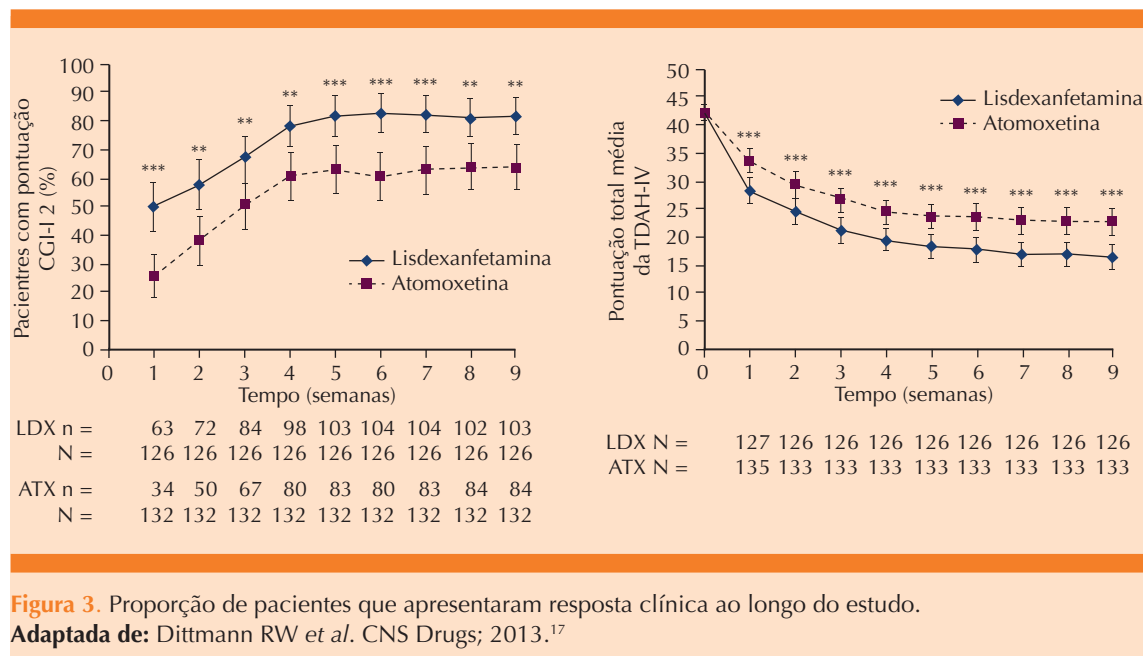
Figura 2. Pontuação da Escala de Classificação de TDAH-IV por visita entre a linha de base e o desfecho. (população ITT; n = 316); *p < 0,0001 vs. linha de base | ITT: intenção de tratar; SD: desvio-padrão
Adaptada de: Findling RL et al. J Child Adolesc Psychopharmacology; 2009.¹⁶

total da Escala de Classificação de TDAH-IV e de no mínimo 3 pontos na escala *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I). Os autores demonstraram que houve melhora dos sintomas em 89,9% dos pacientes, e a grande maioria dos pais (87,3%), quando questionados, relataram que “certamente” ou “provavelmente” continuariam o tratamento da sua criança com LDX. A maioria dos pacientes apresentou EAs de leve à moderada intensidade, mas poucos precisaram interromper o tratamento (**Figura 2**).¹⁶

Outro estudo duplo-cego e randomizado importante foi um de fase 3B, multicêntrico, com 9 semanas de duração, que avaliou crianças e adolescentes (6 a 17 anos) com TDAH que não haviam apresentado resposta adequada com metilfenidato. Um grupo recebeu LDX (doses de 30 mg, 50 mg ou 70 mg/dia), outro recebeu

cloridrato de atomoxetina (ATX) (10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg ou 60 mg/dia) e, o último, placebo. Após um tempo de titulação da dose, todos os pacientes foram submetidos a um período de 5 semanas de manutenção. O grupo com LDX atingiu melhor resposta clínica (81,7%) em comparação com o grupo com ATX (63,6%). A resposta da LDX também foi alcançada mais rapidamente (média de 12 dias para LDX e 21 dias para ATX) (**Figura 3**).^{17,18}

Um estudo aberto, multicêntrico, de braço único, com crianças a partir de 6 anos de idade com TDAH, administrou LDX 30 mg, 50 mg ou 70 mg/dia, ao longo de 4 semanas, após períodos de triagem e *washout* de 1 semana. Posteriormente, os participantes foram colocados em tratamento de manutenção por 11 meses. Com relação à segurança, a maioria dos eventos



adversos foi de intensidade leve à moderada e ocorreu durante as primeiras 4 semanas. Não houve alterações clinicamente significativas na pressão arterial ou nos parâmetros eletrocardiográficos. Da linha de base ao período final, as pontuações médias da Escala de Classificação de TDAH melhoraram em 27,2 pontos ($p < 0,0001$). As melhoras ocorreram durante cada uma das primeiras 4 semanas e foram mantidas durante todo o estudo. Com base nas pontuações da escala *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I), houve melhora em mais de 80% dos indivíduos no período final e em mais de 95% dos concluintes em 12 meses. Assim, as doses de 30 mg, 50 mg e 70 mg/dia de LDX foram bem toleradas e eficazes em crianças com TDAH.¹⁹

Orientações para o uso de lisdexanfetamina em crianças e adolescentes

No Brasil, a LDX é apresentada em cápsulas de 30 mg, 50 mg ou 70 mg, podendo ser administradas inteiras ou abertas e dissolvidas em água, com ou sem alimentos.²⁰ Antes da prescrição de

LDX, é recomendável realizar uma avaliação do estado cardiovascular do paciente, incluindo pressão arterial e frequência cardíaca, histórico familiar de morte súbita cardíaca ou inexplicada e questionamento acerca de outros sintomas psiquiátricos.²⁰ A dose deve ser individualizada de acordo com a necessidade terapêutica e a resposta do paciente. Sugere-se manter na menor dose eficaz, respeitando-se a dose máxima.²⁰

Preferencialmente, deve ser usada pela manhã, pois a administração no período da tarde pode causar insônia, adiando o início da fase do sono.²⁰ É recomendado o início de tratamento na dose de 30 mg/dia e poderão ser realizados incrementos de 20 mg em 20 mg/dia, com intervalo mínimo de 1 semana, até a dose máxima de 70 mg/dia.²⁰

Recomenda-se também que o médico prescritor reavalie, pelo menos anualmente, a real utilidade do tratamento contínuo e prolongado com LDX.²⁰ Particularmente, também se aconselham os registros precisos do peso e da altura no

pré-tratamento e a cada 3 meses em crianças (6 a 12 anos), e a cada 6 meses em adolescentes (12 a 17 anos). Estudo com duração de 4 semanas demonstrou perda de peso e redução da velocidade de crescimento proporcionais à dose de LDX administrada a crianças e adolescentes.²⁰

CONCLUSÃO

A lisdexanfetamina (LDX) é considerada um agente de ação prolongada para o tratamento do TDAH. Ao contrário de outras formulações, dependentes da liberação mecânica do fármaco ativo, que pode ser afetada por fatores gastrointestinais, a LDX tem um mecanismo biológico de administração que utiliza hidrólise enzimática para converter a molécula terapeuticamente inativa no fármaco ativo, d-anfetamina.¹³ Embora seu mecanismo de ação não seja completamente conhecido, acredita-se que a inibição da receptação de dopamina e norepinefrina e a liberação dessas monoaminas no espaço extraneuronal estejam envolvidas no alívio dos sintomas do TDAH.¹³ Estudos clínicos têm demonstrado a eficácia da LDX entre crianças a partir de 6 anos e adolescentes, com taxas de respostas melhores e maiores em relação a outros comparadores, como a atomoxetina.^{17,18} Para esse público, a LDX também tem se mostrado uma opção segura, com eventos adversos de intensidade leve à moderada, que tendem a ser limitados.^{19,20} O tratamento medicamentoso deve ser individualizado, cabendo ao clínico fazer uma avaliação prévia detalhada do estado do paciente, além de um acompanhamento adequado, sobretudo com relação ao peso e à velocidade de crescimento de crianças e adolescentes.²⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman DW. Lisdexamfetamine dimesylate (vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *P T*. 2010 May;35(5):273-87.
2. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed., text revision (TR). Washington, DC: APA; 2022.
3. Hunt RD. Functional Roles of Norepinephrine and Dopamine in ADHD [Internet]. Newark, NJ: Medscape; 2006. Disponível em: <https://www.medscape.org/viewarticle/523887>. Acesso em: setembro de 2024.
4. Amaral ALN, Guerra LB. *Neurociência e Educação: Olhando para o Futuro da Aprendizagem* [Internet]. Brasília, DF: Serviço Social da Indústria (SESI); 2022. Disponível em: https://static.portaldaindustria.com.br/media/filer_public/24/33/24331119-5631-42c0-b141-9821064c820c/neurociencia_e_educacao_2022.pdf. Acesso em: setembro de 2024.
5. Nigg JT, Sibley MH, Thapar A, Karalunas SL. Development of ADHD: Etiology, Heterogeneity, and Early Life Course. *Annu Rev Dev Psychol*. 2020 Dec;2(1):559-83.
6. Palladino VS, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 2019 Jun;29(3):63-78.
7. Ministério da Saúde do Brasil. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade*. [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-14-pcdt-transtorno-do-deficite-de-atencao-com-hiperatividade.pdf>. Acesso em: setembro de 2024.
8. Grevet EH, Rohde LA. Diretrizes e Algoritmo para o Tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade na Infância, Adolescência e Idade Adulta. In: Cordiolli AV (org). *Psicofármacos: Consulta Rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.375.
9. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Sep;128:789-818.
10. Dalrymple RA, McKenna Maxwell L, Russell S, Duthie J. NICE guideline review: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NG87). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Oct;105(5):289-93.
11. Pacheco D, Dimitriu A. ADHD and Sleep Problems: How Are They Related? [Internet]. [s.l.]: Sleep Foundation; 2024. Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/mental-health/adhd-and-sleep>. Acesso em: setembro de 2024.
12. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One*. 2017 Jul 12;12(7):e0180355.
13. Rohde LA, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. *J Pediatr (Rio J)*. 2004Apr;80(2):61-70.
14. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreu M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and

- adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1208-18.
15. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):647-57.e1.
 16. Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, Gao J. Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Dec;19(6):649-62.
 17. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs*. 2013 Dec;27(12):1081-92.
 18. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Adeyi B, Caballero B, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2014 Nov;28(11):1059-69.
 19. Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. 2008 Jul;13(7):614-20.
 20. Deksa® (dimesilato de lisdexanfetamina). [Bula]. São Paulo, SP: Supera Farma Laboratórios S.A.; 2024.