



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MEDICINA

MARCOS GABRIEL LIMA DA COSTA

**EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DO DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA NA
FARMACOTERAPIA DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS REFRATÁRIOS
AOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS: UM ESTUDO DE REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Salvador

2021

Marcos Gabriel Lima da Costa

**EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DO DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA NA
FARMACOTERAPIA DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS REFRACTÁRIOS
AOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS**

Projeto do Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública para avaliação
parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Mestre Sérgio Lacerda
Barros da Cruz.

Salvador

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marcos Gabriel Lima da Costa

ANÁLISE DA EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DO DIMESILATO DE
LISDEXANFETAMINA NA FARMACOTERAPIA DOS TRANSTORNOS
DEPRESSIVOS REFRATÁRIOS AOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Trabalho de Conclusão de Curso

Curso de Graduação em Medicina

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Data da aprovação: _____

Orientador: Prof. Mestre Sérgio Lacerda Barros da Cruz.

Membros da Mesa:

RESUMO

FUNDO: Os transtornos depressivos constituem um grave problema de saúde pública em todo o mundo, devido a sua alta prevalência nos últimos anos, cursando com comprometimento da saúde geral e qualidade de vida dos indivíduos e consequentemente impactando negativamente na dinâmica social. As elevadas taxas de recorrência, sintomas subsindrômicos residuais e refratariedade terapêutica são aspectos clínicos desafiadores para a psiquiatria contemporânea. O dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é uma pró-droga atualmente aprovada pela FDA para o tratamento do TDAH e da compulsão alimentar. Entretanto, alguns profissionais tem apontado para sua eficácia clínica no tratamento de pacientes com depressão maior, TDAH comórbido, disfunção executiva (comprometimento da capacidade de exercer atividades laborais e acadêmicas) e quadros depressivos resistentes aos tratamentos com antidepressivos convencionais.

OBJETIVO: O objetivo desse estudo é, através de revisão sistemática, avaliar a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina como adjuvante no tratamento dos transtornos depressivos, além de analisar os perfis de tolerância e efeitos adversos relatados.

MÉTODO: Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e Scielo, sendo selecionados ensaios clínicos randomizados em seres humanos, revisões sistemáticas e meta-análises que incluam uso do dimesilato de lisdexanfetamina para o manejo da depressão e cuja melhora fora avaliada pela pontuação total da Escala de Avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). A amostra final foi composta por 6 artigos.

RESULTADOS: Dos estudos analisados, em 3 deles foram constatadas superioridade em eficácia do LDX na remissão dos sintomas depressivos segundo a pontuação total da Escala de Avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) em relação ao placebo. Em um estudo LDX-placebo produziram taxas semelhantes de melhora nos sintomas depressivos, conforme avaliado pela Escala de depressão Montgomery-Asberg (MADRS). No entanto, o LDX foi associado a um efeito estatisticamente significativo de maior taxa de melhora nos sintomas depressivos autorrelatados. E em dois outros estudos as diferenças entre LDX e placebo não foram estatisticamente significativas.

Em relação ao perfil de segurança e tolerabilidade do dimesilato de lisdexanfetamina foi consistente com estudos anteriores em adultos com transtorno de déficit de atenção / hiperatividade. Não houve diferença significativa no risco de desenvolver efeitos adversos graves e no risco de descontinuação do tratamento devido aos efeitos adversos. O único efeito colateral relatado por 45% dos participantes do LDX em o dobro da taxa de placebo em ambos os estudos foi boca seca.

CONCLUSÃO: O LDX quando usado como terapia adjuvante aos antidepressivos, produziu estatisticamente um pequeno efeito na melhora dos quadros depressivos gerais. Os estudos sugerem que o LDX é responsivo sobretudo em aspectos sintomatológicos específicos como autoestima, motivação, cognição, funções executivas (capacidade de exercer atividades laborais e acadêmicas) e controle emocional. Mais estudos precisam ser conduzidos sobre a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina como uma opção terapêutica adjuvante em quadros depressivos e para determinar o subconjunto clínico ideal de sintomas depressivos responsivos terapia adjuvante com LDX.

Palavras-chave: Dimesilato de lisdexanfetamina. Depressão. Depressão maior.

ABSTRACT

BACKGROUND: Depressive disorders are a serious public health problem around the world, due to their high prevalence in recent years, leading to impairment of the general health and quality of life of individuals and consequently negatively impacting social dynamics. High recurrence rates, residual subsyndromic symptoms, and therapeutic refractoriness are challenging clinical aspects for contemporary psychiatry. Lisdexamphetamine dimesylate (LDX) is a prodrug currently approved by the FDA for the treatment of ADHD and binge eating. However, some professionals have pointed to its clinical efficacy in the treatment of patients with major depression, comorbid ADHD, executive dysfunction (impaired ability to perform work and academic activities) and depressive conditions resistant to treatments with conventional antidepressants.

OBJECTIVE: The aim of this study is, through a systematic review, to evaluate the efficacy of lisdexamphetamine dimesylate as an adjuvant in the treatment of depressive disorders, in addition to analyzing the tolerance profiles and reported adverse effects.

METHOD: Searches were performed in the PubMed and Scielo databases, selecting randomized clinical trials in human beings, systematic reviews and meta-analyses that include the use of lisdexamphetamine dimesylate for the management of depression and whose improvement was evaluated by the total score of the Scale of Montgomery-Åsberg Depression Assessment (MADRS). The final sample consisted of 6 articles.

RESULTS: Of the studies analyzed, 3 of them showed superiority in the efficacy of LDX in the remission of depressive symptoms according to the total score of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) compared to placebo. In an LDX-placebo study they produced similar rates of improvement in depressive symptoms as assessed by the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS). However, LDX was associated with a statistically significant effect of higher rate of improvement in self-reported depressive symptoms. And in two other studies the differences between LDX and placebo were not statistically significant.

The safety and tolerability profile of lisdexamphetamine dimesylate was consistent with previous studies in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. There was no significant difference in the risk of developing serious adverse effects and the risk of discontinuing treatment due to adverse effects. The only side effect reported by 45% of LDX participants at twice the rate of placebo in both studies was dry mouth.

CONCLUSION: LDX, when used as adjuvant therapy to antidepressants, statistically produced a small effect on the improvement of general depressive conditions. Studies suggest that LDX is responsive above all to specific symptomatological aspects such as self-esteem, motivation, cognition, executive functions (ability to perform work and academic activities) and emotional control. More studies need to be conducted on the efficacy of lisdexamphetamine dimesylate as an adjunctive therapeutic option in depressive conditions and to determine the optimal clinical subset of depressive symptoms responsive to LDX adjuvant therapy.

Keywords: Lisdexamphetamine dimesylate. Depression. Major depression.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO DA LITERATURA	5
4. MATERIAL E MÉTODOS	14
5. RESULTADOS	18
6. DISCUSSÃO	40
7. CONCLUSÃO	44
8. REFERÊNCIAS	45
9. ANEXOS	49

1.INTRODUÇÃO

Este trabalho visa trazer à tona, as potencialidades benéficas, da inclusão do pró-fármaco Dimesilato de Lisdexamfetamina, em monoterapia ou como potencializador da psicoterapia convencional da depressão refratária com ISRS, ISRSN, Tricíclicos e Tetracíclicos.

Os entraves na monoterapia com antidepressivos ISRS e ISRSN, como Escitalopram, Duloxetina e Venlafaxina, são a baixa eficácia nos transtornos depressivos refratários, levando, muitas vezes, a pacientes alternarem entre fármacos e médicos ao longo de anos, sem obter um prognóstico favorável com estabilização do quadro. Dentre os efeitos adversos relatados na prática clínica, não obstante, presentes nos bulários, encontramos: Sonolência diurna e sedação, confusão de pensamentos, perda da coordenação motora precisa, cansaço, náuseas, diminuição da libido e anorgasmia, ideações suicidas e em casos graves Síndrome serotoninérgica.

No caso dos antidepressivos Tricíclicos e Tetracíclicos como Amitriptilina e Mirtazapina, observamos a situação de remissão do quadro clínico, mas os pacientes não suportam os efeitos adversos, mais acentuados do que com as duas categorias, anteriormente abordadas. Analisando um pouco da farmacodinâmica deste grupo de fármacos, se percebe que o bloqueio de receptores alfa1-adrenérgicos pode provocar hipotensão postural, tontura e taquicardia reflexa. Já o antagonismo sobre receptores de histamina H1 pode ser responsável por quadros de sedação e de ganho de peso. O uso desses fármacos também pode gerar outras consequências, como redução do limiar convulsivo, alterações na condução cardíaca, sendo contraindicados em pacientes epilépticos, hipertensos, cardiopatas ou portadores de síndromes coronarianas.

O dimesilato de lisdexamfetamina traz a perspectiva de uma conciliação entre eficácia na remissão dos quadros depressivos maiores e redução significativa da qualidade de vida proporcionada pelos efeitos colaterais dos antidepressivos de uso clínico convencional com drogas sintetizadas no século passado.

O LDX foi aprovado pela primeira vez para o tratamento do transtorno do déficit de atenção / hiperatividade (TDAH) em 2007. Em 2015, o LDX também foi aprovado para o transtorno da compulsão alimentar.

O dimesilato de lisdexamfetamina tem demonstrado resultados promissores na remissão de quadros depressivos por meio de seu mecanismo de ação como um inibidor da recaptação de dopamina e sua capacidade de estimular a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos, mais notavelmente norepinefrina, e de modo mais sutil a serotonina.

Esse pró-fármaco aumenta substancialmente os níveis de dopamina e ativa os receptores de dopamina no córtex pré-frontal (receptor D1). Uma representativa parcela de psiquiatras atualmente, relatam que no acompanhamento de seus pacientes diagnosticados com transtornos depressivos refratários aos tratamentos convencionais, concluem que a dopamina, e não a serotonina, foi a causa inicial de sua depressão.

Levando em consideração o aumento do número de casos de transtornos depressivos nos últimos anos, e a alta taxa de refratariedade ou presença de sintomas residuais, visto que estes comprometem o bem estar geral e a saúde dos indivíduos, torna-se importante avançar nos estudos de novos fármacos com propriedades antidepressivas. Nesse novo arsenal de drogas do século XXI, o dimesilato de lisdexanfetamina tem sido apontado por suas propriedades antidepressivas e de elevação do humor em pacientes não responsivos aos tratamentos convencionais.

Muitos casos de depressão refratária respondem bem quando um psicoestimulante é optado como alternativa aos antidepressivos convencionais. Além disso, adicionar um psicoestimulante a um antidepressivo existente melhora consideravelmente a energia, a motivação e o desempenho cognitivo dos pacientes. O dimesilato de lisdexanfetamina tem demonstrado grande eficácia clínica no tratamento de pacientes com depressão maior, TDAH comórbido, disfunção executiva (comprometimento da capacidade de exercer atividades laborais e acadêmicas) e quadros depressivos persistentes durante o

tratamento com antidepressivos comuns (Tetracíclicos, Tricíclicos, ISRS e ISRSN).

Diante desse cenário, torna-se importante esclarecer, por meio de uma revisão sistemática da literatura médica, qual a eficácia e perfil de tolerância demonstrados pelo LDX no tratamento dos transtornos depressivos. Assim, o conhecimento sobre o efeito do dimesilato de lisdexanfetamina, pode auxiliar o médico no manejo de pacientes depressivos, quando as terapias convencionais já não foram responsivas. Além disso, conhecer o perfil de tolerância e dos efeitos colaterais do LDX é importante para auxiliar na conduta do médico que trata pacientes portadores de depressão e transtorno depressivo maior.

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina como adjuvante no tratamento dos transtornos depressivos.

2.2 Objetivo Secundário

Analisar os perfis de tolerância e efeitos adversos do dimesilato de lisdexanfetamina.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Transtorno depressivo

De acordo com o Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5), a depressão é caracterizada por episódios distintos de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. Para que essa sintomatologia seja caracterizada como depressão, é necessário que tenha uma duração de pelo menos duas semanas, embora a maioria dos episódios tenham duração maior.

No âmbito mundial, a OMS estima que existam mais de 300 milhões de pessoas sofrendo com depressão, o que é equivalente a cerca de 5% da população mundial. No Brasil, a depressão acomete cerca de 11,5 milhões de pessoas, o que corresponde a cerca de 6% da população²⁸.

O número de pessoas com esse transtorno vem aumentando ao longo dos anos. De acordo com a OMS, o número de indivíduos com depressão aumentou cerca de 18% entre os anos de 2005 e 2015. Esse aumento pode ser atribuído, dentre outras causas, ao aumento populacional, já que com o aumento da expectativa de vida as pessoas estão vivendo até uma idade em que depressão e ansiedade são mais comuns de ocorrer.

Estima-se que a depressão afete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Um estudo observacional na América Latina indicou que 30% dos pacientes com a doença apresentavam a do tipo resistente. Foram avaliados mais de 1.400 participantes em países como Argentina, Brasil, Colômbia e México. De acordo com a pesquisa, o Brasil apresenta a maior taxa: 40,4% convivem com esse tipo de depressão. No mundo, estima-se que cerca de 15% a 30% podem desenvolver a forma resistente da condição.

A resistência ao tratamento é relativamente comum em pessoas com Depressão resistente ao tratamento (DRT). As taxas de remissão total após o tratamento com antidepressivos são de apenas 50,4%. Em casos de depressão tratados por um médico de atenção primária, 32% das pessoas responderam parcialmente ao tratamento e 45% não responderam de forma

alguma. Nos Estados Unidos, a depressão major está em 2º lugar na lista de doenças com maiores encargos económicos, sendo mais de 40% destes devidos à depressão resistente. Quando um doente com depressão não responde/responde parcialmente ao primeiro antidepressivo, podem optar-se por várias estratégias farmacológicas como a otimização da dose e duração desse mesmo antidepressivo, a potenciação ou combinação com outro fármaco ou mesmo a substituição por outro antidepressivo da mesma classe ou de uma classe distinta (Cardoso e Teresa Fernandes et al, 2018).

3.2.1 O dimesilato de lisdexanfetamina

Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX), um psicoestimulante mais recente aprovado para uso no tratamento de TDAH, pode oferecer vantagens sobre outros compostos de sua classe no tratamento de sintomas depressivos residuais. LDX é o primeiro pró-fármaco estimulante disponível, que após a administração oral é enzimaticamente convertido de um pró-fármaco farmacologicamente inativo em dexanfetamina de ação prolongada (d-AMP) (Pennick, 2010). liberação de d-AMP ao longo do dia (Ermer et al. 2010). A ausência de um pico agudo precoce nas concentrações sistêmicas de d-AMP após a administração de LDX e os requisitos para que o LDX seja convertido de pró-droga inativa em d-AMP no corpo, foram associados ao menor potencial de abuso em comparação com preparações de estimulantes de liberação imediata (Jasinski et al 2009).

Estudos sobre o dimesilato de lisdexanfetamina, publicados entre 2010 e 2020, foram analisados e apontam para a potencial eficácia na remissão dos sintomas depressivos nos pacientes com os diversos quadros psiquiátricos. A pró-droga foi capaz de erradicar os déficits de atenção de forma tão significativa entre indivíduos com histórico de depressão quanto aqueles sem depressão.

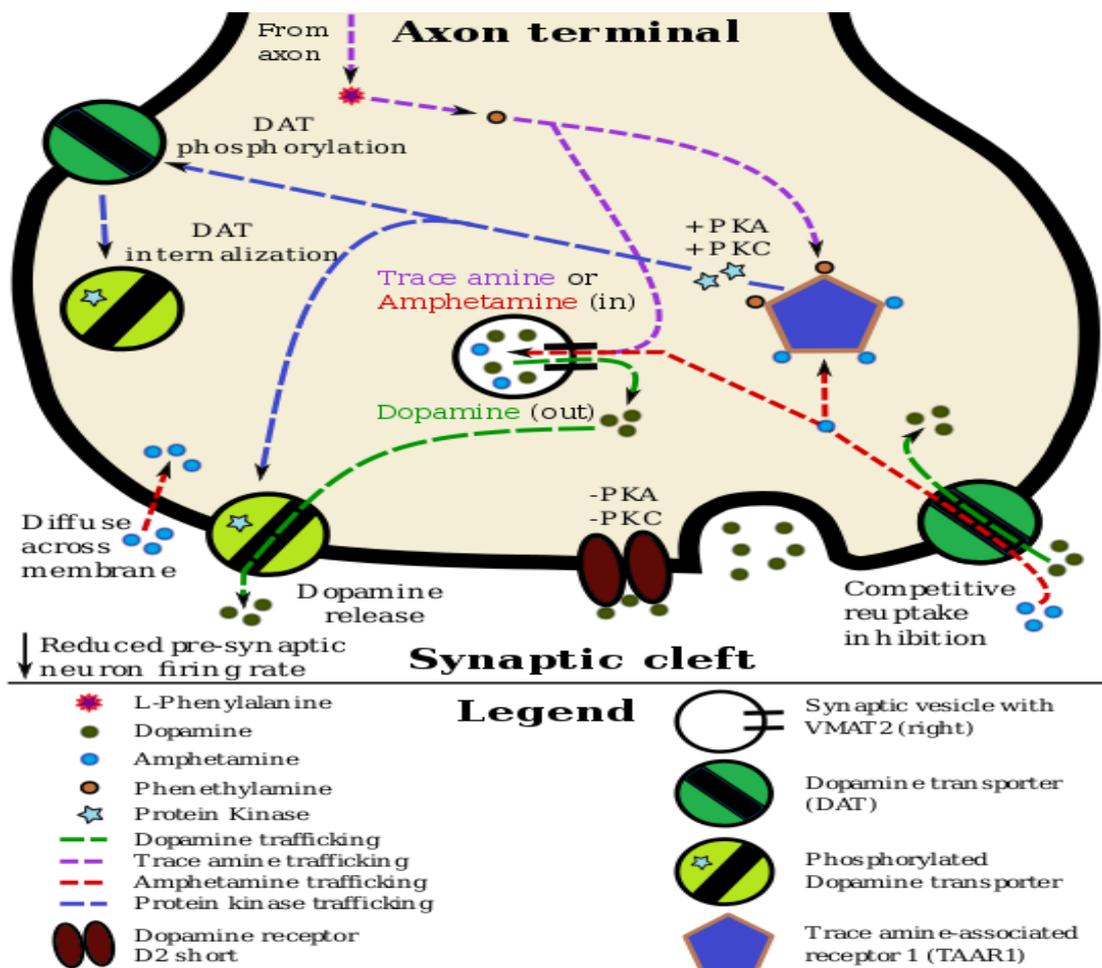
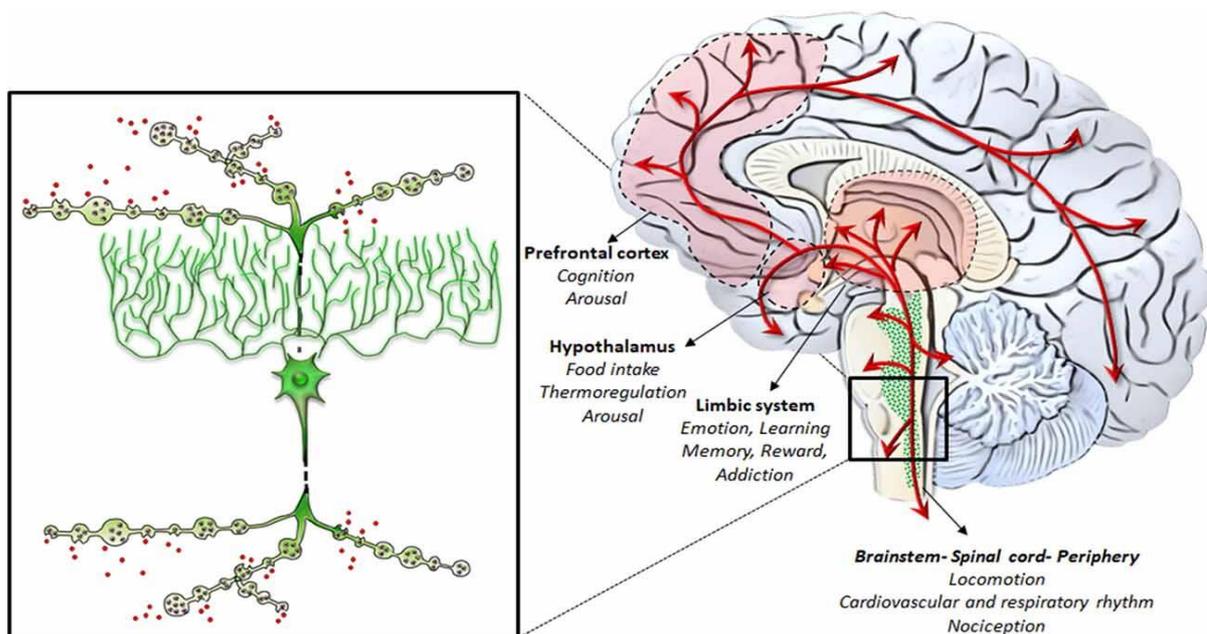
Os resultados de um ensaio clínico randomizado de 2014 que avaliou o dimesilato de lisdexanfetamina como um tratamento adjunto para adultos com sintomas depressivos residuais após o tratamento com escitalopram sugeriram

que os sintomas depressivos dos 65 indivíduos que receberam o pró-fármaco melhoraram significativamente quando comparados aos 64 indivíduos que receberam um placebo.

Um estudo publicado em 2014 avaliou o dimesilato de lisdexanfetamina como um acréscimo à monoterapia com antidepressivos entre indivíduos com disfunção executiva com depressão maior com comorbidade parcial ou totalmente remitida. Os resultados desse estudo sugerem que entre os adultos com disfunção executiva e depressão parcial ou totalmente remitida, dimesilato de lisdexanfetamina melhorou significativamente a disfunção executiva e reduziu ainda mais os sintomas depressivos.

Pacientes que receberam o dimesilato de lisdexanfetamina relataram menos sintomas depressivos, redução da fadiga, menos sonolência diurna e redução da compulsão alimentar. Pacientes portadores de depressão resistente aos tratamentos tradicionais respondem bem ao se utilizar dimesilato de lisdexanfetamina em monoterapia ou associada com um antidepressivo. Ocorre uma reação sinérgica entre os medicamentos, potencializando sua capacidade de reduzir a depressão.

3.2.2 O mecanismo de ação do dimesilato de lisdexanfetamina:



Lisdexamfetamina é um pró-fármaco inativo que é convertido no corpo em dextroanfetamina, um composto farmacologicamente ativo que é responsável pela atividade da droga. Após a ingestão oral, a lisdexamfetamina é quebrada por enzimas em glóbulos vermelhos para formar L-lisina, um aminoácido essencial que ocorre naturalmente e dextroamfetamina. A conversão de lisdexamfetamina para dextroamfetamina não é afetada pelo pH gastrointestinal e é improvável que seja afetada por alterações nos tempos normais de trânsito gastrointestinal.

Os isômeros ópticos de anfetamina, ou seja, dextroamfetamina e levoamfetamina, são agonistas do receptor TAAR1 e inibidores de monoamina vesicular 2, que podem entrar em neurônios monoaminérgicos; isso permite que eles liberem neurotransmissores de monoamina (dopamina, norepinefrina e serotonina, entre outros) de seus locais de armazenamento no neurônio pré-sináptico, bem como impeçam a recaptação desses neurotransmissores da fenda sináptica.

A anfetamina entra no neurônio pré-sináptico através da membrana neuronal ou através do DAT. Uma vez dentro ela se liga ao TAAR1 ou entra em vesículas sinápticas através de do VMAT2. Quando a anfetamina entra em vesículas sinápticas através do VMAT2, ela colapsa o gradiente de pH vesicular, que por sua vez faz com que a dopamina seja liberada no citosol através do VMAT2. Quando a anfetamina se lia ao TAAR1, reduz a taxa de disparo do neurônio dopaminérgico através de canais de potássio e ativa a proteína quinase A (PKA) e a proteína quinase C (PKC), que posteriormente fosforila a DAT.

A PKA-Fosforilação faz com que a DAT se retire para o neurônio pré-sináptico(internalização) e cesse o transporte. O DAT pkc-fosforilado pode operar inversa ou, como o DAT pka-fosforilado, internalizar e cessar o transporte. A anfetamina também é conhecida por aumentar o cálcio intracelular, um efeito que está associado à fosforilação da DAT através de uma via dependente ,por sua vez produzindo efluxo de dopamina.

Em última análise, a capacidade desse agente de aumentar as concentrações sinápticas dos neurotransmissores catecolaminas noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal (PFC) e no estriado resulta em várias alterações comportamentais

O dimesilato de lisdexanfetamina pode ajudar a aliviar certos sintomas depressivos por meio de seu mecanismo de ação como um inibidor da recaptação de dopamina e sua capacidade de estimular a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos. Isso fornece a um indivíduo aumentos de dopamina, que quando combinados com um SNRI atuam aumentando a liberação sináptica de serotonina, dopamina e norepinefrina. Em outras palavras, você está obtendo um efeito semelhante ao de tomar um inibidor de recaptação tripla (SNDRI).

O dimesilato de lisdexanfetamina é um potente estimulante do SNC. A lisdexanfetamina é metabolizada em dextroanfetamina e no aminoácido L-lisina. A dextroanfetamina é o que estimula o sistema nervoso central e aumenta seus níveis de energia. Isso significa que você se sentirá mais ativado, menos cansado e seu cérebro estará operando em um nível mais alto do que sem a droga.

Para alguns indivíduos, um benefício notável resultante do uso de psicoestimulantes como O dimesilato de lisdexanfetamina é um aumento de dopamina. O dimesilato de lisdexanfetamina aumenta substancialmente os níveis de dopamina e ativa os receptores de dopamina no córtex pré-frontal (receptor D1).

Alguns indivíduos podem se beneficiar significativamente com o aumento da dopamina. Na verdade, certas pessoas podem descobrir que a dopamina, e não a serotonina, foi a causa inicial de sua depressão; alvejá-lo com O dimesilato de lisdexanfetamina pode ajudar. O dimesilato de lisdexanfetamina também é conhecido por aumentar uma variedade de outras concentrações de neurotransmissores, mais notavelmente norepinefrina. Especula-se que níveis baixos de norepinefrina e depressão estão relacionados. Também afeta a serotonina em menor extensão, provocando aumentos sutis.

Aqueles com depressão e / ou disfunção executiva frequentemente apresentam comprometimento da ativação do córtex pré-frontal. O córtex pré-frontal é a parte mais avançada do cérebro que o ajuda com a análise crítica, planejamento, organização do pensamento, atenção e até humor. O dimesilato de lisdexanfetamina ajuda a ativar o córtex pré-frontal, compensando os efeitos decorrentes da hipoativação - um dos quais pode ser a depressão.

3.2.3 Propriedades farmacocinéticas do dimesilato de lisdexanfetamina

Absorção

Após administração oral, o Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento) é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, acreditando-se ser mediado pelo transportador de alta capacidade PEPT1.

Em 18 pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) com TDAH, o $T_{máx}$ de dextroanfetamina foi aproximadamente 3,5 horas após a administração oral de dose única de 30, 50 ou 70 mg de Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento), após jejum noturno de 8 horas. O $T_{máx}$ da lisdexanfetamina foi de aproximadamente 1 hora. A farmacocinética linear da dextroanfetamina, após a administração oral de dose única de Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento), foi estabelecida no intervalo de dose de 30 a 70 mg em crianças de 6 a 12 anos de idade e no intervalo de dose de 50 a 250 mg em adultos. Os parâmetros farmacocinéticos da dextroanfetamina após a administração da lisdexanfetamina em adultos demonstraram baixa variação interindividual (<25%) e intra-individual (<8%).

Os alimentos (refeições ricas em gordura ou alimentos pastosos, como iogurte) ou suco de laranja não afetam a ASC e a $C_{máx}$ da dextroanfetamina em adultos sadios após administração oral de dose única de 70 mg de Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento) cápsulas, porém prolongam o $T_{máx}$ em aproximadamente 1 hora nesta faixa etária (de 3,8 h em jejum para 4,7 h após uma refeição rica em gordura ou 4,2 h após ingestão de alimentos pastosos, como iogurte). Após 8 horas de jejum, as ASCs para a

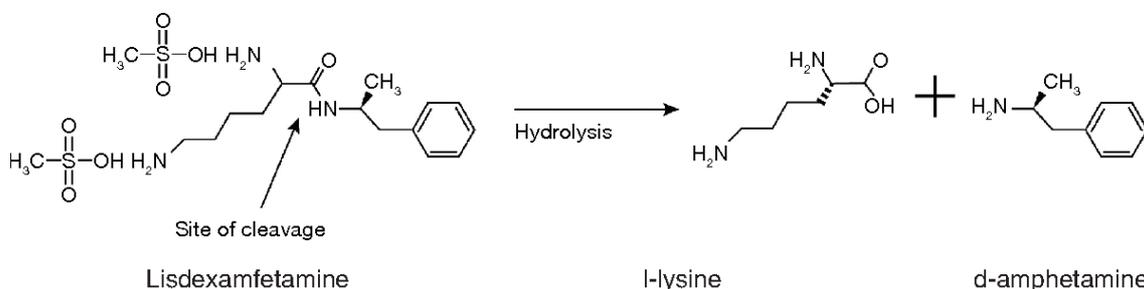
dextroanfetamina, após administração oral de Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento) em solução e na forma de cápsulas intactas, foram equivalentes.

Os valores de ASC e $C_{m\acute{a}x}$ normalizados para peso/dose foram 22% e 12% menores, respectivamente, em mulheres adultas do que em homens no dia 7 sequencial a 7 dias de administração de 70 mg/dia de lisdexanfetamina. Os valores de ASC e $C_{m\acute{a}x}$ normalizados para peso/dose foram iguais em meninas e meninos após dose única de 30 - 70 mg.

Distribuição

Não ocorre acúmulo de dextroanfetamina no estado estacionário (steady state) em pacientes adultos e não há acúmulo de Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento) após dose única diária por 7 dias consecutivos.

Metabolismo



A lisdexanfetamina é convertida em dextroanfetamina e L-lisina, provavelmente por metabolismo de primeira passagem intestinal ou hepática. As células vermelhas do sangue têm alta capacidade de metabolizar a lisdexanfetamina, conforme demonstram dados *in vitro*, em que hidrólise substancial ocorre mesmo em baixos níveis de hematócrito. A lisdexanfetamina não é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450.

A anfetamina é oxidada na posição 4 do anel benzênico para formar a 4-hidroxianfetamina, ou nos lados α ou β da cadeia de carbono para formar a alfa-hidroxi-anfetamina ou norefedrina, respectivamente. A norefedrina e a 4-

hidroxianfetamina são ambas ativas e cada uma é sequencialmente oxidada para formar a 4-hidroxi-norefedrina. A alfa-hidroxi-anfetamina sofre desaminação para formar fenilacetona, a qual, por fim, forma ácido benzóico e seus glucoronídeos e glicina conjugada com ácido hipúrico. Embora as enzimas envolvidas no metabolismo da anfetamina não foram claramente elucidadas, sabe-se que CYP2D6 está envolvido com a formação da 4-hidroxi-anfetamina.

Excreção

Após a administração oral de uma dose de 70 mg de Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento) marcado radioativamente, em 6 indivíduos sadios, aproximadamente 96% da radioatividade da dose oral foi recuperada na urina e apenas 0,3% foi recuperada nas fezes durante um período de 120 horas. Da radioatividade recuperada na urina, 42% estava relacionada à anfetamina, 25% ao ácido hipúrico e 2% à lisdexanfetamina intacta. As concentrações plasmáticas de lisdexanfetamina não convertida são baixas e transitórias, tornando-se, em geral, não quantificáveis em 8 horas após a administração. A meia-vida de eliminação plasmática da lisdexanfetamina foi, em média, menos de uma hora em estudos de Dimesilato de Lisdexanfetamina (substância ativa deste medicamento) em voluntários.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho Do Estudo

Trata-se de revisão sistemática qualitativa, com utilização de dados secundários.

4.2 Pergunta De Investigação

Qual a eficácia e perfil de tolerabilidade do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento da depressão?

4.3 Estratégia De Busca

Foram buscados artigos indexados nas bases de dados eletrônicas PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e Scielo (Scientific Electronic Lybrary Online), e foram seguidas as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), como guia para a revisão sistemática, além do passo a passo sugerido pela *Cochrane Handbook*, produzido pela Colaboração Cochrane. A busca foi realizada utilizando descritores isoladamente ou sob a forma combinada, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Os descritores utilizados foram: “*lisdexanfetamine*” AND “*depression*”, e as traduções correspondentes para a busca na base de dados Scielo, que são respectivamente “*lisdexanfetamina*” e “*depressão*”.

A busca pelos descritores no PubMed resultou em: (“Lisdexanfetamine”[Mesh]) AND (“Depression”[Mesh] OR “Major depression”[Mesh]). A busca pelos descritores no Scielo resultou em: (lisdexanfetamina) AND (depressão).

Posteriormente foi realizada a busca manual através de artigos selecionados.

4.4 Critérios De Inclusão

Foram incluídos estudos publicados na língua inglesa ou portuguesa, publicados nos últimos dez anos. Os desenhos de estudo incluídos foram ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas e meta-análises. Foram incluídos os estudos realizados em seres humanos, de qualquer idade, que incluam uso do dimesilato de lisdexanfetamina para o manejo da depressão e cuja melhora fora avaliada pela pontuação total da Escala de Avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS).

4.5 Critérios De Exclusão

Foram excluídos os estudos cujo as informações não estavam disponíveis (resumo ou artigo completo não disponível na base de dados), que estavam fora do tema e caso os resultados não tenham levado em consideração a Escala de Avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). Artigos em duplicidade nas bases de dados também foram excluídos.

4.6 Identificação e Seleção Dos Estudos

Para a seleção dos artigos, dois pesquisadores independentes realizaram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, identificando, separadamente, artigos que preenchem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, cada pesquisador realizou a leitura completa dos artigos pré-selecionados, e posteriormente selecionou os que são compatíveis com o tema da revisão sistemática. Em caso de discordâncias, seria consultado um terceiro pesquisador.

Inicialmente, foram identificados 47 artigos no PubMed e 0 no Scielo, publicados nos últimos dez anos. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram selecionados para a leitura completa apenas aqueles publicados na língua inglesa ou portuguesa, cujo desenho de estudo seja ensaio clínico randomizado ou meta-análise relatando o uso do dimesilato de lisdexanfetamina para o manejo da depressão e cuja melhora fora avaliada pela pontuação total da Escala de Avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS).

Nessa primeira etapa de busca, 9 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Dos artigos lidos na íntegra, 6 foram incluídos na revisão sistemática. As razões de não inclusão foram: estudos fora do tema proposto para a revisão, estudos que não avaliaram a remissão dos sintomas depressivos segundo a escala MADRS e estudos que não foram encontrados.

4.7 Extração Dos Dados

Dois pesquisadores independentes foram responsáveis pela coleta de dados. As características extraídas de cada estudo foram: o título do trabalho, autores, ano de publicação, revista científica de publicação, palavras-chave, desenho de estudo, tamanho da amostra, média de idade e sexo dos participantes, financiamento, métodos, qualidade do estudo, tempo de seguimento e perdas. Para a tabulação dos dados coletados foi utilizada a plataforma eletrônica Microsoft Excel®.

4.8 Avaliação Da Qualidade Metodológica

A qualidade de cada estudo foi avaliada pelos dois pesquisadores, através do *check-list* apropriado para cada desenho de estudo. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados através da aplicação do *check-list Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). Por fim, foi feita leitura e análise completa dos artigos pré-selecionados, a fim de analisar a adequação metodológica do protocolo STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (“Strobe – Aprimorando a Apresentação de Resultados de Estudos Observacionais em Epidemiologia”).

4.9 Análise do risco de viés

Foi usada a ferramenta da Cochrane “Risk of Bias 2” (RoB2), que consiste em cinco itens para a análise em crítica de vieses dos estudos que foram incluídos no trabalho.

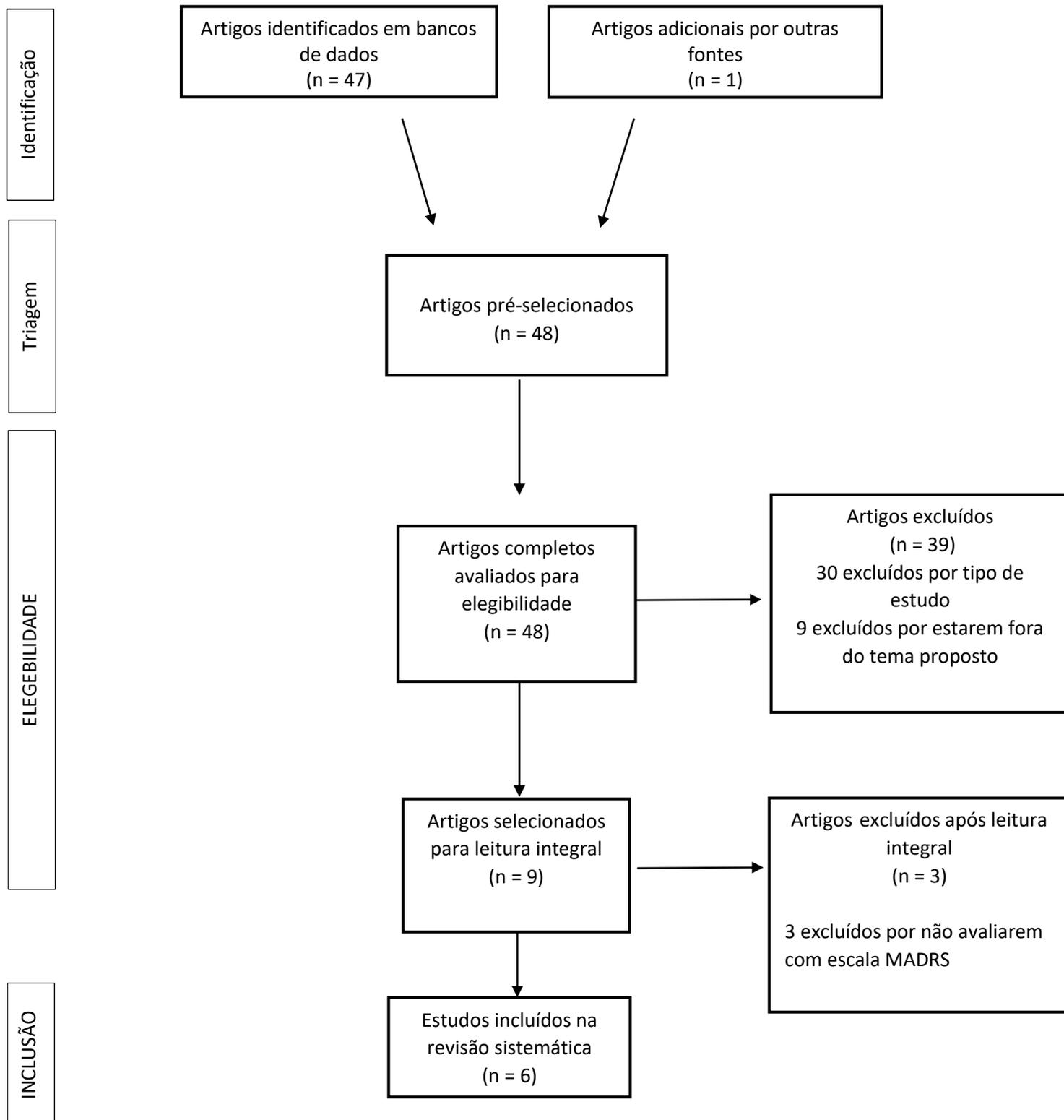
4.10 Considerações Éticas

O presente estudo dispensou avaliação prévia pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, por se tratar de uma revisão sistemática. Além disso, serão mantidas a originalidade das informações e os respectivos créditos aos autores e periódicos dos artigos utilizados.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos Estudos

As etapas de seleção dos registros identificados se encontram dispostas no diagrama, elaborado segundo o protocolo do PRISMA.



5.2 Características dos Estudos

Quadro 1 – Tipo dos estudos

Autor	Ano	Tipo de estudo
Madhoo et al.	2014	Estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
McElroy et al.	2015	Ensaio preliminar randomizado controlado por placebo
Richards et al.	2016	Resultados de 2 estudos fase 3, multicêntrico, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo
Giacobbe et al.	2017	Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados
McIntyre et al.	2017	Revisão sistemática e meta-análise
Richards et al.	2017	Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose

As amostras populacionais dos estudos variaram de 25 a 4108 participantes, 11257 no total, com idade entre 18 e 65 anos.

Revistas internacionais especializadas em neuropsicofarmacologia, publicaram estudos sobre o tema, incluindo a *Journal of Affective Disorders*, que é um periódico médico que abrange pesquisas sobre todos os aspectos dos transtornos afetivos e é o jornal oficial da Sociedade Internacional de Distúrbios Afetivos, e o *Journal of Psychopharmacology* que é um jornal científico publicado pela Sage Publications em nome da British Association for Psychopharmacology. Não foram encontradas publicações nacionais de ensaios clínicos randomizados ou meta-análises que abordem o tema específico desta revisão.

5.2.1 Características dos Participantes

No estudo de Madhoo em 2014, os participantes elegíveis, indivíduos com disfunção executiva autorrelatada, apesar da remissão total ou parcial dos sintomas depressivos no TDM, foram recrutados em locais de estudo por meio de anúncios e consultórios particulares de investigadores. Os participantes incluíram homens e mulheres não grávidas (18-55 anos) que, por X2 anos antes da triagem, mantiveram um diagnóstico primário de TDM recorrente não psicótico pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição. No segundo estudo em 2015 os participantes eram pacientes ambulatoriais no Lindner Center of HOPE, Mason, Ohio, que foram recrutados por indicação médica e propaganda. Os participantes foram incluídos se preenchessem os seguintes critérios de inclusão: (i) eram do sexo masculino ou feminino com idade entre 18 e 55 anos, inclusive; (ii) tinha transtorno bipolar I ou II de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição. (iii) estavam atualmente passando por um episódio depressivo maior que respondia inadequadamente ao estabilizador de humor adequado e / ou terapia antipsicótica, com ou sem terapia antidepressiva concomitante, recebida por pelo menos 4 semanas. Para o trabalho de Richards em 2016 dois estudos foram conduzidos, sendo compostos por homens e mulheres adultos, com idade entre 18 e 65 anos. O primeiro braço do estudo contou com 2228 participantes de 76 locais no Canadá, Croácia, México, Espanha e Estados Unidos. O segundo braço do estudo contou com 1880 participantes em 94 locais na República Tcheca, Estônia, Finlândia, Alemanha, Hungria, Polônia, Romênia, África do Sul, Suécia e Estados Unidos. No estudo de Giaccobe em 2017 foram incluídos na análise 4 estudos compostos por 971 pacientes no total com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior. Finalmente para a meta-análise de Mcyintre em 2017 pesquisas em bancos de dados eletrônicos renderam um total de 21 artigos que relataram a eficácia de fármacos psicoestimulantes, dentre eles o dimesilato de lisdexanfetamina, somando 3723 participantes (N = 1.900 tratamento; N = 1.823 placebo). Nesse estudo, a idade média dos indivíduos tratados com psicoestimulantes foi de 44,0 anos e a idade média dos indivíduos tratados com placebo foi de 43,0 anos

5.2.2 Características das intervenções

O estudo de Mcelroy 2015, durou 8 semanas, e foi um estudo prospectivo, randomizado, de grupo paralelo, duplo-cego, controlado por placebo, de dose flexível conduzido em um local. O estudo consistiu em três fases: a 1-Período de triagem pré-randomização de 4 semanas, um período de tratamento duplo-cego de 8 semanas; e um período de acompanhamento de 4 semanas. Os pacientes foram avaliados pelo menos duas vezes durante o período de triagem, semanalmente durante o período de tratamento de 8 semanas e duas vezes durante o período de acompanhamento. Todos os medicamentos do estudo estavam na forma de comprimidos idênticos (20 ou 30 mg de LDX ou placebo correspondente) fornecidos em recipientes numerados e dispensados aos pacientes de acordo com um cronograma de randomização predeterminado. O LDX foi iniciado com 20 mg / dia e aumentado em intervalos semanais em 10 mg / dia até que uma dose de 70 mg / dia fosse alcançada, ocorresse resposta ou efeitos colaterais ocorressem. A dosagem do medicamento em estudo pode ser diminuída devido aos efeitos colaterais. A dosagem mínima permitida da medicação em estudo foi de 20 mg / dia, a dosagem máxima permitida foi de 70 mg / dia. A medicação hipnótica concomitante (por exemplo, zolpidem ou temazepam) foi permitida conforme a necessidade para o tratamento da insônia. Os participantes foram randomizados para receber LDX ou placebo em uma proporção de 1: 1 de acordo com a codificação gerada por computador. A randomização foi balanceada pelo uso de blocos permutados. A ocultação da alocação foi alcançada fazendo com que a farmácia da pesquisa realizasse a randomização, embalar o medicamento do estudo e manter a integridade das informações cegas durante todo o estudo.

No trabalho de Richards et al., 2016 os dois braços foram estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cego, grupo paralelo, controlados por placebo, dose flexível. Com exceção das diferenças em alguns dos desfechos secundários, os estudos foram concebidos de forma idêntica e consistiram em 4 fases (Figura 1): um período de triagem de 1-4 semanas, uma fase de introdução do antidepressivo de 8 semanas (para conferir a resposta inadequada à monoterapia com antidepressivo), uma fase de tratamento duplo-

cego de 8 semanas (3 semanas de otimização da dose seguidas por 5 semanas de manutenção da dose) e um período de acompanhamento de 7 a 9 dias. Após a triagem, os participantes elegíveis entraram na fase de introdução ao antidepressivo sem ocultação de 8 semanas, que avaliou prospectivamente a resposta à monoterapia com antidepressivo e os participantes cegos até o momento da randomização. Durante a fase de introdução do antidepressivo, os participantes foram designados pelos investigadores a 1 de 4 medicamentos antidepressivos comercialmente disponíveis: um SSRI (oxalato de escitalopram [10 ou 20 mg] ou cloridrato de sertralina [50-200 mg]) ou um SNRI (cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada [37.5-375 mg] ou cloridrato de duloxetina [30-120 mg]). A atribuição de antidepressivos não foi cega para os investigadores e participantes e foi baseada em fatores clínicos, incluindo o uso prévio de antidepressivos, resposta e tolerabilidade. Cada investigador individual foi solicitado a distribuir tratamentos antidepressivos igualmente em seu local, tentando não atribuir qualquer 1 antidepressivo a 40% dos participantes. Os investigadores administraram a distribuição de antidepressivos no local e o patrocinador do estudo forneceu uma revisão interna contínua da distribuição geral. Nenhuma ação do patrocinador foi tomada para garantir que a distribuição de antidepressivos declarada pelo protocolo fosse alcançada. A dose inicial do antidepressivo foi administrada após a consulta inicial (semana 0), com o tratamento titulado para a dose máxima tolerada aprovada na semana 4; ajustes de dose não foram permitidos após a semana 4. Aumentos semanais de dose foram feitos pelo investigador de acordo com as diretrizes do rótulo do produto. A dosagem do LDX e a dosagem do antidepressivo variaram com base na disponibilidade comercial e no país e foram administradas de acordo com as diretrizes locais. Todos os participantes também receberam placebo compatível com LDX durante esta fase. Após a fase de introdução, os participantes que exibiram uma resposta inadequada à monoterapia com antidepressivos entraram na fase de tratamento duplo-cego e foram randomizados (1:1) para LDX ou placebo. Os critérios de randomização incluíram uma pontuação total MADRS na linha de base de aumento (semana 8), tendo uma redução de pontuação total de MADRS de 50% da linha de base de introdução à linha de base de aumento, exibindo melhora nos sintomas depressivos da linha de base de introdução de

antidepressivo à linha de base de aumento medida pelo escore total de MADRS, e sem alterações desde a linha de base de introdução no exame físico, laboratórios clínicos, eletrocardiogramas (ECGs) ou sinais vitais que impedem o tratamento com LDX. Os participantes cujos sintomas depressivos melhoraram, mas que não atenderam aos critérios de randomização não foram randomizados (participantes não randomizados); esses participantes continuaram em um cronograma (visita 10 [semana 10], 12 [semana 12] e 14 [semana 16]) e recebeu placebo simples-cego. Os participantes cujos sintomas depressivos não melhoraram ou pioraram (com base na pontuação total de MADRS) em seu antidepressivo designado foram. Um sistema de resposta de voz / web interativo foi usado para gerar um número de randomização, estratificado por sexo e tipo de antidepressivo (SSRI vs SNRI), na linha de base da terapia adjuvante. A fase de tratamento duplo-cego consistiu em 3 semanas de otimização da dose (semanas 8-11) seguido por 5 semanas de manutenção da dose (semanas 11-16). O medicamento do estudo foi tomado todas as manhãs (7h00 [72 h]); os esquemas de tratamento com antidepressivos foram mantidos desde a fase de introdução. Para manter o cegamento, as cápsulas de LDX foram super-encapsuladas e pareciam idênticas ao placebo. Durante a otimização da dose, o tratamento foi iniciado com 30 mg de LDX (ou placebo).

Durante as semanas 9 e 10, a dosagem de LDX pode ser mantida, aumentada para 50 ou 70 mg ou reduzida para 20 mg. A dosagem poderia ser reduzida uma vez por um nível de dose única a qualquer momento durante a otimização da dose. Uma vez reduzida, a dosagem foi mantida. Durante a manutenção da dose, a dose administrada na semana 11 foi mantida até a semana 16, a menos que houvesse uma preocupação de segurança emergente, caso em que uma redução de dose única foi permitida. Uma avaliação dos sinais vitais deveria ser realizada no momento desta redução da dose. Todos os participantes retornaram para uma visita de acompanhamento de segurança aproximadamente 7 a 9 dias após a última dose do medicamento do estudo.

Na meta-análise de Giacobbe et al. (2017), uma busca sistemática da literatura foi conduzida nos bancos de dados Pubmed, PsycINFO, Web of

Science e Cochrane Library para estudos que investigam a eficácia da terapia de aumento com lisdexanfetamina no tratamento da depressão. Para a identificação ideal de estudos relevantes, a estratégia de busca usou uma combinação das seguintes palavras e frases: (lisdexanfetamine OR Vyvanse) AND (depression OR major depression). Essa estratégia foi utilizada para pesquisar todas as bases de dados mencionadas. Não houve restrições de data aplicadas à pesquisa. Referências de estudos individuais e artigos de revisão também foram examinadas. Também foram pesquisados por ensaios clínicos não publicados em sites de registro de ensaios clínicos. Um ensaio potencialmente elegível foi identificado e os investigadores foram contatados, mas nenhuma resposta foi retornada.

No estudo de Richards et al. (2017), adultos elegíveis (18-65 anos) foram designados para monoterapia com antidepressivo (escitalopram ou venlafaxina de liberação prolongada) mais lisdexanfetamina dimesilato correspondente ao placebo durante uma fase de introdução simples-cega de oito semanas. Os participantes que atenderam aos critérios de randomização foram randomizados (1: 1: 1: 1: 1) para oito semanas de dimesilato de lisdexanfetamina (10, 30, 50 ou 70 mg) ou placebo enquanto mantinham a terapia antidepressiva. Foram avaliadas dose-respostas para alterações da linha de base causadas pela terapia adjuvante com LDX até a semana 16 /término, para pontuação total da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (ponto final de eficácia primário) e sinais vitais (pressão arterial sistólica e diastólica e pulso) usando procedimentos de comparações múltiplas com modelagem

No trabalho de McIntyre 2017, uma meta-análise foi conduzida de acordo com as diretrizes de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta Análises (PRISMA) de 2009. O banco de dados PubMed / Medline foi pesquisado desde o início até 16 de janeiro de 2016. A string de pesquisa, “major depressive” ou “major depression” ou “bipolar depression” foi cruzada com “armodafinil”, “anfetamine”, “dextroanfetamine”, “lisdexanfetamine”, “metilphenidate” ou “modafinil”. A pesquisa foi limitada a ensaios clínicos randomizados em populações humanas e artigos escritos no

idioma inglês. Listas de referência de artigos identificados foram pesquisados manualmente para estudos adicionais relevantes.

5.2.3 Desfecho

O estudo de Mcelroy 2015, na análise de eficácia primária foi mostrado que ambos os grupos melhoraram de forma semelhante no MADRS. Em contraste, os pacientes que receberam LDX mostraram uma taxa de redução significativamente maior do que os pacientes que receberam placebo na escala IDS-SR e ESS. Esses pacientes tratados com LDX também tiveram reduções maiores em nível de tendência nas escalas FSS e BES. Não houve diferenças nas taxas de mudança nas pontuações no CGI-BP-Depression ou Escalas de Gravidade Geral, YMRS ou FCI. Os resultados da análise secundária das alterações da linha de base ao ponto final foram semelhantes. Não houve diferenças entre os grupos LDX e placebo nas mudanças nas pontuações no MADRS, YMRS ou FCI.

No trabalho de Richards et al., 2016, o desfecho primário foi a mudança de pontuação total de MADRS da linha de base de aumento até a semana 16. No MADRS de 10 itens, avaliado pelo médico (Montgomery e Asberg, 1979) cada item é pontuado em uma escala de 7 pontos (0-6; pontuações mais altas indicam sintomas mais graves). O MADRS foi avaliado na triagem, pelas alterações na linha de base de introdução de antidepressivo (semana 0), semana 6 e linha de base de terapia adjuvante com LDX (semana 8) para todos os participantes; e em todas as visitas de tratamento duplo-cego (semanas 8 a 16) para participantes randomizados. Embora todos os participantes tenham visitado o local do estudo para cada visita, o MADRS foi preenchido por um avaliador central via telefone que não tinha conhecimento da visita de estudo e dos critérios de entrada. O desfecho secundário principal foi a mudança de pontuação total da escala de SDS desde a linha de base de aumento até a semana 16, escala que mede o comprometimento do trabalho/escola, vida social /atividade legal e responsabilidades da vida familiar/doméstica em escalas que variam de 0 a 10 (pontuações mais altas indicam mais comprometimento; faixa de pontuação total: 0-30). O SDS foi

avaliado na linha de base de introdução de antidepressivo e linha de base de aumento de todos os participantes e em todas as visitas de tratamento duplo-cego (semanas 8 a 16 / final do estudo [EOS]) para participantes randomizados.

No estudo de Richards et al. (2017), o desfecho primário de eficácia foi a mudança na pontuação total da linha de base da escala MADRS (Montgomery e Asberg, 1979) pela terapia adjuvante com LDX na semana 16 ou término antecipado (TE), com avaliações determinadas por avaliadores centrais que eram médicos experientes e que não tinham conhecimento da visita do estudo e dos critérios de entrada. Os avaliadores centrais foram treinados na administração da escala MADRS e continuamente calibrados para manter a fidelidade das classificações. Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram a Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS), uma medida validada de deficiências funcionais no trabalho, na família e na vida social (Leon et al., 1997), e o EuroQoL 5-Dimension 5-Level Questionnaire (EQ- 5D-5L), uma medida validada de saúde geral e qualidade de vida (Shaw et al., 2005).

5.2.4 Graduação da Qualidade de Evidência

Após a aplicação do *check-list Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), já que todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos, verificou-se que todos os estudos possuem uma boa qualidade de evidência, tendo em vista que atenderam a mais de 70% dos itens estabelecidos pelo CONSORT. A qualidade dos estudos foi avaliada pelo formulário STROBE. Foram selecionados seis estudos a partir da meta de 85% de aprovação no *checklist* STROBE, os demais estudos que não atingiram este percentual (18,7 pontos) foram excluídos da análise.

Item	Madhoo 2014	McElroy 2015	Richards 2016	McIntyre 2017	Giacobe 2017 ²⁷	Richards 2017
TÍTULO E RESUMO						
1- Título e Resumo	●	●	●	●	●	●
INTRODUÇÃO						
2- Contexto/ Justificativa	●	●	●	●	●	●
3- Objetivos	●	●	●	●	●	●
MÉTODOS						
4- Desenho do estudo	●	●	●	●	●	●
5- Contexto	●	●	●	●	●	●
6- Participantes	●	●	●	●	●	●
7- Variáveis	●	●	●	●	●	●
8- Fontes de dados	●	●	●	●	●	●
9- Viés	●	●	●	●	●	●
10- Tamanho do estudo	●	●	●	●	●	●
11- Variáveis quantitativas	●	●	●	●	●	●
12- Métodos estatísticos	●	●	○	○	●	●
RESULTADOS						
13- Participantes	●	●	●	●	●	●
14- Dados descritivos	●	●	●	●	●	●
15- Desfecho	●	●	●	●	●	●
16- Resultados principais	●	●	●	●	●	●
17- Outras análises	●	●	●	●	●	●
DISCUSSÃO						
18- Resultados principais	●	●	●	●	●	●
19- Limitações	●	●	○	●	●	●
20- Interpretação	●	●	●	●	●	●
21- Generalização	●	●	○	●	●	●
OUTRAS INFORMAÇÕES						
22- Financiamento	●	●	●	●	●	●
PONTUAÇÃO	22	22	19	20,5	22	22

Legenda:

● Atendido integralmente pelo artigo.

● Atendido parcialmente pelo artigo.

○ Não ficou claro cumprimento do item pelo artigo

Após realizar a seleção, o conjunto final de registros incluídos na revisão sistemática foi composto por 6 artigos (Figura 1), todos na língua inglesa, publicados na base de dados PubMed. Sendo 2 revisões sistemáticas com metanálise, 3 estudos randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e 1 estudo preliminar randomizado controlado por placebo. Os estudos selecionados foram realizados em adultos, de ambos os sexos relatando o uso do dimesilato de lisdexanfetamina para o manejo da depressão e cuja melhora fora avaliada pela pontuação total da Escala de Avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). O período de publicação dos artigos foi entre 2014 e 2017.

5.2.5 Efeitos das Intervenções

5.2.5.1 Eficácia

O estudo de Madhoo et al. (2014), foi um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, intitulado *Lisdexamfetamine Dimesylate Augmentation in Adults With Persistent Executive Dysfunction After Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder*. A diferença média de tratamento (IC 95%) para a pontuação total de MADRS também favoreceu significativamente o LDX (-1,9 (-3,7, 0,0); P = 0,0465). As taxas de TEAE foram 73,6% com placebo e 78,9% com LDX; as taxas TEAE graves eram 4,2 e 2,8%. Neste ensaio, o aumento do LDX melhorou significativamente os executivos disfunção e sintomas depressivos em participantes com TDM leve. A segurança perfil de LDX foi consistente com estudos anteriores em adultos com transtorno de déficit de atenção / hiperatividade

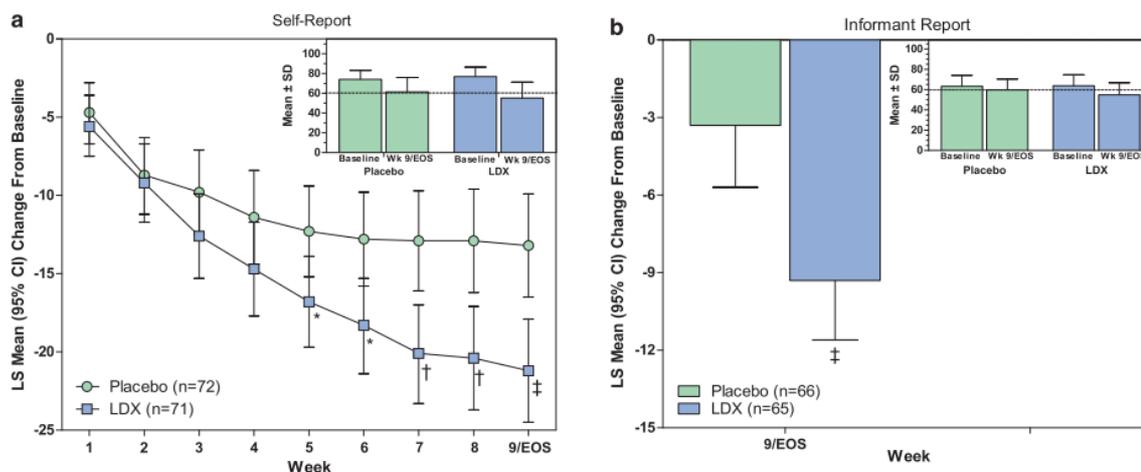


Gráfico de Madhoo et al. (2014) mostrando as diferenças entre as alterações provocadas por LDX e placebo na linha de base do LS ao longo de 9 semanas.

No estudo de McElroy et al. (2015), intitulado *Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression*, que foi um ensaio preliminar randomizado controlado por placebo, Dentro da análise longitudinal primária, LDX e placebo produziram taxas semelhantes de melhora nos sintomas depressivos (- 3,1(- 11,0, 4,7) P = 0,42) conforme avaliado pela Escala de

depressão Montgomery-Asberg. No entanto, o LDX foi associado a um efeito estatisticamente significativo maior taxa de melhora nos sintomas depressivos autorrelatados, na sonolência diurna e com maiores reduções nos níveis de jejum de baixa densidade lipoproteína e colesterol total. Na análise secundária da linha de base ao endpoint, LDX foi associado a melhorias estatisticamente significativas em medidas autorrelatadas de depressão, sonolência diurna, fadiga e compulsão alimentar comer, bem como com melhorias nos níveis de jejum de triglicérides e lipoproteína de baixa densidade e colesterol total. LDX foi bem tolerado e não foi associado a quaisquer eventos adversos graves, mas houve um caso de suspeita de uso indevido.

No estudo de Richards et al. (2016), intitulado *Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy*, que foi resultado de 2 braços de estudos fase 3, multicêntrico, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, as diferenças de tratamento (LDX-placebo), avaliadas pela média dos mínimos quadrados (IC 95%) para alterações na pontuação total de MADRS, da linha de base da administração do Dimesilato de lisdexanfetamina até a semana 16 não foram estatisticamente significativos no estudo 1 (0,1 [-1,7, 2,0], P = 0,883) ou estudo 2 (-0,5 [-2,3, 1,3], P = 0,883) ou estudo 2 (-0,5 [-2,3, 1,3], P = 0,583).

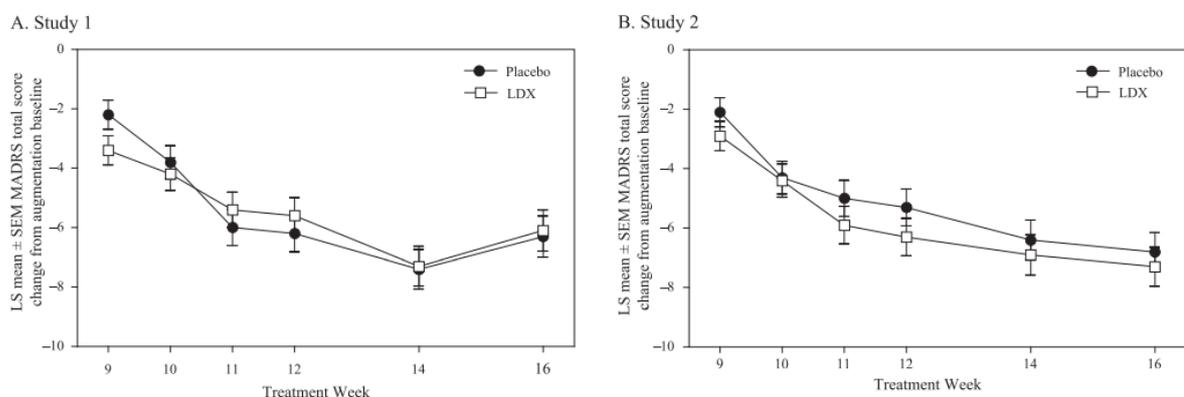
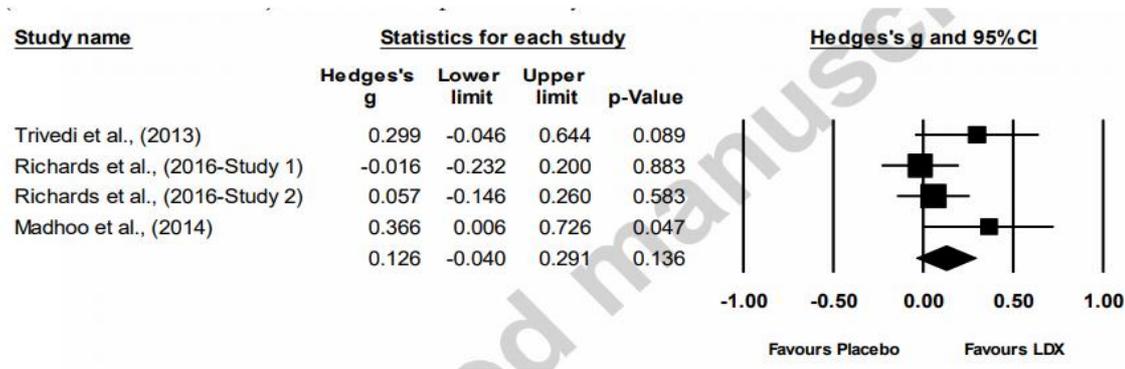
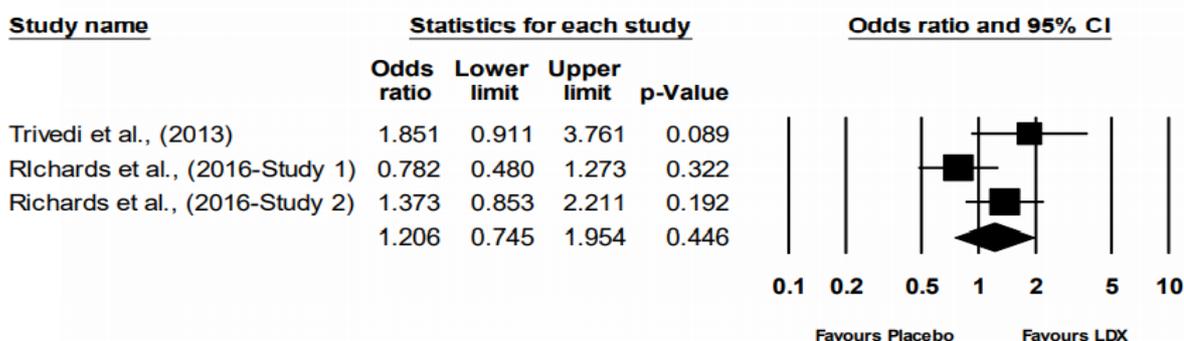


Gráfico de Richards et al. (2016) mostrando as alterações na pontuação total de MADRS durante o tratamento duplo-cego de 16 semanas para os braços de estudos 1 e 2.

No estudo de Giacobbe et al. (2017), intitulado *Efficacy and Tolerability of Lisdexamfetamine as an Antidepressant Augmentation Strategy*, que foi uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, O LDX não demonstrou superioridade em eficácia em relação ao placebo, conforme indicado por uma pontuação g de Hedges de 0,126 (IC de 95% -0,040-0,291; $p = 0,136$) para alteração média na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg. As razões de probabilidade de 1,206 (IC 95% 0,745-1,954; $p = 0,446$) e 1,244 (IC 95% 0,959-1,614; $p = 0,1$) foram encontrados para taxas de remissão e resposta respectivamente.

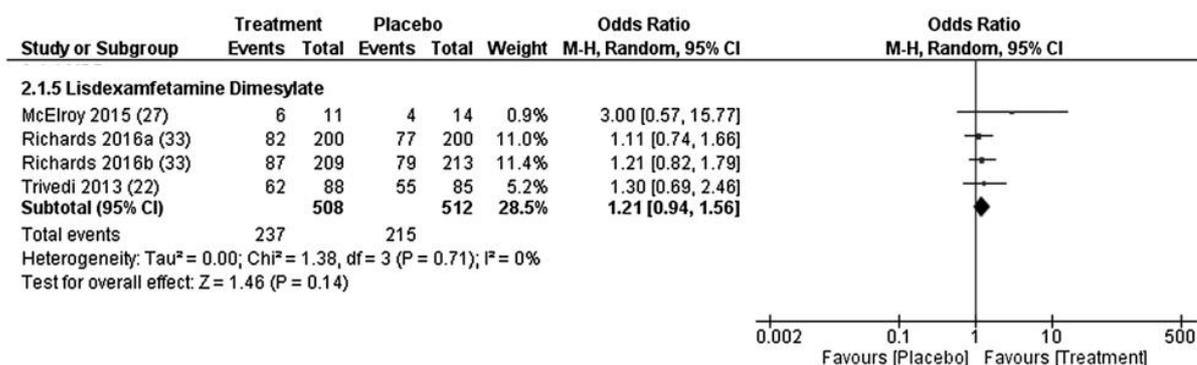


Forest plot de Giacobbe et al. (2017) mostrando os tamanhos de efeito padronizados (Hedges 'g) de lisdexanfetamina em comparação com o controle de placebo sobre a variação na pontuação MADRS.



Forest plot de Giacobbe et al. (2017) mostrando as razões de probabilidade de lisdexanfetamina em comparação com placebo para alcançar estado de remissão.

Já no trabalho McIntyre et al. (2017), intitulado *The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes*, que foi uma revisão sistemática e meta-análise, afirma-se que os psicoestimulantes foram associados com significância estatística melhora nos sintomas depressivos no transtorno depressivo maior (OR 1,41; IC de 95%,1,13-1,78; P = 0,003) e transtorno bipolar (OR, 1,42; CI 95%, 1,13-1,78; P = 0,003). Com o dimesilato de lisdexanfetamina apresentando (OR, 1,21; IC 95%, 0,94-1,56; P = ns);



Forest plot de McIntyre et al. (2017) mostrando a eficácia estatística maior do LDX em relação ao placebo.

E por fim no trabalho de Richards 2017 et al. (2017), intitulado *The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes*, que foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose, nenhuma resposta à dose significativa foi observada para qualquer curva de resposta à dose candidata (todos $p > 0,10$) Para a alteração da pontuação total da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg, Na população avaliável de dose-resposta, as diferenças de tratamento da média dos mínimos quadrados (intervalo de confiança de 90%) versus placebo para a mudança na pontuação total da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg na semana 16 foram -1,4 (-3,9, 1,2), 0,1 (-2,5, 2,7), -0,7 (-3,4, 2,0) e -0,9 (-3,5, 1,6) com 10, 30, 50 e 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, respectivamente.

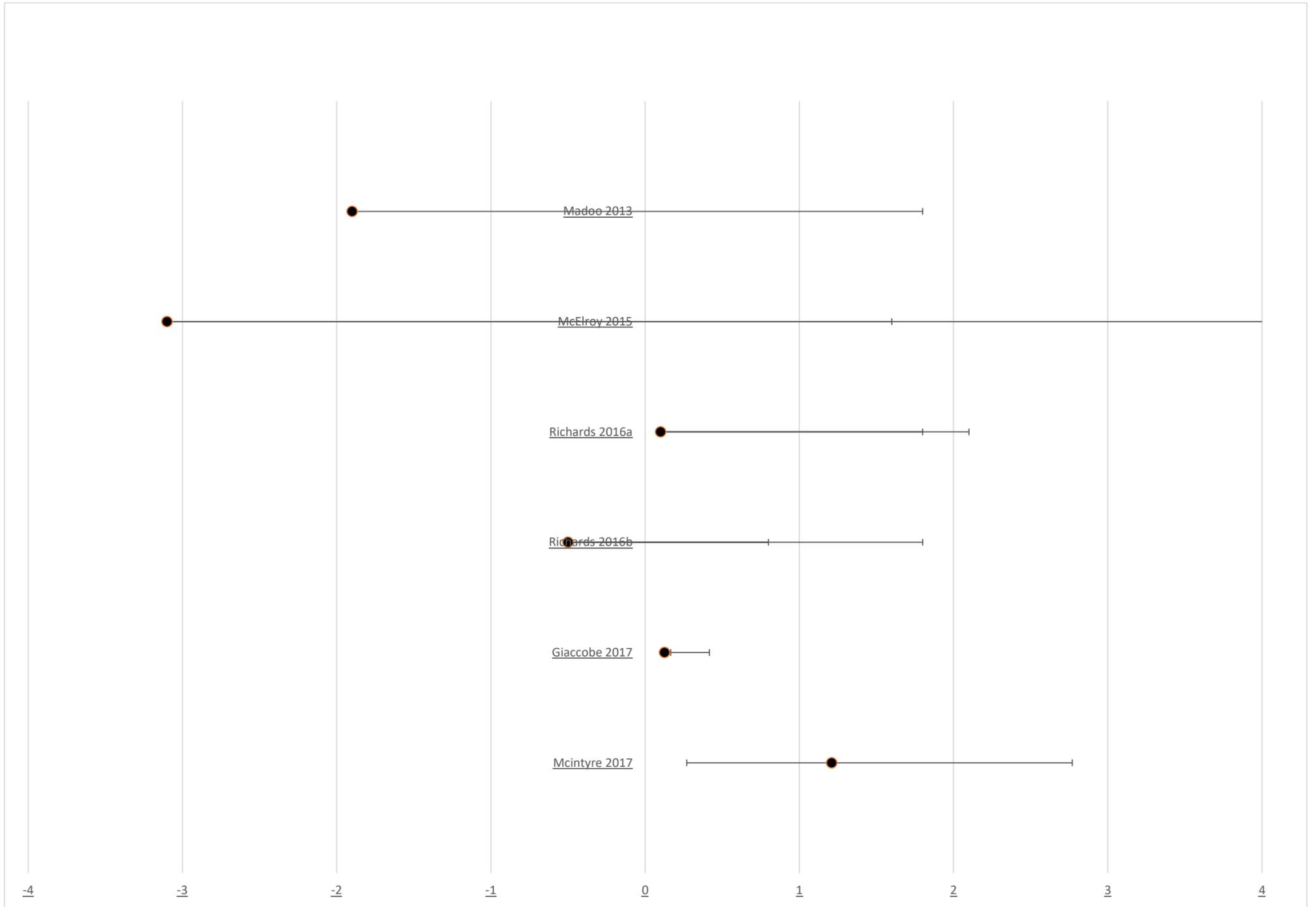
	Placebo	LDX			
		10 mg	30 mg	50 mg	70 mg
Dose-response evaluable set					
Augmentation baseline					
<i>n</i>	72	71	69	66	71
Mean±SD MADRS total score	25.3±5.14	25.2±5.13	26.1±5.19	25.2±4.81	25.9±5.40
Week 16					
<i>n</i>	67	68	65	51	63
Mean±SD MADRS total score	20.0±10.62	18.7±10.02	20.5±10.31	19.6±9.88	19.5±8.28
LS mean (90% CI) change from augmentation baseline	-5.4 (-7.2, -3.5)	-6.7 (-8.6, -4.9)	-5.3 (-7.1, -3.4)	-6.1 (-8.1, -4.1)	-6.3 (-8.2, -4.4)
LS mean (90% CI) treatment difference vs placebo ^a	—	-1.4 (-3.9, 1.2)	0.1 (-2.5, 2.7)	-0.7 (-3.4, 2.0)	-0.9 (-3.5, 1.6)
<i>p</i> value ^b	—	0.375	0.940	0.652	0.551
Full analysis set					
Augmentation baseline					
<i>n</i>	78	77	76	78	80
Mean±SD MADRS total score	25.4±5.03	25.2±5.08	26.3±5.27	25.5±4.92	25.9±5.32
Week 16					
<i>n</i>	71	71	69	70	72
Mean±SD MADRS total score	19.8±10.37	18.3±9.96	20.6±10.41	18.6±10.09	18.8±8.84
LS mean (90% CI) change from augmentation baseline	-5.5 (-7.2, -3.7)	-7.1 (-8.8, -5.3)	-5.3 (-7.1, -3.5)	-6.6 (-8.3, -4.8)	-6.7 (-8.4, -5.0)
LS mean (90% CI) treatment difference vs placebo ^a	—	-1.6 (-4.1, 0.9)	0.1 (-2.4, 2.6)	-1.1 (-3.6, 1.4)	-1.2 (-3.7, 1.2)
<i>p</i> value ^b	—	0.288	0.923	0.468	0.410

Resumo de Richards 2017 et al. (2017) das análises descritivas e inferenciais dos escores totais de MADRS na terapia adjuvante dose-dependente com LDX.

Quadro 1 – Resumo das diferenças médias de tratamento LDX-Placebo nos estudos analisados

Título	Autor	Ano	Resultados
Lisdexamfetamine Dimesylate Augmentation in Adults With Persistent Executive Dysfunction After Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder	Manisha Madhoo, Richard SE Keefe, Robert M Roth, Angelo Sambunaris, James Wu, Madhukar H Trivedi, Colleen S Anderson, Robert Lasser.	2014	A diferença média de tratamento (LDX-placebo) para alterações na pontuação total da Escala MADRS, avaliadas pela média dos mínimos quadrados (IC 95%), favoreceu significativamente o LDX: (-1,9 (-3,7, 0,0); P = 0,0465). Neste ensaio, a terapia adjuvante com LDX melhorou significativamente as disfunções executivas e os sintomas depressivos em participantes com TDM leve.
Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression	Susan L. McElroy, Brian E. Martens, Nicole Mori, Thomas J. Blom, Leah S. Casuto, John M. Hawkins, Paul E. Keck Jr.	2015	Dentro da análise longitudinal primária LDX e placebo produziram taxas semelhantes de melhora nos sintomas depressivos em relação a Escala MADRS, avaliadas pela média dos mínimos quadrados (IC 95%): Análise longitudinal - 2,7(-10,2, 4,7) (P = 0,47) e Análise de endpoint - 3,1(- 11,0, 4,7) (P = 0,42) Os pacientes que receberam LDX mostraram uma taxa de remissão significativamente maior do que os pacientes que receberam placebo nas escalas de avaliação IDS-SR e ESS. Também tiveram reduções maiores em nível de tendência no FSS e BES. Na análise secundária da linha de base ao endpoint, LDX foi associado a melhorias estatisticamente significativas em medidas autorrelatadas de depressão, sonolência diurna, fadiga e compulsão alimentar.
Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy	Manisha Madhoo, Richard SE Keefe, Robert M Roth, Angelo Sambunaris, James Wu, Madhukar H Trivedi, Colleen S Anderson, Robert Lasser.	2016	A diferença média de tratamento (LDX-placebo) para alterações na pontuação total da Escala MADRS, avaliadas pela média dos mínimos quadrados (IC 95%), até a semana 16 não foram estatisticamente significativos: Braço 1 do estudo: 1 (0,1 [-1,7, 2,0], P = 0,883) Braço 2 do estudo: (-0,5 [-2,3, 1,3], P = 0,583).
Efficacy and Tolerability of Lisdexamfetamine as an Antidepressant Augmentation Strategy	Peter Giacobbe, Uros Rakita, Raymond Lam, Roumen Milev, Sidney H. Kennedy, Roger S. McIntyre.	2017	A diferença média de tratamento (LDX-placebo) para alterações na pontuação total da Escala MADRS, avaliadas pela média dos mínimos quadrados (IC 95% e p = 0,136) foi de 0,126 (-0,040-0,291). Taxa de remissão: 1,206 (IC 95% 0,745-1,954; p = 0,446) Taxa de resposta: 1,244 (IC 95% 0,959-1,614; p = 0,1) O LDX não demonstrou superioridade em eficácia em relação ao placebo.
The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes	Roger S. McIntyre, Yena Lee, Aileen J. Zhou, Joshua D. Rosenblat, Evyn M. Peters, Raymond W. Lam, Sidney H. Kennedy, Carola Rong, Jeanette M. Jerrel.	2017	A diferença média de tratamento (LDX-placebo) para alterações na pontuação total da Escala MADRS avaliadas pela média dos mínimos quadrados (IC 95% e p = ns) foi de 1,21 (0,94-1,56). Os psicoestimulantes, dentre eles o LDX, foram associados com significância estatística na melhora nos sintomas depressivos no transtorno depressivo maior.
A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of lisdexamfetamine dimesylate augmentation for major depressive disorder in adults with inadequate response to antidepressant therapy	Cynthia Richards, Dan V Iosifescu, Rajnish Mago, Elias Sarkis, James Reynolds, Brooke Geibel, Matthew Dauphin.	2017	A diferença média de tratamento (LDX-placebo) para alterações na pontuação total da Escala MADRS avaliadas pela média dos mínimos quadrados (IC 90% e p > 0,10) na semana 16 foram: DOSE DIFERENÇA MÉDIA 10 mg -1,4 (-3,9, 1,2) 30mg 0,1 (-2,5, 2,7) 50 mg -0,7 (-3,4, 2,0) 70 mg -0,9 (-3,5, 1,6) Para mudança de pontuação total da Escala MADRS, nenhuma resposta de dose significativa foi observada para qualquer curva de resposta de dose candidata (todas p > 0,10).

Gráfico 1 – Forest Plot mostrando a eficácia estatística da terapia adjuvante com LDX



5.2.5.2 Tolerabilidade e eventos adversos emergente de tratamento (TEAEs)

Dos trabalhos analisados, apenas os de Madhoo et al. 2014, Mcleroy et al. (2015) e de Richards et al. (2017) versavam sobre a tolerabilidade e eventos adversos emergentes do tratamento com o dimesilato de lisdexanfetamina.

Segundo Madhoo et al. 2014, as taxas de TEAE foram 73,6% com placebo e 78,9% com LDX. Cinco TEAEs graves ocorreram durante o tratamento duplo-cego (placebo, n=3 (gastroenterite viral, Salmonelose, rabdomiólise); LDX, n=2 (perda de consciência, ideação suicida)). Outro EA grave ocorreu durante o tratamento simples-cego com placebo (doença inflamatória pélvica). Com exceção da perda de consciência com LDX, nenhum dos TEAEs graves foi considerado pelos investigadores como relacionado ao tratamento. As interrupções devido a EAs ocorreram em um participante do placebo (1,4%; dor de cabeça) e quatro participantes do LDX (5,6%; erupção cutânea moderada no braço esquerdo, agravamento da depressão, perda de consciência e ideação suicida). Os TEAS relatados com mais frequência foram dor de cabeça e boca seca com placebo e diminuição do apetite, dor de cabeça, boca seca, insônia e irritabilidade com LDX.

No estudo de Mcleroy et al. (2015) os eventos adversos mais comuns associados ao LDX foram dor de cabeça, insônia, boca seca, sensação de nervosismo e tremor. Boca seca e sensação de nervosismo foram estatisticamente significativamente mais comuns entre os pacientes que receberam LDX do que entre aqueles que receberam placebo. Apenas um paciente interrompeu o tratamento com o medicamento do estudo (placebo) devido a um evento adverso (exacerbação da enxaqueca). Nenhum paciente que recebeu LDX experimentou um evento adverso sério.

No último estudo de Richards et al. (2017) a maioria dos TEAEs em cada grupo de tratamento foi de gravidade leve ou moderada. Os TEAEs relatados com mais frequência com LDX (relatados por 5% dos participantes e com o dobro da taxa de placebo para qualquer dose de LDX) foram: Insônia, boca seca, apetite diminuído, náuseas, nasofaringite, infecção do trato

respiratório superior, bruxismo, gripe, tontura, hiperidrose, fadiga e aumento na pressão arterial.

A frequência de TEAEs graves foi maior com 70 mg de LDX do que todas as outras doses de LDX. Não houve resposta à dose aparente observada para qualquer TEAE grave específico. TEAEs graves relatados por 2 participantes foram insônia, ansiedade, letargia e nefrolitíase. TEAEs que levaram à descontinuação em cinco participantes randomizados para LDX (vômito, n = 1 com 30 mg de LDX; aumento da pressão arterial, n = 1 cada com 50 e 70 mg de LDX; ideação suicida e taquifrenia (ou seja, pensamentos acelerados), n = 1 cada com 70 mg).

Não houve mortes durante os estudos. Foi relatado um EA grave emergente do tratamento. Um caso de colicistite foi relatado por um participante do grupo de LDX 70 mg. TEAEs de interesse especial (definidos como agressão e comportamento violento; psicose / mania; ideação e comportamento suicida; e EAs relacionados ao peso, medidas laboratoriais ou sinais vitais) foram relatados por sete participantes randomizados para placebo e 77 randomizado para LDX.

TEAEs de especial interesse mostraram uma relação dose-resposta para LDX, com a frequência sendo menor com 10 mg de LDX (15 (19,5%)) e 30 mg de LDX (13 (17,1%)) do que com 50 mg de LDX (19 (24,4%)) e 70 mg de LDX (30 (37,5%)). Não houve casos de psicose / mania. Houve uma ideação suicida (não letal) em um participante do sexo masculino e um caso de evento de agressão em uma participante do sexo feminino; ambos os participantes foram randomizados para 70 mg de LDX.

O perfil TEAE geral de LDX no último estudo foi consistente com estudos publicados anteriormente de aumento de LDX para MDD (Madhoo et al., 2014; Richards et al., 2016; Trivedi et al., 2013). Como nesses estudos anteriores, os TEAEs relatados com mais frequência com LDX incluíram insônia, boca seca, dor de cabeça, diminuição do apetite e nasofaringite (Madhoo et al., 2014; Trivedi et al., 2013). Não houve alterações médias clinicamente importantes nos parâmetros laboratoriais clínicos (Richards et al., 2016; Trivedi et al., 2013)

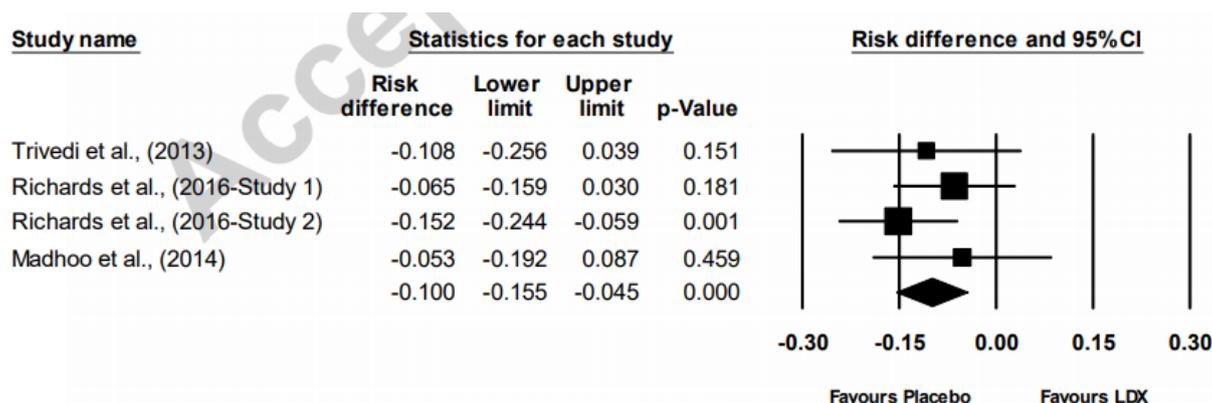
ou ECG (Madhoo et al., 2014; Trivedi et al., 2013) relatados em estudos publicados anteriormente.

Quadro 3 - Principais efeitos adversos por estudo.

Autor	Ano	TEAEs
Madhoo et al.	2014	Diminuição do apetite, dor de cabeça, boca seca, insônia, ideação suicida e irritabilidade
Mcleroy et al.	2015	Exacerbação da enxaqueca, dor de cabeça, insônia, boca seca, sensação de nervosismo e tremor
Richards et al.	2017	Insônia, boca seca, apetite diminuído, náuseas, nasofaringite, bruxismo, hiperidrose, tontura, aumento na pressão arterial, ideação suicida e taquifrenia

	Study 1		Study 2	
	Placebo (n=201)	LDX (n=201)	Placebo (n=213)	LDX (n=211)
Any TEAE, n (%)	118 (58.7)	131 (65.2)	108 (50.7)	139 (65.9)
Serious TEAEs	5 (2.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Severe TEAEs ^a	6 (3.0)	4 (2.0)	3 (1.4)	7 (3.3)
Treatment-related TEAEs	56 (27.9)	75 (37.3)	43 (20.2)	85 (40.3)
TEAEs leading to discontinuation ^b	7 (3.5)	8 (4.0)	1 (0.5)	2 (0.9)
TEAEs reported by $\geq 5\%$ of participants in either treatment group				
Insomnia	15 (7.5)	19 (9.5)	16 (7.5)	25 (11.8)
Dry mouth	6 (3.0)	19 (9.5)	6 (2.8)	25 (11.8)
Decreased appetite	8 (4.0)	15 (7.5)	19 (8.9)	14 (6.6)
Headache	21 (10.4)	13 (6.5)	5 (2.3)	13 (6.2)
Nausea	10 (5.0)	13 (6.5)	7 (3.3)	11 (5.2)
Nasopharyngitis	4 (2.0)	11 (5.5)	1 (0.5)	11 (5.2)
Dizziness	10 (5.0)	9 (4.5)		
Changes (mean \pm SD) from augmentation baseline at week 16/EOS				
Diastolic blood pressure, mmHg ^c	-0.4 \pm 7.69	1.5 \pm 8.60	0.1 \pm 6.55	2.6 \pm 7.17
Systolic blood pressure, mmHg ^c	-0.4 \pm 10.04	1.2 \pm 9.70	0.3 \pm 8.39	2.6 \pm 9.79
Pulse, bpm ^c	0.7 \pm 9.75	5.9 \pm 10.64	0.5 \pm 8.31	5.2 \pm 10.34
ECG heart rate, bpm ^d	0.3 \pm 8.84	6.1 \pm 10.29	0.5 \pm 8.01	5.2 \pm 10.67
ECG QT duration, ms ^d	-1.8 \pm 21.67	-11.4 \pm 23.57	-1.6 \pm 19.80	-10.7 \pm 25.23
ECG QTcF, ms ^d	-0.8 \pm 11.30	-0.8 \pm 12.80	0.0 \pm 12.27	-1.7 \pm 13.03
Weight, kg ^e	0.3 \pm 1.90	-1.0 \pm 2.16	0.2 \pm 1.64	-1.0 \pm 2.21
BMI, kg/m ^{2h}	0.1 \pm 0.67	-0.4 \pm 0.77	0.1 \pm 0.58	-0.3 \pm 0.77
Potentially clinically important vital signs at 2 consecutive visits (of which 1 was the last visit) ^f				
Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg ^g	2 (1.0)	0	0	3 (1.4)
Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg ^g	2 (1.0)	0	0	5 (2.4)
Pulse ≥ 100 bpm ^h	0	0	0	3 (1.4)

Resumo de Giacobbe et al. (2017) sobre segurança e tolerabilidade durante o tratamento.



Forest plot de Giacobbe et al. (2017) mostrando a diferença de risco entre a lisdexanfetamina e placebo para um evento adverso emergente do tratamento.

7. DISCUSSÃO

Os resultados sugerem que a terapia adjuvante com dimesilato de lisdexanfetamina pode atenuar a gravidade geral dos sintomas depressivos em adultos com transtornos depressivos refratários aos tratamentos convencionais, sobretudo em domínios específicos como autoestima, psicomotricidade, cognição e controle das emoções. Muitos casos de depressão refratária respondem bem quando um psicoestimulante é adicionado como adjuvante. Considerada a idiosincrasia de cada paciente, adicionar um psicoestimulante ao antidepressivo de base pode ser uma estratégia terapêutica interessante a esse perfil específico de pacientes com fadiga residual, sintomas cognitivos e disfunção executiva.

Dos seis estudos, três evidenciaram que o LDX, quando usado como terapia adjuvante do antidepressivo, produziu um pequeno efeito na melhora dos sintomas depressivos em pacientes com TDM, mas o LDX não foi estatisticamente superior ao placebo. Apesar desses achados, há uma base empírica e neurofarmacológica para uma hipótese viável e testável de que talvez os psicoestimulantes possam oferecer benefícios clinicamente relevantes em alguns domínios da psicopatologia encontrados no TDM e nos transtornos depressivos refratários a tratamentos convencionais.

De uma perspectiva neurobiológica, a fadiga e as queixas cognitivas podem estar associadas à hipoatividade nas projeções dos sistemas de norepinefrina, dopamina e acetilcolina para o córtex (Stahl et al. 2003). O LDX atua inibindo a recaptação de dopamina e norepinefrina, além de agir diretamente na liberação de dopamina pré-sináptica (Seeman & Madras, 1998; Solanto, 1998). Portanto, é possível que efeitos clínicos superiores fossem observados com o LDX adicionado se seu uso fosse restrito tais pacientes. O perfil farmacodinâmico dos psicoestimulantes fornece uma base lógica para o estudo da mitigação de distúrbios cognitivo-emocionais e neurovegetativos em indivíduos com transtornos depressivos.

Segundo Madhoo et al. (2014), a terapia adjuvante com LDX na monoterapia com SSRI melhorou significativamente a função executiva (capacidade de exercer atividades laborais) autorrelatada e relatada por informantes e reduziu

os sintomas depressivos em participantes com remissão parcial ou total de TDM. Segundo McElroy et al. 2015 o LDX foi superior ao placebo na redução de medidas autorreferidas de sintomatologia depressiva, sonolência diurna excessiva, fadiga e compulsão alimentar. Corroborando com os achados de McIntyre et al. (2017), nos quais o LDX foi associado com significância estatística de melhora nos sintomas depressivos no transtorno depressivo maior e transtorno bipolar. Entretanto em três estudos (Richards 2016 et al., Richards 2017 et al., Giacobbe 2017 et al.) o LDX adjuvante não se demonstrou superior ao placebo na melhora dos sintomas depressivos avaliados segundo a escala MADRS.

As potenciais limitações desses dados relacionadas a heterogeneidade amostral, duração dos ensaios, desafio do cegamento bem-sucedido em estudos clínicos devido aos efeitos imediatos dos estimulantes, efeito placebo e sobretudo ao uso da escala MADRS como o instrumento primário de avaliação de eficácia devem ser consideradas. Em relação a Escala MADRS, trata-se de uma escala de gravidade da depressão avaliada por um médico com dez itens, que inclui apenas dois itens relacionados à energia e à concentração. Entretanto, os benefícios notados com a terapia adjuvante com LDX são justamente relacionados à melhora de sintomas específicos como desânimo, baixa autoestima, letargia, anedonia e disfunção executiva e cognitiva. A melhora nesses domínios não seria bem evidenciada com a utilização apenas do escore total da escala MADRS. É possível que o MADRS seja relativamente insensível aos tipos de alterações sintomáticas observadas com o LDX.

Estudos futuros são necessários para avaliar a eficácia da terapia adjuvante com LDX aos antidepressivos nos transtornos depressivos refratários e no TDM. Além disso, é possível que o uso de uma escala de autorrelato, como o Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva-Autorrelato de 16 itens, proporcione benefícios além do MADRS ao avaliar a própria percepção do indivíduo sobre mudanças na sintomatologia de seu quadro depressivo. Desse modo, outros ensaios com LDX como adjuvante no tratamento dos transtornos depressivos refratários aos tratamentos convencionais parecem justificados.

A segurança e tolerabilidade gerais dos achados observados nesses estudos são consistentes com estudos publicados anteriormente de aumento de LDX para TDM com outros estudos clínicos de LDX para os quais o LDX foi aprovado para uso (Adler et al., 2008; Madhoo et al., 2014; McElroy et al., 2016; Trivedi et al., 2013; Wigal et al., 2010), sendo diminuição do apetite, dor de cabeça, boca seca, insônia, irritabilidade e nasofaringite os TEAEs mais frequentemente relatados com LDX. Não houve alterações médias clinicamente importantes nos parâmetros laboratoriais clínicos (Richards et al., 2016; Trivedi et al., 2013) ou ECG (Madhoo et al., 2014; Trivedi et al., 2013) relatados em estudos publicados anteriormente.

Boca seca, insônia e irritabilidade aparecem como resultado da inibição da recaptação noradrenérgica. Apesar de geralmente toleráveis, tais efeitos adversos precisam ser levados em consideração na escolha do LDX como terapia adjuvante a um antidepressivo de base. A diminuição do apetite está relacionada ao aumento nos níveis de dopamina e serotonina cerebrais, proporcionados pelos compostos anfetamínicos. Este efeito associado a farmacocinética de liberação prolongada, estão associados a liberação do uso do LDX para tratamento da compulsão alimentar.

Relações de dose-resposta significativas foram observadas para LDX quanto alterações nos níveis pressóricos (Pulso, PAS, PAD), com maiores aumentos geralmente sendo observados em doses mais altas de LDX. Esses achados de aumento da PAS, PAD e pulso e diminuição do peso são consistentes com estudos de aumento de LDX publicados anteriormente para TDM (Madhoo et al., 2014; Trivedi et al., 2013) e com estudos de LDX em adultos com diagnóstico de TDAH (Adler et al., 2008) ou transtorno da compulsão alimentar periódica (McElroy et al., 2015a; McElroy et al., 2015b). Tais achados chamam atenção para preocupação de segurança cardiovascular ao optar pela terapia adjuvante com LDX em pacientes hipertensos ou cardiopatas.

TEAEs de interesse especial, como taquifrenia, aumento da agressividade ou psicose/mania foram relatados em 77 pacientes no estudo de Richards et al. (2017). Neste aspecto, é importante ressaltar a cautela na prescrição do LDX como terapia adjuvante, visto que uma subpopulação dos pacientes

diagnosticados com TDM podem possuir traços psicóticos ou estarem cursando com a fase depressiva do TAB e há o risco de ciclagem/virada hipomaníaca. Nessa população é imprescindível adequar a terapia de base com estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos, para só então intervir na sintomatologia depressiva.

Apenas uma tentativa de suicídio foi relatada em um participante do grupo de tratamento com LDX de 70 mg no estudo conduzido por Richards et al. 2017. Nenhuma morte ocorreu durante os estudos. A ideação suicida aparece relatada por Madhoo et al. 2014, Richards et al. 2016 e Richards et al. 2017. Apesar de preocupante, a ideação suicida está muito mais vinculada a psicopatologia do TDM, do que como um efeito emergente da terapia adjuvante com LDX. De uma perspectiva psicofarmacológica é prevista uma queda na energia global, ao término do efeito imediato dos estimulantes convencionais relatada como "Comedown". Entretanto tal fenômeno é relatado como tolerável entre os pacientes que receberam LDX, o que é corroborado com seu mecanismo de liberação prolongada, até então o mais eficaz disponível dentre os estimulantes prescritos. Nos estudos que compõem a revisão sistemática atual, o LDX não foi associado a suicídio aumentado em comparação com o placebo.

8. CONCLUSÃO

O LDX quando usado como terapia adjuvante aos antidepressivos, produziu estatisticamente um pequeno efeito na melhora dos quadros depressivos gerais. Os estudos sugerem que o LDX é responsivo sobretudo em aspectos sintomatológicos específicos como autoestima, motivação, cognição, funções executivas (capacidade de exercer atividades laborais e acadêmicas), controle emocional. Os psicoestimulantes são insuficientemente estudados como adjuvantes em adultos com depressão. Mais estudos precisam ser conduzidos sobre a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina como uma opção terapêutica adjuvante em quadros depressivos e para determinar o subconjunto clínico ideal de sintomas depressivos responsivos terapia adjuvante com LDX.

REFERÊNCIAS

1. McIntyre RS, Lee Y, Zhou AJ, Rosenblat JD, Peters EM, Lam RW, Kennedy SH, Rong C, Jerrell JM. **The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Clin Psychopharmacol. 2017 Aug;37(4):412-418. doi: 10.1097/JCP.0000000000000723.
2. Giacobbe P, Rakita U, Lam R, Milev R, Kennedy SH, McIntyre RS. **Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine as an antidepressant augmentation strategy: A meta-analysis of randomized controlled trials.** J Affect Disord. 2018 Jan 15;226:294-300. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.041.
3. Richards C, McIntyre RS, Weisler R, Sambunaris A, Brawman-Mintzer O, Gao J, Geibel B, Dauphin M, Madhoo M. **Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: Results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies.** J Affect Disord. 2016 Dec;206:151-160. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.006.
4. Richards C, McIntyre RS, Weisler R, Sambunaris A, Brawman-Mintzer O, Gao J, Geibel B, Dauphin M, Madhoo M. **Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: Results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies.** J Affect Disord. 2016 Dec;206:151-160. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.006.
5. Sassi KLM, Rocha NP, Colpo GD, John V, Teixeira AL. **Amphetamine Use in the Elderly: A Systematic Review of the Literature.** Curr

Neuropharmacol. 2020;18(2):126-135. doi:
10.2174/1570159X17666191010093021.

6. Salagre E, Solé B, Tomioka Y, Fernandes BS, Hidalgo-Mazzei D, Garriga M, Jimenez E, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Grande I. **Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives.** Journal Affect Disord. 2017 Oct 15;221:205-221. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.034.
7. Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, Lasser R, Geibel BB, Gao J, Sambunaris A, Patkar AA. **A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram.** J Clin Psychiatry. 2013 Aug;74(8):802-9. doi: 10.4088/JCP.13m08360.
8. Morrow SA, Smerbeck A, Patrick K, Cookfair D, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. **Lisdexamfetamine dimesylate improves processing speed and memory in cognitively impaired MS patients: a phase II study.** J Neurol. 2013 Feb;260(2):489-97. doi: 10.1007/s00415-012-6663-7
9. Ermer J, Haffey MB, Richards C, Lasseter K, Roesch B, Purkayastha J, Corcoran M, Harlin B, Martin P. **An open-label investigation of the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and venlafaxine extended-release, administered alone and in combination, in healthy adults.** Clin Drug Investig. 2013 Apr;33(4):243-54. doi: 10.1007/s40261-013-0073-1.
10. Richards C, Iosifescu DV, Mago R, Sarkis E, Reynolds J, Geibel B, Dauphin A **randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of lisdexamfetamine dimesylate augmentation for**

- major depressive disorder in adults with inadequate response to antidepressant therapy.** *M. J Psychopharmacol.* 2017 Sep;31(9):1190-1203. doi: 10.1177/0269881117722998.
11. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, Woldeyohannes HO, Powell AM, Cha DS, Gallagher LA, Kennedy SH. **The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder.** *Psychopharmacol.* 2013 Sep;28(5):421-7. doi: 10.1002/hup.2325.
12. Fountoulakis KN, Balaris D, Nikolaou V, Nimatoudis. **Non-conventional pharmacological agents for the treatment of bipolar disorder: alpha systematic review of the evidence** *J. Psychiatriki.* 2016 Oct-Dec;27(4):253-263. doi: 10.22365/jpsych.2016.274.253.
13. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH, Anderson CS, Lasser R. **Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder.** *Neuropsychopharmacology.* 2014 May;39(6):1388-98. doi:10.1038/npp.2013.334.
14. D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. **The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs.** *Eur J Pharmacol.* 2000;405(1-3):365-373. doi:10.1016/S0014-2999(00)00566-5
15. Papakostas GI. **Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression.** *European Journal Neuropsychopharmacol.* 2006;16(6):391-402. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.12.002

16. Dunlop BW, Nemeroff CB. **The role of dopamine in the pathophysiology of depression.** *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(3):327-337. doi:10.1001/archpsyc.64.3.327

17. Stahl SM (March 2017). "**Amphetamine (D,L)**". **Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology (6th ed.)**. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press. pp. 45–51. ISBN 9781108228749. *Retrieved 5 August 2017.*

18. "Pharmacology". **Lisdexamfetamine**. DrugBank., *acessado em 27 de maio de 2021*

ANEXOS

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo

Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)
-------------------	-----------------	---

Continua

Rev Saúde Pública 2010;44(3):559-65

563

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Control: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

	Item	No	Recommendation
Title and abstract	1	(a)	Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b)	Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction			
Background/rationale	2		Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported

Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<i>(a) Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		<i>(b) Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
		Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<i>(a)</i> Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		<i>(b)</i> Describe any methods used to examine subgroups and interactions

(c) Explain how missing data were addressed

(d) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed

Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed

Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

(e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	53
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	

Interpretation 20 Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence

Generalisability 21 Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding 22 Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based