

https://doi.org/10.24245/mim.v42iSupl_2.11380

Atualização sobre o manejo clínico da lisdexanfetamina em pacientes adultos com TDAH

Luiz Gustavo Rachid Fernandes

Resumo

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é uma condição neuropsiquiátrica que pode persistir até a vida adulta, impactando significativamente o funcionamento diário. A lisdexanfetamina (LDX), um pró-fármaco da d-anfetamina, apresenta perfil farmacocinético estável, ação prolongada e menor potencial de abuso, sendo uma opção eficaz e segura no manejo clínico do TDAH em adultos. Este artigo revisa aspectos diagnósticos, neurobiológicos e terapêuticos do TDAH, com foco na utilização da LDX, destacando sua eficácia, tolerabilidade e orientações para prescrição racional em longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH); lisdexanfetamina (LDX); psicoestimulantes; neurobiologia; pacientes adultos.

Abstract

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neuropsychiatric condition that may persist into adulthood, significantly affecting daily functioning. Lisdexamfetamine (LDX), a prodrug of d-amphetamine, offers a stable pharmacokinetic profile, extended duration of action, and lower abuse potential, making it an effective and safe option for clinical management of adult ADHD. This article reviews diagnostic, neurobiological, and therapeutic aspects of ADHD, with a focus on LDX use, highlighting its efficacy, tolerability, and guidance for long-term rational prescribing.

KEYWORDS: attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD); lisdexamfetamine (LDX); psychostimulants; neurobiology; adult patients.

- Graduado pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG/PR).
- Residência em Psiquiatria pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-IAMSPE).
- Psiquiatra Colaborador do Ambulatório de Psicogeriatria do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-FMUSP) do Programa Terceira Idade (Proter).
- Psiquiatra no Ambulatório de Dor e Neurocirurgia Funcional do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) e no Ambulatório Didático de Psiquiatria do HSPE.
- Professor da Pós-graduação em Psicofarmacologia Avançada e Farmacogenética pela Inspirali/BIPP.

Recebido: 12 de fevereiro de 2025

Aceito: 10 de agosto de 2026

Correspondência

projetos@gruposbn.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Rachid Fernandes LG. Atualização sobre o manejo clínico da lisdexanfetamina em pacientes adultos com TDAH. Med Int Méx. 2026; 42 (Supl 2): e11380.

Título: *Lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: pharmacokinetics, efficacy and safety in children and adolescents* (**tradução** - Dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade farmacocinética, eficácia e segurança em crianças e adolescentes).

Autor(es) e fonte: Mattos P. Rev Psiq Clin. 2014Mar;41(2):34-9.¹

***Contexto:** psicoestimulantes (metilfenidato e anfetaminas) são considerados como tratamento farmacológico de primeira linha no tratamento do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). O dimesilato de anfetamina é um novo psicoestimulante aprovado para uso no Brasil, cuja fração farmacologicamente ativa, a d-anfetamina, é gradualmente liberada por hidrólise da pró-droga. **Objetivos:** realizar uma revisão sistemática de literatura sobre eficácia e segurança da lisdexanfetamina (LDX) no tratamento de TDAH de crianças e adolescentes. **Métodos:** busca na base Medline/PubMed com os termos “d-amphetamine”, “lisdexamphetamine” e “lisdexamphetamine dimesylate”, de janeiro de 2000 até novembro de 2013. Referências adicionais foram retiradas das referências dos artigos obtidos; dados também foram obtidos do fabricante. **Resultados:** trinta e um artigos foram encontrados, relacionados ao tratamento de TDAH em crianças e adolescentes. **Conclusões:** os benefícios terapêuticos da LDX são obtidos em até 1,5 hora após administração e se estendem até 13 horas, com eficácia comparável ou superior à dos demais psicoestimulantes disponíveis. A literatura também documenta eficácia em longo prazo, com perfis de segurança e tolerabilidade comparáveis aos dos demais estimulantes usados no tratamento do TDAH. A maioria dos eventos adversos associados à LDX é considerada leve ou moderada quanto à gravidade, sendo os eventos mais comuns perda de apetite e insônia.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 um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por padrões persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade, que interferem no funcionamento e no desenvolvimento do indivíduo.² Embora seja mais frequentemente diagnosticado na infância, o TDAH pode persistir até a vida adulta e impactar significativamente as atividades diárias.³

Uma parcela significativa da população adulta é afetada por essa condição. Estima-se que a prevalência do TDAH em adultos varie entre 2,5%³ e 2,8%.⁴ Ao longo da vida, há uma discreta variação na prevalência do TDAH entre os

gêneros, tendo na infância uma distribuição de 2 meninos para 1 menina, enquanto na fase adulta essa distribuição tende a ser de 1,6 homem para cada mulher.²

Mesmo com significativa prevalência na população adulta, o TDAH é frequentemente subdiagnosticado nessa faixa etária, em parte devido à falta de conhecimento sobre a persistência do transtorno ao longo da vida e à semelhança de seus sintomas com outros transtornos psiquiátricos, como transtornos ansiosos e do humor. Por isso é essencial que o diagnóstico considere um histórico detalhado e a persistência dos sintomas desde a infância.^{5,6}

Ao longo da vida, o TDAH pode ter impactos diferentes para o indivíduo e apresentações

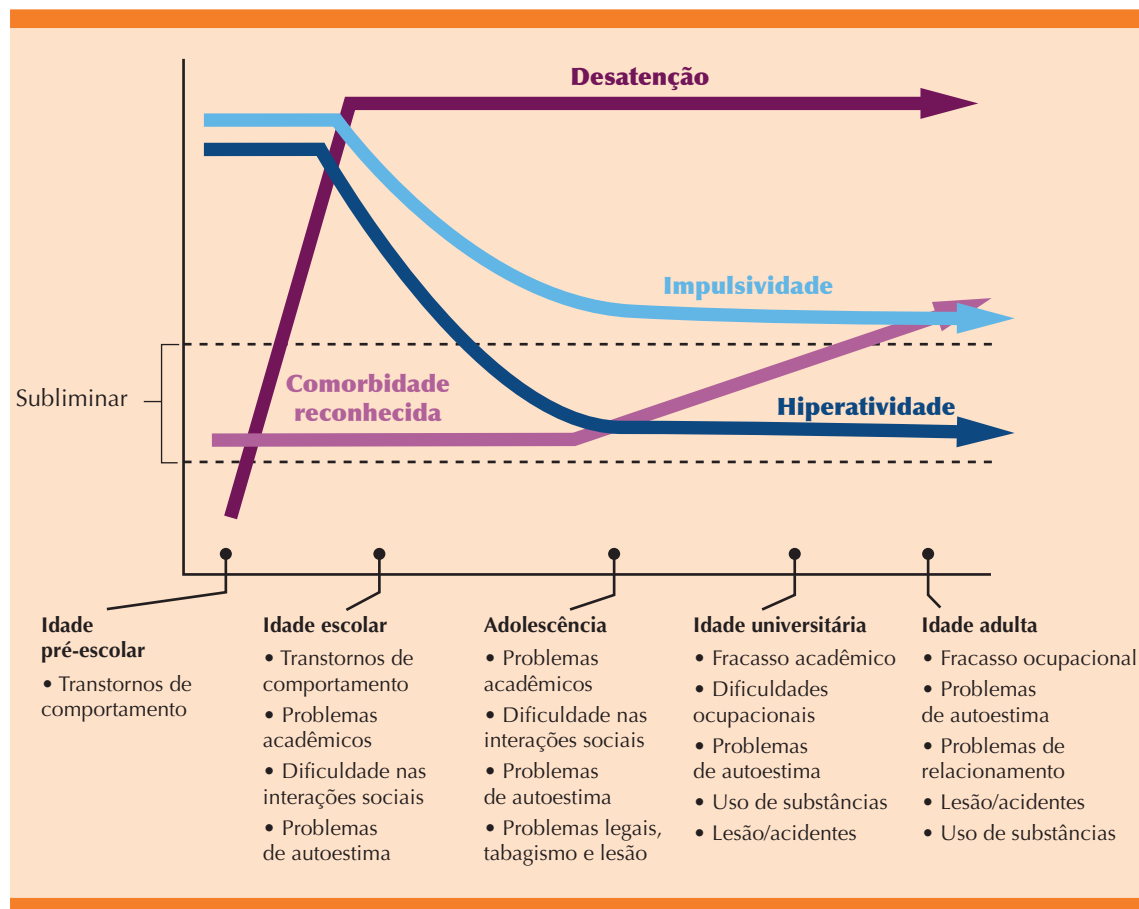


Figura 1. Impacto do desenvolvimento sobre o TDAH.
Adaptada de: Stahl S. Guanabara Koogan; 2022.⁷

distintas. A hiperatividade e impulsividade são sintomas mais comuns na infância e tendem a melhorar com o tempo, enquanto a desatenção costuma persistir.⁷

Diagnóstico de TDAH no adulto

Na vida adulta, o TDAH se manifesta de maneira diferente do que na infância, e os sintomas tendem a ser menos explícitos, especialmente os de hiperatividade e impulsividade.⁷ Em adultos, o transtorno se apresenta predominantemente por dificuldades de concentração, desorganização,

esquecimento e impulsividade, o que pode levar a problemas no trabalho, nos estudos e nas relações sociais.²

Os critérios para TDAH, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5.^a edição, versão revisada (DSM-5-TR),³ incluem nove sintomas de desatenção e nove de hiperatividade e impulsividade. Para realizarmos o diagnóstico, a criança precisa apresentar $\geq$ seis sinais e sintomas de um ou ambos os grupos. Já para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), há necessidade de pelo menos

cinco dos critérios em um ou ambos os grupos para o diagnóstico.²

Além disso, também é fundamental que os sintomas:²

- Ocorram em dois locais ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho).
- Estejam presentes antes dos 12 anos de idade e tenham duração superior a 6 meses.
- Causem prejuízos para o paciente, interferindo em sua capacidade funcional em casa, na escola ou no trabalho.
- Não ocorram exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não sejam mais bem explicados por outro transtorno mental ou uso de substâncias.

É necessário, ainda, atentar-se aos sinais de desatenção que ocorrem frequentemente:²

- Não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades.
- Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas.
- Parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente.
- Não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho.
- Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.

- Evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado.
- Perde coisas necessárias para tarefas ou atividades.
- É facilmente distraído por estímulos externos.
- É esquecido em relação a atividades cotidianas.

Já os sinais de hiperatividade e impulsividade também devem ocorrer com frequência:²

- Remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
- Levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado.
- Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado (em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude).
- É incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
- “Não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado”.
- Fala demais.
- Deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída.
- Tem dificuldade para esperar a sua vez.
- Interrompe ou se intromete em conversas, jogos ou atividades.

Neurobiologia TDAH

A fisiopatologia do TDAH não é totalmente conhecida já que se trata de um transtorno complexo, multifatorial e com apresentação muito heterogênea. Estudos recentes vêm mostrando componentes da genética, atraso na maturação cerebral do córtex pré-frontal, comprometimento na conectividade funcional entre inúmeras redes neurais, associação com nascimento prematuro e fatores ambientais no desenvolvimento do TDAH. Essa elucidação da etiologia é dificultada pela heterogeneidade clínica com múltiplas apresentações de sintomas.^{6,7}

Do ponto de vista neuroquímico, temos no TDAH um déficit de neurotransmissões dopaminérgica e noradrenérgica, principalmente no córtex pré-frontal, e por isso o uso de medicações psicoestimulantes tem papel central no seu manejo.⁷

Tratamento

O tratamento do TDAH requer uma abordagem multidisciplinar baseada em uma combinação de terapias medicamentosas e não farmacológicas, com o objetivo de melhorar a sintomatologia e o prejuízo funcional.⁸

A classe medicamentosa de primeira linha no tratamento do TDAH é representada pelas medicações psicoestimulantes (lisdexanfetamina e metilfenidato).⁸ Uma revisão sistemática com metanálise de rede que comparou a eficácia e a tolerabilidade desses fármacos em diferentes faixas etárias concluiu que a eficácia das anfetaminas foi superior ao uso do metilfenidato entre os adultos⁹ e por isso abordaremos o seu uso na prática clínica.

Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina (LDX) é um profármaco da dextroanfetamina (d-anfetamina) que foi

aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2010 para TDAH e, posteriormente, também para transtorno de compulsão alimentar (TCA). A LDX é um profármaco inativo que consiste na união da d-anfetamina com uma molécula de l-lisina através de uma ligação covalente.^{7,10,11} Após a medicação ser ingerida, ela é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e entra na corrente sanguínea, tendo contato com peptidases nas hemácias, que fazem a hidrólise e separam a fração ativa (d-anfetamina) do aminoácido l-lisina. Essa clivagem é lenta e por isso a medicação tem uma duração de cerca de 12 horas e pico de ação em 3,5 horas, podendo atrasar em 1 hora quando ingerida com refeição.^{7,11}

Com relação ao mecanismo de ação, a LDX é um inibidor competitivo e um pseudossustrato do DAT (transportador de dopamina) e NAT (transportador de noradrenalina), além de inibir a VMAT-2 (transportador vesicular de monoaminas).⁷

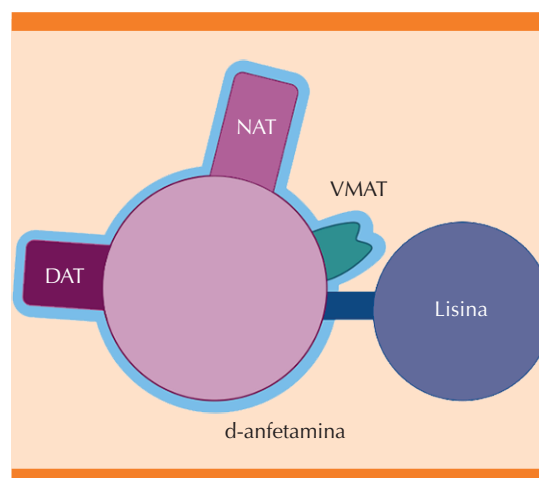


Figura 2. Lisdexanfetamina é o profármaco da d-anfetamina, ligada ao aminoácido lisina.

DAT: transportador de dopamina (DA); **NAT:** transportador de noradrenalina (NA); **VMAT:** transportador vesicular de monoaminas.

Adaptada de: Stahl S. Guanabara Koogan; 2022.⁷

Farmacocinética e mecanismo de ação

Sobre a farmacocinética, embora a LDX em si não seja metabolizada pelo CYP450, seu metabólito d-anfetamina é metabolizado via CYP2D6

e tem excreção renal. A LDX não tem perfil de indução ou inibição enzimática na CYP450.^{11,12}

No Brasil, temos três apresentações de dosagens da LDX: 30 mg, 50 mg e 70 mg. É recomendado

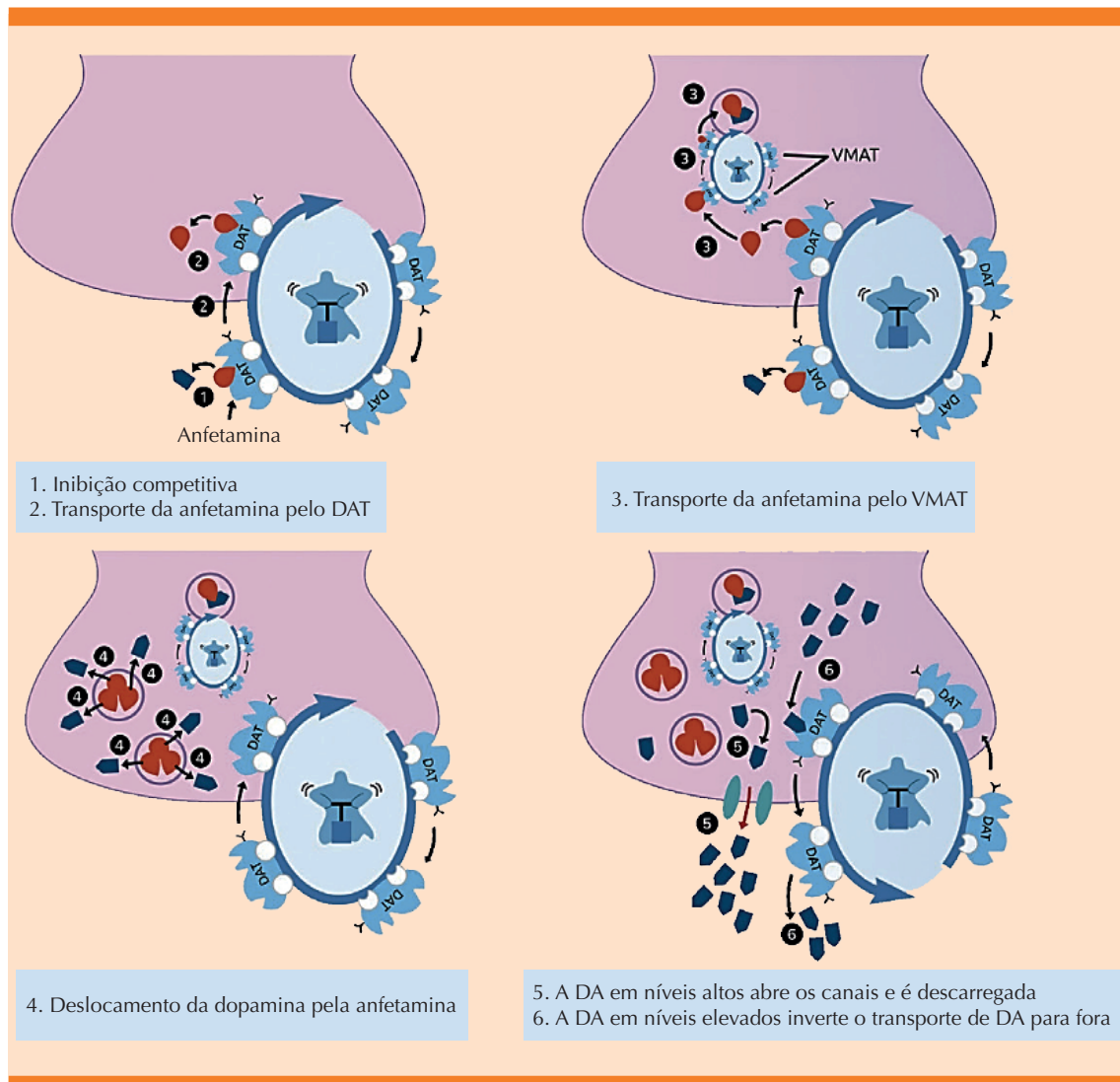


Figura 3. Mecanismo de ação da LDX.

Após clivagem, a fração ativa da molécula (d-anfetamina) inibe a recaptação tanto da dopamina (DA) quanto da noradrenalina (NA) de forma competitiva (1) e é internalizada pelo DAT no neurônio pré-sináptico (2). Dentro do neurônio, a d-anfetamina é acondicionada em vesículas por meio da VMAT-2 (3). Em níveis aumentados, essa d-anfetamina é capaz de deslocar a DA das vesículas na sinapse (4), além de abrir canais que intensificam a liberação de DA (5) e inverter o fluxo do DAT para expelir mais DA na fenda sináptica (6).

Adaptada de: Stahl S. Guanabara Koogan; 2022.⁷

que se inicie a utilização da LDX para o manejo do TDAH e do TCA com 30 mg/dia, em dose única e pela manhã. Quando necessário o aumento de dose, pode-se elevá-la em 20 mg, em intervalo de 1 semana, não devendo exceder a dose máxima de 70 mg/dia. Tendo em vista sua duração de aproximadamente 12 horas, devemos reforçar a orientação do uso da medicação pela manhã, para evitar insônia.¹¹

Risco de dependência

Os psicoestimulantes são um grupo com potencial de abuso que deve ser considerado pelo médico. O potencial de abuso da LDX é considerado menor do que o da d-anfetamina. Em um estudo sobre abuso potencial comparando ambos os tratamentos em indivíduos com histórico de abuso de drogas, 50 mg de LDX administrados intravenosamente não resultaram em pontuações significativas de desejo insaciável pela droga ($p = 0,290$) quando comparados ao placebo. Os resultados indicaram que, após doses de 50 mg de LDX e de 20 mg de d-anfetamina, apenas a d-anfetamina diferiu significativamente do placebo nas classificações de desejo pela droga. Em outro estudo controlado por placebo, a LDX administrada por via oral (50 mg, 100 mg e 150 mg) foi comparada com d-anfetamina 40 mg (equivalente a 100 mg de LDX) em adultos (18-55 anos de idade) com histórico de abuso de estimulantes. Das doses testadas, apenas d-anfetamina e LDX na dose mais alta (150 mg) diferiram significativamente do placebo em pontuações de desejo na escala *Drug Rating Questionnaire-Subject* (DRQS). Em uma comparação pareada de doses equivalentes, d-anfetamina (40 mg) foi associada a pontuações de desejo significativamente maiores em comparação com LDX (50 mg ou 100 mg), indicando que a responsabilidade pelo abuso é atenuada com LDX. De toda forma, é necessário cautela com o uso de anfetaminas.^{1,11}

Segurança

Em geral, é consenso que o tratamento farmacológico para TDAH pode ser necessário por períodos prolongados. O benefício da manutenção da terapia com LDX para adultos (18 a 55 anos) foi demonstrado em estudos de retirada, controlados por placebo e randomizados.¹¹ Resultados de um estudo de tratamento em longo prazo mostraram que, após 11 meses de terapia, eventos adversos ocorrendo em mais de 10% dos pacientes incluíram diminuição do apetite, dor de cabeça, perda de peso, insônia, dor abdominal superior e infecção do trato respiratório superior. De todos os eventos adversos emergentes do tratamento, 97,5% foram considerados de gravidade leve ou moderada.¹ O médico que optar pelo uso do fármaco por períodos prolongados deve, no entanto, reavaliar periodicamente a utilidade do medicamento em longo prazo para as necessidades individuais de cada paciente.¹¹

CONCLUSÃO

O TDAH no adulto representa um desafio pela dificuldade de separar o transtorno do neurodesenvolvimento dos sintomas advindos de outros transtornos psiquiátricos que mimetizam as queixas desatencionais. É importante a realização de anamnese detalhada para buscar características vindas desde a infância e que ainda cursem com prejuízos na fase adulta.^{2,3,5,6} O tratamento do TDAH deve ser multidisciplinar, e a medicação assume um papel importante no controle dos sintomas,⁸ sendo a lisdexanfetamina uma opção interessante por ter boa eficácia e segurança em longo prazo.¹ Além disso, a molécula é a única aprovada para transtorno de compulsão alimentar, o que pode ser um diferencial na escolha da medicação para TDAH comórbido.¹¹

Nota: trechos não referenciados correspondem à opinião do(s) autor(es), com base em seus estudos e prática clínica

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mattos P. Lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: pharmacokinetics, efficacy and safety in children and adolescents. *Arch Clin Psychiatry (Sao Paulo)*. 2014Mar;41(2):34-9.
2. American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5-TR. 5ª ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2023.
3. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):204-11.
4. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al.; WHO World Mental Health Survey Collaborators. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017 Mar;9(1):47-65.
5. Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, Casillas M, Upadhyaya HP. Underdiagnosis of attentiondeficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(3):PCC.13r01600.
6. 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.
7. Stahl S. *Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 5ª ed. Porto Alegre: Guanabara Koogan; 2022.
8. Quintero J, Gutierrez-Casares JR, Alamo C. Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurol Ther*. 2022 Dec;11(4):1489-517.
9. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9):727-38.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução - RDC nº 36, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e da outras providências [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0036_03_08_2011.html. Acesso em: outubro de 2024.
11. Deksa® (dimesilato de lisdexanfetamina). [Bula]. São Paulo, SP: Supera Farma Laboratorios S.A.; 2024.
12. Food & Drug Administration (FDA). VyvanseR (lisdexamfetamine dimesylate). Highlights of Prescribing Information [Internet]. White Oak,MD: FDA; 2017. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208510lbl.pdf. Acesso em: outubro de 2024.