

[https://doi.org/10.24245/mim.v42iSupl\\_2.11389](https://doi.org/10.24245/mim.v42iSupl_2.11389)

## Quando a falta de resposta ao metilfenidato exige uma mudança: o papel da lisdexanfetamina no resgate terapêutico do TDAH

Vitor Rocco Torrez

### Resumo

Este artigo aborda o papel da lisdexanfetamina como estratégia de resgate terapêutico em pacientes com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) que apresentam resposta insuficiente ou intolerância ao metilfenidato. São discutidos aspectos relacionados à fisiopatologia do transtorno, às limitações da terapia inicial e às evidências de eficácia e segurança da lisdexanfetamina, ilustradas por um caso clínico de acompanhamento prolongado. O estudo destaca que a individualização do tratamento, o ajuste posológico e a decisão compartilhada favorecem a melhora da funcionalidade, da qualidade de vida e da adesão terapêutica. Ressalta-se ainda a importância do seguimento clínico contínuo e da associação entre intervenções farmacológicas e não farmacológicas para otimizar os desfechos clínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH); lisdexanfetamina (LDX); resgate terapêutico; psicoestimulantes.

### Abstract

This article addresses the role of lisdexamfetamine as a therapeutic rescue strategy for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) who exhibit inadequate response or intolerance to methylphenidate. It discusses the pathophysiology of ADHD, the limitations of first-line pharmacological therapy, and the evidence supporting the efficacy and safety of lisdexamfetamine, illustrated through a long-term clinical case. The study highlights that individualized treatment, dose optimization, and shared decision-making contribute to improved functional outcomes, quality of life, and treatment adherence. It also emphasizes the importance of continuous clinical follow-up and the integration of pharmacological and non-pharmacological interventions to optimize clinical outcomes.

**KEYWORDS:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD); lisdexamfetamine (LDX); therapeutic rescue; psychostimulants.

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- Especialização em Psiquiatria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).
- Formação em Terapia Comportamental Dialética (DBT) pelo Instituto VilaElo.
- Doutorado em Bioquímica pela UFRGS.
- Doutorado em Bioquímica pela UFRGS.
- Pós-doutorado em Educação em Ciências pela UFRGS.
- Especialização em Psicofarmacologia Avançada e Farmacogenética (BIPP/Inspiral).
- Membro da Associação Brasileira do Deficit de Atenção (ABDA).
- Sócio e Diretor de Ensino na Mental Salus – Educação e Saúde.

**Recebido:** 13 de novembro de 2025

**Aceito:** 10 de agosto de 2026

### Correspondência

projetos@grupposbn.com.br

### Este artigo deve ser citado como:

Rocco Torrez V. Quando a falta de resposta ao metilfenidato exige uma mudança: o papel da lisdexanfetamina no resgate terapêutico do TDAH. Med Int Méx. 2026; 42 (Supl 2): e11389.

**Abstract**

**Título:** *ADHD Pharmacotherapy and Mortality in Individuals With ADHD* [tradução - Farmacoterapia para o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e mortalidade em indivíduos com TDAH].

**Autor(es) e fonte:** Li L, Zhu N, Zhang L, Kuja-Halkola R, D'Onofrio BM, Brikell I, et al. JAMA. 2024 Mar 12;331(10):850-60.<sup>1</sup>

**Importância:** o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) está associado a riscos aumentados de desfechos adversos à saúde, incluindo morte prematura, mas não está claro se a farmacoterapia para o TDAH influencia o risco de mortalidade. **Objetivo:** investigar se o início da farmacoterapia para TDAH estava associado à redução do risco de mortalidade em indivíduos com TDAH. **Desenho, local e participantes:** a partir de um estudo de coorte observacional nacional na Suécia, identificamos indivíduos com idades entre 6 e 64 anos com diagnóstico novo de TDAH (2007-2018), sem uso prévio de medicação para o transtorno. O seguimento ocorreu do diagnóstico até óbito, emigração, 2 anos após o diagnóstico ou a data de 31/12/2020, o que viesse primeiro. **Exposição:** o início do tratamento para TDAH foi definido como a dispensação de medicação em até 3 meses após o diagnóstico. **Medidas:** avaliamos a mortalidade por todas as causas dentro de 2 anos após o diagnóstico de TDAH, bem como a mortalidade por causas naturais (ex.: condições físicas) e não naturais (ex.: lesões não intencionais, suicídio e envenenamentos acidentais). **Resultados:** entre 148.578 indivíduos com TDAH, 56,7% iniciaram medicação. O início do tratamento esteve associado a menor risco de mortalidade em 2 anos (HR 0,79; IC 95% 0,70-0,88), especialmente por causas não naturais (HR 0,75; IC 95% 0,66-0,86), mas não houve diferença significativa na mortalidade por causas naturais. **Conclusão:** entre indivíduos diagnosticados com TDAH, o início da medicação foi associado a uma mortalidade por todas as causas significativamente menor, particularmente para óbitos por causas não naturais.<sup>1</sup>

*†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 comum do neurodesenvolvimento, com início na infância, caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade persistentes.<sup>2</sup> Estima-se que, globalmente, 5,9% dos jovens e 2,5% dos adultos sejam afetados<sup>1</sup>. Essa condição está associada a uma ampla gama de comorbidades psiquiátricas e físicas, bem como a desfechos funcionais adversos, impactando a produtividade, as relações e, em longo prazo, a saúde global dos pacientes.<sup>1,3</sup> Além disso, indivíduos com TDAH têm um risco duas vezes maior de morte prematura em comparação com aqueles sem o transtorno.<sup>1,3</sup>

O tratamento do TDAH é multidisciplinar, abrangendo estratégias farmacológicas e não farmacológicas.<sup>2</sup> Quanto ao aspecto medicamentoso, a primeira linha de abordagem são os psicoestimulantes, como o metilfenidato e a lisdexanfetamina,<sup>2</sup> que atuam modulando a transmissão de dopamina e noradrenalina em regiões cerebrais.<sup>4</sup> Isso, por sua vez, otimiza a ativação e a conectividade cerebral, apoiando funções cognitivas como a atenção sustentada e o controle inibitório, e levando, assim, a uma melhora significativa da função executiva e até mesmo da regulação emocional.<sup>4</sup>

Nesse sentido, os psicoestimulantes se mostraram uma opção muito eficaz na redução dos

sintomas principais do TDAH. Apesar de o metilfenidato ainda ser muitas vezes utilizado como primeira opção na escolha de alguns especialistas, ensaios clínicos randomizados relataram que mais de um terço dos adultos com TDAH não respondem a essa abordagem.<sup>4</sup> Evidências de metanálises recentes também confirmaram taxas de resposta mais baixas em adultos do que em crianças que utilizam esse fármaco. Isso traz preocupações, sobretudo porque o TDAH não tratado em adultos reduz a expectativa de vida,<sup>1</sup> aumenta riscos de saúde e também riscos de fracasso acadêmico e ocupacional, abuso de substâncias e comportamento criminoso.<sup>3,4</sup> Por sua vez, a lisdexanfetamina oferece uma opção alternativa útil para o tratamento de adultos com TDAH, incluindo aqueles que não responderam adequadamente a terapias anteriores, como o metilfenidato.<sup>5</sup>

## CASO CLÍNICO

**Identificação:** J.G., sexo masculino, 31 anos, engenheiro químico, casado.

**Queixa atual:** sintomas e comportamentos o trouxeram ao consultório para uma avaliação de TDAH.

**História pregressa da moléstia atual:** iniciou acompanhamento médico aos 17 anos por desmotivação leve e cansaço. Na época, fez psicoterapia por 3 anos. Durante a faculdade, passou a ter dificuldades funcionais crescentes, especialmente em conteúdos com maior carga de leitura. Queixava-se de sentir sonolência e não conseguir memorizar nem mesmo as disciplinas em que mais tinha interesse. Introduziu a higiene do sono e técnicas comportamentais de organização, com melhora parcial. No entanto, seguia com prejuízos no dia a dia, também recebendo críticas de sua namorada, que percebia muitas falhas de memória e desorganização, apesar de ele não apresentar sintomas depressivos naquele momento e manter boa disposição para

as tarefas. Isso motivou o encaminhamento para que fosse feita a avaliação para TDAH.

**Avaliações:** foi realizada uma investigação clínica, complementada com a entrevista diagnóstica para avaliação de TDAH em adultos (DIVA 5.0), com diagnóstico positivo para TDAH.

**Conduta:** após fechado o diagnóstico de TDAH, foi iniciado o tratamento medicamentoso. A partir da apresentação das opções farmacológicas, o paciente preferiu o uso de metilfenidato de liberação imediata, devido ao menor custo.

**Acompanhamento:** logo de início, J.G. notou flutuações de foco (nos “picos e vales” da concentração da medicação), o que piorou sua produtividade e funcionalidade, motivando a troca para liberação prolongada. Com metilfenidato de liberação prolongada 36 mg, houve melhoras da atenção e memória de trabalho, mas, após 2-3 meses, surgiram cefaleia vespertina, rigidez muscular e de mandíbula, irritabilidade e retraimento social. Contou que seus amigos e a namorada diziam que ficara menos sociável, mais “fechado” e estressado.

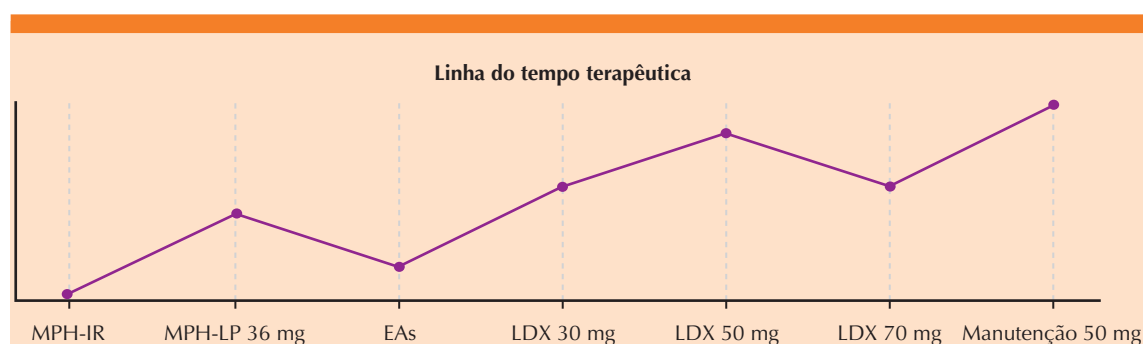
Após discussão sobre as opções, em uma decisão compartilhada com o paciente, iniciou-se lisdexanfetamina 30 mg, com melhora do bem-estar e da sociabilidade. Apesar de sentir menor ganho na atenção do que com o metilfenidato, o paciente preferiu manter a lisdexanfetamina, pois conseguia colocar em prática as técnicas comportamentais que aprendera em terapia.

Três meses depois, o aumento de dose para 50 mg trouxe ganhos adicionais de atenção e estabilidade ao longo do dia. Após melhora, foi realizado o teste com 70 mg, o que causou leve ansiedade no pico de concentração sérica e nenhum benefício da parte funcional do paciente, levando-nos a retornar aos 50 mg.

Atualmente, o paciente está com essa dose, mantida já há 3 anos. Nesse período, tem apresentado desempenho profissional consistente, boa qualidade de sono e vida conjugal preservada. Até hoje, diz-se muito satisfeito com o tratamento.

## DISCUSSÃO

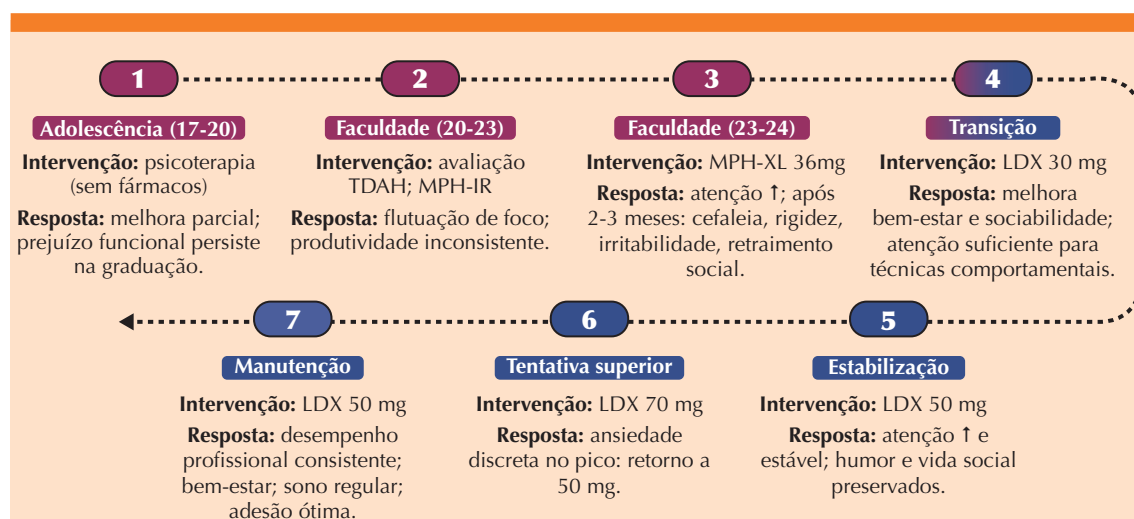
A lisdexanfetamina é um pró-fármaco inativo e hidrossolúvel da dextroanfetamina (d-anfetamina), considerada um potente estimulante central. Embora o mecanismo exato de ação



**Figura 1.** Ganho funcional percebido no tratamento de J.G.

**Legendas:** MPH-IR, metilfenidato de liberação imediata; MPH-LP, metilfenidato de liberação prolongada; EAs, eventos adversos; LDX, lisdexanfetamina.

**Fonte:** elaborada pelo autor.



**Figura 2.** Linha do tempo terapêutica de J.G.

**Legendas:** TDAH, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; MPH-IR, metilfenidato de liberação imediata; MPH-XL/LP, metilfenidato de liberação prolongada; LDX, lisdexanfetamina.

**Fonte:** elaborada pelo autor.

da dextroanfetamina no TDAH não seja totalmente conhecido, pressupõe-se que envolva uma atividade indireta como agonista da dopamina e noradrenalina.<sup>5</sup> Em comparação a outros estimulantes de ação prolongada, os pró-fármacos permanecem inativos até serem convertidos em sua forma ativa, resultando em um perfil de segurança mais estável.<sup>5</sup> No caso clínico em questão, ainda que o paciente tenha observado um menor impacto inicial da lisdexanfetamina na atenção em comparação ao metilfenidato, houve uma maior estabilidade funcional, melhor sociabilidade e manutenção de qualidade de vida, ao longo do tempo. O ajuste da dose permitiu otimizar a resposta, estabelecendo-se 50 mg como terapêutica ideal a J.G., com bons resultados sustentados por 3 anos.

Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo têm demonstrado o perfil de eficácia favorável da lisdexanfetamina em doses de 30-70 mg/dia. No estudo 303, a redução média no escore total da escala de avaliação desenvolvida para medir os sintomas de TDAH (ADHD-RS-IV) variou de -16,2 a -18,6 pontos, em comparação a -8,2 com placebo, com tamanhos de efeito de 0,73 a 0,99.<sup>5</sup> Ainda, 69,3% dos pacientes atingiram resposta clínica ( $\geq 30\%$  de redução na ADHD-RS-IV e na escala de Impressão Clínica Global  $\leq 2$ ) e 45,5% alcançaram remissão sintomática (escore  $\leq 18$ ). A eficácia sustentada da lisdexanfetamina foi confirmada na extensão aberta do estudo 303, denominada estudo 304, que acompanhou os pacientes por até 12 meses, com redução média do ADHD-RS-IV de 40,6 para 15,8 pontos ( $p < 0,0001$ ). A maioria (84,1%) dos pacientes apresentou melhora no funcionamento geral (classificação CGI-I  $\leq 2$ ) no desfecho.<sup>5</sup>

Uma análise *post hoc* de um ensaio confirmatório de fase IV (Estudo 403) demonstrou a eficácia da lisdexanfetamina em pacientes adultos, abrangendo aqueles que já haviam sido tratados

previamente com outros medicamentos, incluindo o metilfenidato, sem sucesso.<sup>5</sup> Os resultados, frutos da comparação com placebo, mostraram que a lisdexanfetamina alcançou eficácia consistente tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles previamente expostos a outras terapias para TDAH sem resposta adequada.<sup>5</sup> As diminuições ajustadas por placebo no escore total da ADHD-RS-IV foram de -11,4 em pacientes virgens de tratamento (tamanho de efeito/ES = 0,9;  $n = 80$ ) e de -10,9 naqueles com histórico de tratamento (ES = 0,9;  $n = 74$ ), incluindo -9,9 em usuários prévios de metilfenidato (ES = 0,9;  $n = 40$ ).<sup>5</sup> Esses resultados ajudam a combater o mito ainda muito difundido de que o efeito terapêutico de um psicoestimulante seria reduzido em pacientes que já fizeram uso prévio de outra medicação desta classe.

Uma metanálise recente, que incluiu 11 ensaios clínicos randomizados e 2.732 participantes, também verificou a eficácia da lisdexanfetamina, em comparação ao placebo, com tamanhos de efeito robustos no escore total da escala ADHD-RS-IV: ES = -0,965 (IC 95% = -1,170 a -0,759) em adultos e ES = -0,911 (IC 95% = -1,163 a -0,659) em crianças.<sup>6</sup> A análise dos subescores mostrou melhora significativa tanto em hiperatividade (adultos: ES = -1,092; IC 95% = -1,506 a -0,678; crianças: ES = -0,886; IC 95% = -1,094 a -0,677) quanto em desatenção (adultos: ES = -1,091; IC 95% = -1,471 a -0,710; crianças: ES = -1,400; IC 95% = -2,002 a -0,797). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as doses usuais (30, 50 e 70 mg).<sup>6</sup>

Quanto ao perfil de segurança, em estudos de curta duração (até 10 semanas) e de longo prazo (até 1 ano), os eventos adversos (EAs) mais comuns foram redução do apetite, boca seca, insônia, irritabilidade, cefaleia e perda de peso.<sup>5</sup> Em geral, os EAs foram de intensidade leve a moderada e pouco comuns como causa de descontinuação.<sup>5</sup> Já na metanálise de 11 ensaios (n

= 2.732), o risco de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) foi maior do que com o placebo (adultos: ES = 0,716; IC 95% = 0,618 a 0,805; crianças: ES = 0,564; IC 95% = 0,479 a 0,648), mas não foram observadas diferenças relevantes entre faixas etárias ou entre as doses (30, 50, 70 mg).<sup>6</sup> No caso clínico em questão, com a dose de 70 mg, o paciente relatou discreta ansiedade no pico, o que nos levou ao retorno à posologia de 50 mg. Isso só reitera a importância do acompanhamento médico constante ao longo do tratamento, sobretudo em um cenário de baixa adesão às terapias para o TDAH. Também é crucial garantir que os pacientes participem das discussões sobre o tratamento, como nesse caso clínico, e possam tomar decisões informadas sobre seus cuidados,<sup>7</sup> aumentando assim a sensação de escolha terapêutica conjunta, e levando a uma consequente melhor tolerância aos efeitos colaterais e melhor adesão global ao tratamento.

## CONCLUSÃO

No paciente com TDAH, especialmente quando acompanhado de muitos sintomas, com resposta parcial ou efeitos colaterais limitantes ao metilfenidato, a lisdexanfetamina pode resgatar a funcionalidade, com estabilidade ao longo do dia e melhor aceitação subjetiva.<sup>5,6</sup> A decisão deve ser compartilhada, orientada por metas funcionais e acompanhada de medidas não farmacológicas (higiene do sono, organização de rotinas, psicoeducação, atividade física).<sup>2,7</sup> A monitorização clínica e cardiovascular periódica

é mandatória também para qualquer caso com uso prolongado de psicoestimulante.<sup>5</sup>

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li L, Zhu N, Zhang L, Kuja-Halkola R, D'Onofrio BM, Brikell I, et al. ADHD Pharmacotherapy and Mortality in Individuals With ADHD. *JAMA*. 2024 Mar 12;331(10):850-60.
2. Quintero J, Gutiérrez-Casares JR, Álamo 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.
3. 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.
4. Parlatini V, Radua J, Solanes Font A, Wichers R, Maltezos S, Sanefuji M, et al. Poor response to methylphenidate is associated with a smaller dorsal attentive network in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Transl Psychiatry*. 2023 Sep 30;13(1):303.
5. Frampton JE. Lisdexamfetamine: A Review in ADHD in Adults. *CNS Drugs*. 2016 Apr;30(4):343-54.
6. Rutledge-Jukes H, Jonnalagadda P, McIntosh AP, Krstovski S, Andriani N, Smith IR, Prendergast L, Lynch JM. Lisdexamfetamine's Efficacy in Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Meta-Analysis and Review. *Cureus*. 2024 Aug 31;16(8):e68324.
7. National Guideline Centre (UK). Evidence reviews for Adherence to treatment (pharmacological and non-pharmacological): Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management: Evidence review G. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578100/>. Acesso em: setembro de 2025.