



CURSO DE MEDICINA

MARIA LETÍCIA PEIXOTO DOS SANTOS SILVA

**EFEITOS SISTÊMICOS ASSOCIADOS AO USO DE LISDEXANFETAMINA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR - BA
2024**

MARIA LETÍCIA PEIXOTO DOS SANTOS SILVA

**EFEITOS SISTÊMICOS ASSOCIADOS AO USO DE LISDEXANFETAMINA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa III.

Orientadora: Marília Niedermayer Fagundes

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Deus e a todas aquelas mulheres pretas e potentes que vieram antes de mim e incentivaram nossa luta constante, diária e honrosa.

Agradeço a meus pais, Lauro e Cleonice, por sempre me ensinarem o caminho digno do esforço para buscar os meus objetivos, acreditando em mim incondicionalmente. Tudo que fiz e faço é devido a vocês e por vocês, obrigada por cada ensinamento, presença e exemplo.

Às minhas irmãs, Larissa e Lucianne, que trilharam muitos caminhos antes que eu pudesse vislumbrar os meus e, dessa forma, ampliaram os horizontes que vejo em cada troca diária.

À minha madrinha, Creuza Maria, pela presença amorosa a todo o tempo. Jamais conseguirei agradecer de forma igual o zelo e compaixão durante toda a minha vida.

Às minhas amigas-irmãs da vida: Taina, Carol, Maria Eduarda, Beatris, Larissa, Yasmin, Sthefani. Cada momento com vocês é afago e fôlego para percorrer meus objetivos.

A Matheus, meu amor, pelo apoio, presença em cada fase e por me acalmar nas angústias. Esse trabalho também foi possível por sua causa, obrigada por tudo.

À profa. Dra. Mary Gomes: sua orientação nesse processo foi incomparável, serei eternamente grata. À minha orientadora, Marília Fagundes, pelo apoio nessa jornada.

Por último, mas não menos valoroso, agradeço à Maria Letícia do passado que se ajustou suas velas mesmo na incerteza dos rumos da vida, percorrer esse caminho só foi possível por esse salto de coragem. Seu maior compromisso sempre será com você mesma e isso jamais vai trazer arrependimento.

RESUMO

Introdução: A revisão sistemática busca analisar os efeitos sistêmicos associados ao uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina, uma substância aprovada para o tratamento de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e para o Transtorno de Compulsão Alimentar. É advertido que uma possível overdose da Lisdexanfetamina pode causar efeitos adversos leves, até sintomas cardiovasculares, convulsões e coma. Além daquele uso previsto em bula, vislumbra-se a utilização da substância para controle de outros transtornos, além de ser observada a administração para incremento da performance acadêmica. **Objetivo:** O estudo busca avaliar os efeitos sistêmicos associados ao uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina, considerando os efeitos adversos relatados na literatura científica e possíveis consequências em usos indicados ou off-label. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020*, realizando busca em bases de dados como PubMed, Lilacs, SciELO e Embase. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados publicados entre 2014 até maio de 2024, que observaram o uso da Lisdexanfetamina em adultos. Foram excluídos estudos observacionais e que possuíam ênfase em outros medicamentos. **Resultados:** Dos 578 estudos encontrados com a estratégia de busca proposta, apenas 4 deles atendiam aos critérios de elegibilidade. Enquanto dois deles tratavam sobre o controle do TCA, um trouxe o uso em indivíduos com esquizofrenia clinicamente estável e outro trazia os efeitos observados em indivíduos sem patologias diagnosticadas. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram cefaleia, boca seca, insônia, náusea, ansiedade e alterações gastrointestinais. A respeito do risco cardiovascular, os estudos demonstraram que o Dimesilato de Lisdexanfetamina apresenta baixo risco de eventos graves, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, quando comparado a outros medicamentos. **Conclusão:** O Dimesilato de Lisdexanfetamina demonstrou eficácia no controle do Transtorno de Compulsão Alimentar, ademais, mostrou perfil de segurança e tolerabilidade satisfatório utilizado em transtornos para qual seu uso não está previsto em bula. Apesar dos participantes apresentarem insônia e cefaleia frequentemente, esses efeitos não comprometem os benefícios do tratamento, sugerindo uma opção viável para os tratamentos.

Palavras-chave: Dimesilato de Lisdexanfetamina. Compulsão alimentar. Efeitos.

ABSTRACT

Introduction: The systematic review aims to analyze the systemic effects associated with the use of Lisdexamfetamine Dimesylate, a substance approved for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Binge Eating Disorder (BED). It is warned that a possible overdose of Lisdexamfetamine may cause mild adverse effects, as well as cardiovascular symptoms, seizures, and coma. In addition to the approved uses, the substance is also being considered for the treatment of other disorders and has been observed to be used for enhancing academic performance.

Objective: The study seeks to evaluate the systemic effects associated with the use of Lisdexamfetamine Dimesylate, considering the adverse effects reported in scientific literature and the possible consequences in both approved and off-label uses.

Methods: A systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guidelines, searching databases such as PubMed, Lilacs, SciELO, and Embase. Only randomized clinical trials published between 2014 and May 2024 that examined the use of Lisdexamfetamine in adults were included. Observational studies and those focused on other medications were excluded.

Results: Of the 578 studies found using the proposed search strategy, only 4 met the eligibility criteria. Two of these focused on BED control, one explored the use in individuals with clinically stable schizophrenia, and another addressed the effects observed in individuals without diagnosed pathologies. The most reported adverse effects were headache, dry mouth, insomnia, nausea, anxiety, and gastrointestinal changes. Regarding cardiovascular risk, the studies showed that Lisdexamfetamine Dimesylate presents a low risk of serious events, such as acute myocardial infarction and stroke, when compared to other medications. **Conclusion:** Lisdexamfetamine Dimesylate has demonstrated efficacy in controlling Binge Eating Disorder and has shown a satisfactory safety and tolerability profile when used for disorders not indicated in its label. Although participants frequently experienced insomnia and headaches, these effects did not outweigh the benefits of the treatment, suggesting it as a viable option for these treatments.

Keywords: Lisdexamfetamine Dimesylate. Binge eating. Effects.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVO DO ESTUDO	9
3 REVISÃO DE LITERATURA	10
4 METODOLOGIA	15
5 RESULTADOS	18
6 DISCUSSÃO	23
7 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O Dimesilato de Lisdexanfetamina (LDX) é um medicamento aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desde 2010, para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) no Brasil e, posteriormente, em 2018, veio a ser aprovado pelo mesmo órgão para o controle do Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA).¹

A respeito da epidemiologia desses transtornos, de acordo com a Associação Brasileira de Déficit de Atenção, o TDAH é o diagnóstico mais frequente em crianças e adolescentes, chegando a acometer até 5% desse grupo populacional.² Por sua vez, um estudo descritivo exploratório feito em uma escola municipal de Salvador, em 2015, mostrou uma incidência de 16,6% em um grupo de 265 alunos estudados³, com idades no intervalo de 10 a 17 anos. Sobre o TCA, é o transtorno alimentar com maior incidência do final da adolescência até os 20 anos, sendo a prevalência maior entre aqueles que já têm a comorbidade da obesidade.⁴

O TDAH, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)⁵, é caracterizado pelo comportamento recorrente envolvendo falta de atenção e/ou hiperatividade e impulsividade, de forma a influenciar no desenvolvimento do indivíduo. Primeiramente, a desatenção pode ser exemplificada pela dificuldade de manter o foco e organização ou falta de persistência. Por sua vez, a hiperatividade se evidencia pela atividade motora excessiva (batuques, dificuldades em ficar em um mesmo lugar, por exemplo) e inquietude, enquanto a impulsividade é descrita pela ausência de premeditação nas decisões, podendo gerar dano à pessoa, e aparece no hábito de interromper a fala alheia ou tomada de decisões de grande peso sem considerar consequências envolvidas.⁵

A definição do TCA, de acordo com DSM-5, envolve “episódios recorrentes de compulsão alimentar que devem ocorrer, em média, ao menos uma vez por semana durante três meses”, sendo que o episódio de compulsão alimentar é caracterizado tanto pela ingestão exagerada de uma quantidade de alimento, quanto pela sensação de falta de controle sobre a ingestão durante aquele episódio, podendo ter aspectos relacionados à velocidade da ingestão, sentimentos de vergonha ou sofrimento, mas sem associação a um comportamento compensatório depois do evento.⁵

Sobre o medicamento, a substância lisdexanfetamina, é um pró-fármaco de longa duração, inibidor de recaptação e liberador de adrenalina e noradrenalina (IRLDN), pertencente à classe das anfetaminas: a lisdexanfetamina libera o aminoácido l-lisina e a d-anfetamina (d-ANF), sendo esse último o composto quimicamente ativo, conhecido pelo seu potente poder estimulante do Sistema Nervoso Central. O efeito de ação ocorre pela regulação da dopamina e noradrenalina, para maior foco e redução da hiperatividade associada ao transtorno. Ademais, esse efeito regulador também influencia no comportamento associado ao Transtorno de Compulsão Alimentar, que também é caracterizado por uma disfunção envolvendo o controle da dopamina e noradrenalina.^{6,7}

De acordo com informações contidas na bula do fabricante⁸, a farmacocinética envolvida na lisdexanfetamina começa na absorção feita no intestino do indivíduo, sofrendo metabolismo de primeira passagem e com excreção majoritária pela urina. Sua meia-vida é de cerca de 10 a 12 horas em indivíduos a partir de 13 anos de idade, sendo menor em pacientes pediátricos, haja vista que sua recomendação é indicada a partir dos 6 anos. Considerando um possível cenário de superdose do medicamento, o Dimesilato de Lisdexanfetamina pode causar “inquietação, tremor, hiperreflexia, respiração acelerada, confusão, agressividade, alucinações, estado de pânico, hiperpirexia e rabdomiólise, além de efeitos cardiovasculares e sintomas gastrointestinais.” Antes de uma dose fatal, o indivíduo pode sofrer convulsões e coma.⁸

É peremptório ressaltar a importância do tratamento multidisciplinar em transtornos de desordem mental. A utilização de medicações é um pilar adjuvante do processo para a estabilização do diagnóstico, mas o paciente tem papel ativo no contexto, devendo associar com suporte terapêutico adequado junto à adesão do tratamento para que o sucesso seja obtido.

Nesse sentido, o presente estudo buscou analisar os efeitos sistêmicos associados ao uso de Dimesilato de Lisdexanfetamina, buscando elucidar a possibilidade de consequências inadvertidas para os seus usuários, em casos indicados ou no uso extra-bula, apresentando esses resultados na forma de uma revisão sistemática.

2 OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar os efeitos sistêmicos associados ao uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina em usuários, a partir da literatura científica.

3 REVISÃO DE LITERATURA
3.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

O DSM-5 traz critérios para observação e mensuração do comportamento nos pacientes suspeitos de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, seja por um padrão desatento ou hiperativo de comportamento. É orientado que haja uma persistência de, pelo menos seis meses na observação dos sintomas, devendo apresentar no mínimo seis deles para estabelecimento do diagnóstico⁵:

QUADRO 1 - Critérios diagnósticos do TDAH.

Padrão contínuo de desatenção junto ou não de hiperatividade-impulsividade, ao ponto de interferir no funcionamento e no desenvolvimento, de acordo com os itens 1 e/ou 2:

1. PADRÃO DESATENTO: No mínimo seis dos seguintes sintomas persistindo por, no menos, seis meses, em um grau inconsistente com o desenvolvimento do indivíduo e que impactam nas atividades sociais, acadêmicas e/ou profissionais:

***Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade de compreender tarefas ou instruções. A partir dos 17 anos, pelo menos cinco sintomas são necessários.**

a) Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligência ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).

b) Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).

c) Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).

d) Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).

e) Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).

f) Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).

g) Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).

h) Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).

Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (p. ex., realizar tarefas, obrigações; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados).

2. PADRÃO HIPERATIVO E IMPULSIVO: No mínimo seis dos seguintes sintomas persistindo por, no menos, seis meses, em um grau inconsistente com o desenvolvimento do indivíduo e que impactam nas atividades sociais, acadêmicas e/ou profissionais:

***Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade de compreender tarefas ou instruções. A partir dos 17 anos, pelo menos cinco sintomas são necessários.**

a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.

b. Frequentemente se levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).

c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado (Nota: Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)

d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.

e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).

f. Frequentemente fala demais.

g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).

h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar em uma fila).

i. Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.

Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Fonte: DSM-5⁵

Coimbra e Souza relatam que uma questão importante é a dificuldade de encontrar esses critérios adequadamente em crianças na idade pré-escolar, em que ainda não há uma exigência de foco por período prolongado, além da maior atividade motora inerente a esse período da vida. Nesses casos, a desatenção pode ser vista em uma resistência a sequências mais longas de brincadeira ou o abandono de atividades por fazer, enquanto a impulsividade é denotada pela ausência de discernimento nas devidas proporções para situações que podem lhe causar perigo. A dificuldade na escuta é um padrão que pode ser identificado nas duas manifestações.⁹

Outra orientação utilizada mundialmente para o diagnóstico dos transtornos é a Classificação Internacional de Doenças (CID), que teve sua última versão publicada em fevereiro de 2022: o CID-11. Contudo, esse manual traz de forma mais sucinta em seu rol a expressão dos possíveis sintomas que são apresentados no TDAH, deixando a cargo da avaliação clínica e subjetiva do profissional de saúde. Para o TDAH, essa diretriz exige um “padrão persistente, por no mínimo 6 meses, de sintomas de desatenção e/ou a combinação de sintomas de hiperatividade e de impulsividade, estando além da variação dos limites normais esperados para o desenvolvimento da idade e nível intelectual”.¹⁰

Para o CID-11, no TDAH, os sintomas variam de acordo com a idade cronológica e severidade da desordem.¹⁰ Quanto aos sintomas de desatenção, essa classificação traz que devem causar impacto severo na vida profissional, acadêmica e social do

indivíduo, trazendo formas de se apresentar como: fácil distração; dificuldade de planejamento ou a dificuldade de sustentar atenção por um longo período em atividades exigem esforço mental e não possuem recompensa; falta de atenção em detalhes; esquecimento das atividades diárias; facilidade em perder coisas. No padrão hiperativo do TDAH, por sua vez, deve-se investigar pela intensa atividade motora, manifestada como dificuldade em manter-se quieto ou sentado ou pelo desconforto em tentar prolongar esse estado; resistência em atividades que exigem silêncio; conversação em excesso; interrupções constantes nos diálogos; tendência a agir deliberadamente, sem ponderação nas consequências e riscos.¹⁰ A manifestação de sintomas predominantemente desatentos ou hiperativos ou mistos determina o padrão do transtorno.

Para o tratamento do TDAH utilizando o Dimesilato de Lisdexanfetamina, feito o diagnóstico, a utilização do medicamento está indicada para aqueles que atendem os critérios do DSM-5. Na bula para profissionais registrada junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, afirma-se a eficácia da medicação para o TDAH, comprovada por testes clínicos randomizados duplo-cego em crianças, adolescentes e adultos, que apresentaram efeitos benéficos com a exposição, mostrando diminuição e controle dos sintomas.⁸

3.2 Transtorno de Compulsão Alimentar

Para o TCA, o DSM-5 traz orientação para fechamento do diagnóstico, listando comportamentos que devem ser observados em determinada periodicidade:

QUADRO 2 - Critérios diagnósticos do TCA.

Episódios recorrentes de compulsão alimentar, caracterizados por:

1. Ingestão, em um período determinado (p. ex., dentro de cada período de duas horas), de uma quantidade de alimento definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria no mesmo período sob circunstâncias semelhantes.

2. Sensação de falta de controle sobre a ingestão durante o episódio (p. ex., sentimento de não conseguir parar de comer ou controlar o que e o quanto se está ingerindo).

B. Os episódios de compulsão alimentar estão associados a três (ou mais) dos seguintes aspectos:

1. Comer mais rapidamente do que o normal.

2. Comer até se sentir desconfortavelmente cheio.

3. Comer grandes quantidades de alimento na ausência da sensação física de fome.

4. Comer sozinho por vergonha do quanto se está comendo.

5. Sentir-se desgostoso de si mesmo, deprimido ou muito culpado em seguida.

C. Sofrimento marcante em virtude da compulsão alimentar.

D. Os episódios de compulsão alimentar ocorrem, em média, ao menos uma vez por semana durante três meses.

E. A compulsão alimentar não está associada ao uso recorrente de comportamento compensatório inapropriado como na bulimia nervosa e não ocorre exclusivamente durante o curso de bulimia nervosa ou anorexia nervosa.

Fonte: DSM-5⁵

Quanto à determinação do CID-11 para o Transtorno de Compulsão Alimentar, ele traz a caracterização de episódios de ingestão excessiva de alimentos de forma frequente e recorrente (uma vez ou mais por semana em um período de 3 meses), associados com emoções negativas como culpa e nojo e sem o acompanhamento de manobras de compensação, como laxantes, supositórios e sessões longas de exercício (comportamento que pode surgir na bulimia nervosa).¹¹

A utilização do Dimesilato de Lisdexanfetamina atua na otimização do tratamento demonstrada em ensaios randomizados com aqueles que foram diagnosticados seguindo os critérios do DSM-5 impactando na redução dos episódios compulsivos ao longo dos estudos.⁸

3.3 Repercussões sistêmicas associadas ao uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina.

Preliminarmente, é notório que todo medicamento possui risco de desenvolvimento dos efeitos adversos, ou seja, desdobramentos inerentes ao efeito do medicamento na sua dose adequada. No caso do Dimesilato de Lisdexanfetamina, aqueles descritos em bula com maior ocorrência são: diminuição do apetite, insônia, agitação, ansiedade, diminuição da libido, labilidade emocional, hiperatividade psicomotora, bruxismo, agressão, cefaleia, tontura, inquietação, tremores, sonolência, taquicardia, palpitação, dispneia, boca seca, diarreia, constipação, dor epigástrica, náusea, vômito, hiperidrose, erupção cutânea, dor no peito, irritabilidade, fadiga, pirexia, aumento da pressão arterial, redução de peso e disfunção erétil.¹ A partir dessa ciência, buscou-se investigar de forma mais detalhada possíveis usos extra-bula, as consequências do uso inadvertido, além dos desdobramentos da prescrição a longo prazo, tendo em vista a necessidade do controle do TDAH e TCA para qualidade de vida do paciente.

Quanto às contraindicações, causadas por condições não intrínsecas ao medicamento e que podem alterar seu efeito, o Dimesilato de Lisdexanfetamina

possui ressalvas para casos de:⁶ “Arterioesclerose avançada; Doença cardiovascular sintomática; Hipertensão moderada a grave; Hipertireoidismo; Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiosincrasia a amins simpatomiméticas; Glaucoma; Estados de agitação; Pacientes com histórico de abuso de drogas; Durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas)”⁸, muito se deve ao efeito estimulante da medicação, que também deve ser evitada em pacientes com antecedentes psiquiátricos (psicose, transtorno bipolar) ou que apresentaram agrave de eventos adversos, como novos sintomas psicóticos, agressões ou convulsões. Deve haver uma conscientização quanto ao horário de ingestão, pois a administração na tarde ou noite pode ser um agravante para insônia, pela sua estimulação no Sistema Nervoso Central.

Nesse ponto, é importante ressaltar que a bula registrada não deixa expressa em nenhum dos casos se houve conflitos de interesse nos estudos (por exemplo, patrocínio de empresas), além de possíveis efeitos de confusão que podem estar associados aos resultados obtidos: vieses de seleção dos indivíduos analisados (como a escolha de populações mais ou menos predispostas) ou colisores que possam estar presentes na avaliação desses resultados (a exemplo de transtornos psiquiátricos prévios que podem causar exposição e desfecho).⁸

Uma série de estudo de caso feita em 2019 buscou utilizar a Lisdexanfetamina para controle dos efeitos adversos da narcolepsia, utilizando o tratamento de 2 a 20 meses, a fim de obter redução da sonolência diurna excessiva e ganho de peso. Um total de 5 pacientes obteve melhora das queixas em um período médio de 8 meses da administração, contudo, foram relatados sintomas como irritabilidade, retardo psicomotor, pensamentos desconexos e cefaleia.¹²

A respeito do uso não prescrito para melhora da performance acadêmica, uma pesquisa feita com 203 estudantes de todas as regiões do país, mostrou que, daqueles que já fizeram uso de algum psicoestimulante, uma incidência de 14% fez uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina, sendo que mais da metade não possuía prescrição para tal.¹³ Um relato de caso testou a eficácia do medicamento para tratar a anejaculação neurogênica em um paciente com histórico de neuroblastoma pélvico pediátrico, obtendo sucesso na resolução da demanda apresentada.¹⁴

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática que seguiu o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020.¹⁵

4.2 Critérios de elegibilidade

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados nos idiomas inglês e português, no período de janeiro de 2014 até maio de 2024, que analisaram o uso e efeitos do Dimesilato de Lisdexanfetamina em adultos (idade a partir de 18 anos).

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises, estudos que relacionam efeitos sistêmicos de psicoestimulantes sem enfoque direcionado para o Dimesilato de Lisdexanfetamina, publicações que discutam acerca do tratamento de TDAH e/ou TCA com outros fármacos, aquelas que utilizam mais de uma medicação em sua análise e estudos feitos com pacientes pediátricos.

4.3 Fontes de dados

Sobre as fontes de informação utilizadas, foi feita busca ativa nas bases de dados PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Embase. Adicionalmente, foi feita busca nos artigos sugeridos pelo PubMed, considerados semelhantes. A última busca nas fontes foi feita em maio de 2024.

4.4 Estratégia de busca

Para realização da busca foi utilizada o acrônimo PICO, assim, teve como referência: População: adultos; Intervenção: uso de Dimesilato de Lisdexanfetamina; Comparação: não será analisada e O (outcomes) = Desfecho: possíveis efeitos sistêmicos associados. Assim, obtém-se a pergunta de pesquisa: O que a literatura

científica tem discutido sobre os possíveis efeitos sistêmicos associados ao uso de Dimesilato de Lisdexanfetamina em adultos?

Para a pesquisa, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: Lisdexamfetamine Dimesylate AND Self Medication OR Academic Performance. Os descritores foram selecionados na lista de descritores e termos alternativos do Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e Medical Subject Headings (MeSH).

O resultado da busca, utilizando os descritores e operadores booleanos nas respectivas bases de dados, está apresentado no Quadro 3.

Quadro 3 – Estratégia de busca utilizada nas respectivas bases de dados. Salvador, Bahia, 2024.

Bases de dados	Pubmed	Embase	Lilacs	SciELO
Estratégia de busca	(lisdexamfetamine e dimesylate) AND (risk)	('lisdexamfetamine e dimesylate'/exp OR 'lisdexamfetamine e dimesylate') AND ('risk'/exp OR risk)	(lisdexamfetamine dimesylate) AND (risk)	(lisdexamfetamine e dimesylate) AND (risk)
Filtros	Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, English, Portuguese.	ECR (AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py) AND 'randomized controlled trial'/de)	(lisdexamfetamine dimesylate) AND (risk) AND (type_of_study:("clinical_trials") AND la:("en" OR "pt")) AND (year_cluster:[2014 TO 2024])	Não foram aplicados filtros pois a busca não gerou resultados.

4.5 Processo de seleção

Para o processo de seleção e de coleta de dados, foi feita a análise independente dos artigos por dois revisores, orientados pela pergunta de investigação e critérios de inclusão e exclusão. Aqueles selecionados pelos critérios de inclusão foram avaliados para identificar possíveis vieses, com o objetivo de adequação à metodologia. Não foram utilizadas ferramentas de automação nesse processo.

4.6 Processo de coleta de dados

Os dados foram extraídos de cada artigo, com utilização de um formulário, elaborado no Microsoft Word, em que foram extraídos os dados de identificação de cada artigo. A amostra foi analisada por dois revisores de forma independente.

4.7. Lista de dados

Como dados pertinentes à avaliação dos estudos, foram discriminados: título, autor, ano de publicação, país de origem, base de pesquisa em que foi obtido, periódico referente à publicação e tempo de duração do estudo.

Adicionalmente, foram coletadas variáveis para discussão: número de participantes, patologia da intervenção, idade, sexo, tempo de uso da medicação, dose utilizada e efeitos adversos relatados. Foram enumeradas aquelas variáveis presentes em dois ou mais estudos, aquelas que estavam analisadas em apenas uma publicação, foram citadas ao fim da tabela.

4.8 Avaliação do risco de viés dos estudos

Foi utilizada para avaliação o checklist do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para ensaios clínicos randomizados. Após a avaliação de viés metodológico, foram eleitos aqueles estudos que preencheram ao menos 65% dos critérios analisados

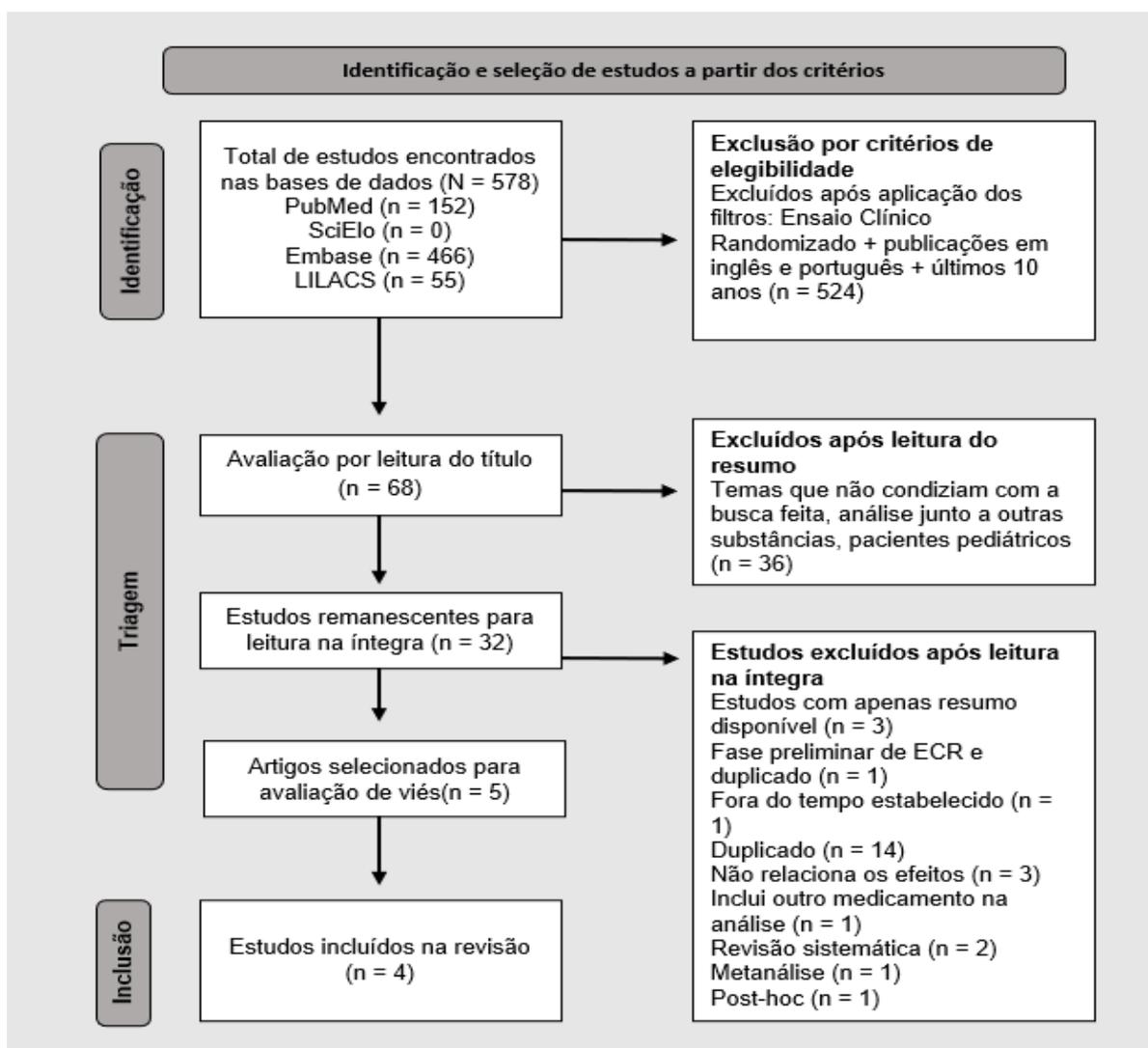
4.9 Métodos de síntese

A síntese dos resultados foi armazenada, tabulada e apresentada com os números absolutos e percentuais em tabelas e quadros.

5 RESULTADOS

Entre 1º de janeiro de 2014 até maio de 2024, foram identificados 578 estudos envolvendo Dimesilato de Lidexanfetamina e riscos. Desses, 152 eram da base de dados do PubMed, 466 advindos do Embase, 55 da LILACS e não foram encontrados resultados no SciELO. Do total encontrado, 4 compuseram essa revisão sistemática, vide critérios de elegibilidade descritos na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma das etapas de elegibilidade. Salvador, Bahia, 2024.



Fonte: PRISMA¹⁵

Todos os estudos elegíveis passaram por avaliação de risco de viés utilizando o checklist de verificação da JBI para ensaios clínicos randomizados.¹⁹ Foi adotado um ponto de corte de 65% para inclusão final dos artigos, sendo que um dos 5 artigos

inclusos para avaliação de qualidade metodológica ficou abaixo desse limite inferior estabelecido (Quadro 4). A média de preenchimento dos critérios foi de 80,75%.

Quadro 4 – Lista de Verificação de Avaliação Crítica do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para Ensaios Clínicos Randomizados.

Autores	<i>James I. Hudson, MD, et al.</i> ²⁰				Martin P, et al ²¹				Guerdjikov a Al, et al ²²				ERMER, et al ²³				Mooney ME, et al ²⁴			
	S	N	I	NA	S	N	I	NA	S	N	I	NA	S	N	I	NA	S	N	I	NA
1. A verdadeira randomização foi usada para atribuição dos participantes a grupos de tratamento?	S				I				S				S				N			
2. A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?	I				I				S				S				I			
3. Grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?	S				S				NA				S				S			
4. Os participantes foram cegos para a tarefa de tratamento?	S				S				S				S				I			
5. Aqueles que entregavam as drogas/placebo, tiveram cegamento para a tarefa de tratamento?	S				N				S				I				I			
6. Os resultados eram cegos para a tarefa de tratamento?	I				N				N				N				N			
7. Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica além da intervenção de interesse?	S				S				S				NA				S			
8. O seguimento foi completo e, se não, foram as diferenças entre os grupos em termos de seu acompanhamento adequadamente descritos e analisados?	S				S				S				NA				I			
9. Os participantes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?	S				S				S				S				S			
10. Os desfechos foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?	S				S				S				S				S			
11. Os resultados foram medidos de forma confiável?	S				S				S				S				S			
12. A análise estatística apropriada foi usada?	S				S				S				S				S			
13. O projeto de ensaio foi apropriado, e quaisquer desvios do projeto RCT padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram contabilizados na condução e análise do ensaio?	I				S				S				S				S			
TOTAL	10 (76,9%)				9 (69,2%)				11 (84,6%)				9 (69,2%)				7 (53,8%)			

Legenda: S=sim; N=não; I=impreciso; NA=não se aplica.

A caracterização geral dos estudos selecionados para integrar a revisão está exposta no Quadro 5. Nessa pode ser verificado que os Estados Unidos da América foi a origem de todos aqueles selecionados e o tempo médio de duração dos estudos foi de 3,5 meses.

Quadro 5 – Características gerais dos artigos que compuseram a amostra. Salvador, Bahia, 2024.

Título	Autor, data	País	Base de dados	Revista	Duração do estudo
Efficacy of Lisdexamfetamine in Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder: A Randomized Clinical Trial ²⁰	James I. Hudson, MD, <i>et al.</i> ²⁰ (2017)	Estados Unidos da América	PubMed	JAMA Psychiatry	9,5 meses
Safety and Pharmacokinetics of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Clinically Stable Schizophrenia ²¹	Martin P, <i>et al.</i> ²¹ (2014)	Estados Unidos da América	PubMed	Journal of Clinical Psychopharmacology	1 mês
Lisdexamfetamine dimesylate in binge eating disorder: a placebo controlled trial ²²	Guerdjikova AI, <i>et al.</i> ²² (2016)	Estados Unidos da América	PubMed	Wiley Online Library	3 meses
A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single and multiple doses of lisdexamfetamine dimesylate in Japanese and Caucasian healthy adult subjects ²³	Ermer, <i>et al.</i> ²³ (2019)	Estados Unidos da América	PubMed	Neuropsychopharmacology Reports	21 dias

Todos os artigos analisados realizaram a comparação do efeito do Dimesilato de Lisdexanfetamina com o placebo para otimização de tratamentos em patologias ou nos efeitos em pessoas clinicamente saudáveis.

A idade média dos participantes dos ensaios se manteve entre 37,9 e 47,1 anos, mas todos tinham como critério comum a inclusão de pacientes com mais de 18 anos, com idade máxima chegando a 65 anos em um deles.

Sobre o sexo dos participantes, em nenhum dos estudos houve critério de restrição, contudo dois deles^{20,22} tiveram a maior parte de participantes mulheres, enquanto os outros dois foram compostos em maior parte por homens^{21,23}.

No que tange à dose utilizada da medicação, enquanto Hudson, *et al.*²⁰ estabeleceu uma dose fixa otimizada em 50 ou 70mg para análise dos efeitos, os demais estudos fizeram aumento progressivo das dosagens (50mg a 250mg; 30mg a 70mg e 20mg a 70mg).

Quanto ao número de participantes em uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina que relataram efeitos adversos dentro do estudo, a porcentagem dos estudos esteve entre 59,8% de participantes com manifestações até 95,8% dele. Em Guerdjikova *et al.*²², não foi exposto em número de indivíduos quais deles relataram efeitos adversos, apenas o número de manifestações observadas. A extração das variáveis de interesse, como descrito acima, está exposta no Quadro 6.

Quadro 6 – Extração das variáveis de interesse. Salvador, Bahia, 2024.

Estudo	N	Patologia em intervenção	Idade em anos	Sexo	Tempo de uso	Dose	Participantes com eventos adversos (%)
James I. Hudson, MD, <i>et al.</i> ²⁰	137	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica	18 a 55 (média: 38,3)	Maioria feminino	26 semanas	50 mg e 70 mg	82 (59,8%)
Martin P, <i>et al.</i> ²¹	24	Esquizofrenia clinicamente estável	18 a 65 (média 47,1)	Maioria masculino	4 semanas	50mg até 250mg	23 (95,8%)
Guerdjikova AI, <i>et al.</i> ²²	25	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica	18 a 55 (média 39,2)	Maioria feminino	12 semanas	30mg a 70mg	*
Ermer, <i>et al.</i> ²³	28	Nenhuma	18 a 55 (média 37,9)	Maioria masculino	18 dias	20mg a 70 mg	20 (71,4%)

N = uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina

*não identificado no artigo

Por sua vez, dando enfoque aos efeitos adversos oriundos do uso controlado da medicação nos estudos, a frequência deles está apresentado na Tabela 1. Para melhor compreensão, foram discriminados os efeitos que aparecem em, pelo menos, metade da amostra analisada. Aqueles sintomas que não estavam na intercessão dos

estudos, que não foram devidamente elucidados ou que não estavam descritos na frequência que se manifestaram foram apresentados ao fim da tabela.

Tabela 1 – Extração dos efeitos adversos mencionados. Salvador, Bahia, 2024.

EFEITOS ADVERSOS	Hudson, et al. ²⁰	Martin, et al. ²¹	Guerdjikova, et al. ²²	Ermer, et al. ²³	TOTAL
Cefaleia	13	4	5	7	29
Boca seca	7	3	12	*	22
Insônia	1	5	11	3	20
Náusea	6	4	2	1	13
Ansiedade	2	4	2	4	12
Diarreia	2	*	4	2	8
Constipação	4	5	*	1	10
IVAS	24	*	4	*	28
Fadiga	4	*	2	1	7
Tontura	1	*	3	4	8
Tremor	*	5	2	*	7
Taquicardia	*	6	*	3	9
Inapetência	*	4	*	3	7
Alteração de humor	1	1	8	4	14
Outros EAs	Distúrbio de TGI, neutropenia, tensão muscular, dor abdominal, sensibilidade abdominal, neoplasia de mama (1 para cada); hiperidrose (3).	Agitação (1), transtorno psicótico, acatisia (2 para cada).	Dor nas costas, aumento dos sonhos, dor torácica associada a alteração de ECG com depressão em ST e inversão de onda T, internada com resolução (1 para cada), distúrbio de TGI (2), perturbação de atenção, loquacidade (3 para cada), distúrbio respiratório (5).	Distúrbio TGI, dor no peito, dor, polidipsia, desidratação, desconforto musculoesquelético, dor na nuca, hipersonia, hipoestesia, parestesia, pré-síncope, sonhos anormais, zumbido, alteração de ECG, desconforto pélvico, dor orofaríngea, equimose (1 para cada), desordem de sono (2)	
Alterações metabólicas (média)	+2,07 mmHg PAS; +0,85mmHg PAD; + 8,35 bpm FC;	PAS -3 a 11mmHg; PAD -1 a +5mmHg; FC 0 a + 21 bpm; 2 pacientes com PAS <90 ou >160	*	*	

Legenda: * = não identificado no artigo; IVAS = infecções de vias aéreas superiores; EAs = efeitos adversos; TGI = trato gastrointestinal; ECG = eletrocardiograma; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca

6 DISCUSSÃO

Essa revisão se propôs a analisar o uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina e seu uso prescrito ou para patologias distintas daquelas indicadas em bula, de forma a analisar os possíveis efeitos sistêmicos que podem ser desencadeados com o uso da medicação em análise. A partir disso, com o recorte temporal, etário e tipo de estudo, foram obtidos ensaios clínicos randomizados que analisaram esses efeitos em indivíduos com Transtorno de Compulsão Alimentar, Esquizofrenia e naqueles que não possuíam patologias diagnosticadas, ou seja, avaliou-se o controle de sintomas, mas também o surgimento deles onde antes não estavam presentes.

Sobre o uso da Lisdexanfetamina para o TCA, Hudson *et al.*²⁰ e Guerdjikova, *et al.*²² propuseram ensaios clínicos a fim de observar o controle dos sintomas e os efeitos adversos que a medicação poderia trazer para esses grupos. Ambos utilizaram escalas de mensuração como a Escala de Melhoria Global (CGI-S) e a Escala Yale-Brown de Obsessões e Compulsões (Y-BOCS-BE) e tiveram mulheres como a maior parte da amostra dos estudos. A dose proposta nesses ensaios esteve entre 30mg e 70mg, visando a otimização do tratamento, mas também observando a tolerância dos indivíduos em cada faixa. Quanto ao controle dos sintomas, ambos os estudos tiveram controle satisfatório dos episódios de compulsão. No que diz respeito aos efeitos adversos relatados com o uso controlado da medicação, aqueles observados em comum nos estudos foram: infecções de vias aéreas superiores, cefaleia, xerostomia, insônia, náusea, fadiga, ansiedade, diarreia e tontura.^{20,22}

Similarmente aos estudos analisados na revisão para uso da Lisdexanfetamina em sua indicação de bula, Kornstein *et al.*²⁵ trouxeram um *post-hoc* comparativo do efeito do Dimesilato de Lisdexanfetamina em homens e mulheres portadores do TCA, fazendo uso da escala Y-BOCS-BE para seguimento dos participantes. No que tange ao aspecto da segurança e tolerabilidade do medicamento, os efeitos adversos mais frequentes que os participantes apresentaram foram: xerostomia, inapetência, diminuição do peso, insônia, constipação, diarreia, sensação de nervosismo e ansiedade²⁵, ou seja, corroborando com os ensaios apresentados anteriormente no que diz respeito à intercessão de sintomas vistos. Quanto ao controle dos sintomas, esse *post-hoc* também constatou a redução dos sintomas relacionados à compulsão

e melhora dos sintomas dentro das mesmas escalas supramencionadas de mensuração.²⁵

Além do TCA, o Dimesilato de Lisdexanfetamina também é uma medicação prescrita para controle dos sintomas de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). É de suma importância ressaltar que, dentro das buscas feitas e parâmetros estabelecidos, a presente revisão não encontrou ensaios randomizados que analisassem esse uso de forma controlada versus o placebo. Contudo, em sua revisão literária, Maciel *et al.*²⁶ apresentaram artigos com a temática de efeitos da medicação nos indivíduos portadores de TDAH e concluiu que os efeitos adversos apresentados nesse contexto são xerostomia, gosto desagradável, diarreia, constipação, episódios psicóticos, inquietação, superestimulação, tontura, insônia, euforia, palpitações e elevação da pressão arterial.²⁶ Assim, esses sintomas são condizentes com aqueles apresentados por indivíduos portadores do TCA, sendo resultados coerentes com o uso previsto em bula.

Por sua vez, Martin *et al.*²¹, apresentaram em seu estudo a análise da segurança e a farmacocinética do Dimesilato de Lisdexanfetamina em adultos com esquizofrenia clinicamente estável, uma utilização que não está prevista em bula para a medicação. O estudo teve participação de 24 pacientes em uso cego da medicação, utilizando a Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), a Escala para Avaliação de Sintomas Negativos, a Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (CDSS), a Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS), a Escala Simpson-Angus (SAS). A dose utilizada foi aumentada gradualmente até chegarem a 250mg. Durante o tratamento ativo, foram observados efeitos adversos em 23 dos participantes do estudo, tais como: taquicardia, constipação, insônia, tremores, ansiedade, náusea, inapetência, cefaleia, xerostomia, agitação, humor eufórico, transtorno psicótico e acatisia. Alterações de pressão arterial sistólica que foram consideradas clinicamente relevantes foram parâmetros menores que 90mmHg ou maiores que 160 mmHg, além disso, na pressão arterial diastólica, consideraram a medida menor que 60mmHg ou maior que 100mmHg como potencial de manifestação clínica. Quanto à interação com o tratamento antipsicótico, constatou-se que não houve interferência da Lisdexanfetamina em sua manutenção.²¹

Na mesma linha da observação do uso além daquele previsto em bula, Aguilar *et al.*¹² trouxeram uma série de 5 casos sobre a Lisdexanfetamina para controle da sonolência diurna excessiva e manejo do peso em pacientes com narcolepsia, utilizando a Escala de Sonolência Excessiva de Epworth (ESS) para mensuração desses efeitos. Os participantes fizeram uso da dose de 30mg ou 50mg de forma controlada e, no rol dos efeitos adversos relatados, houve irritabilidade, lentidão psicomotora, aumento de alucinações, mal-estar e cefaleia.¹² Quanto ao controle dos sintomas observados, houve melhora do quadro de narcolepsia e o controle do peso dos pacientes, sugerindo que a Lisdexanfetamina tem boa tolerância para esse tratamento extra-bula¹², assim como no ensaio que a utilizou dentro dos sintomas da esquizofrenia.

Ermer, *et al.*²³, realizaram o ensaio em indivíduos saudáveis, com objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do Dimesilato de Lisdexanfetamina em adultos japoneses e caucasianos.²³ Para isso, criou-se um grupo de 28 participantes em uso cego da medicação, iniciando com 20mg até alcançarem 70mg, fazendo uso de questionários padronizados para monitorização do estudo. Os efeitos adversos mais comuns foram inapetência, tontura, cefaleia, ansiedade, palpitação e diarreia. Causas de descontinuação foram tontura e aumento da pressão arterial, contudo, o estudo concluiu que o LDX possui perfil de segurança aceitável nas populações estudadas.²³

Sobre este aspecto, Forns *et al.*²⁷, apresentaram uma análise robusta em forma de coorte a respeito da segurança do Dimesilato de Lisdexanfetamina, a partir de seu risco cardiovascular e cerebrovascular, comparando-o com outras medicações para o TDAH. O estudo incluiu 5.516 usuários da medicação na Dinamarca e 40.163 provenientes da Suécia, além dos grupos de comparação com outros medicamentos. Observou-se a incidência de eventos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por doença coronariana ou cerebrovascular, obtendo-se taxas similares entre grupos com uso do LDX e grupos de comparação, ou seja, constatou-se pouco ou nenhum aumento no risco de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares no uso da substância.²⁷ Assim, esse resultado vai de encontro com estudos que constataram sintomas cardíacos isolados, como palpitação e aumento da pressão arterial, com o uso da Lisdexanfetamina, mas não tiveram

acompanhamento a longo prazo dos pacientes para visualização dos possíveis desdobramentos associados.²⁷

Assim, diante da comparação dos estudos incluídos nesta revisão e com aqueles trazidos para ratificação ou divergência dos resultados, foi demonstrado que a Lisdexanfetamina é eficaz no controle dos sintomas dos distúrbios para os quais já é prescrita, mas também apresenta perfil satisfatório e não causa interferência para patologias onde não é utilizada habitualmente. Dentro dos efeitos adversos comuns, é notória a interseção dos estudos na apresentação de xerostomia, cefaleia, insônia, tontura, inapetência e constipação, mesmo em distúrbios distintos, como foi observado em Hudson *et al.*, Kornstein *et al.*, Guerdjikova *et al.* e Ermer *et al.*^{20,22,23,25} Os efeitos aparecem tanto em tratamentos para o TCA como nas outras condições.

No geral, os estudos constatam um bom perfil de segurança e tolerabilidade, mesmo na presença de efeitos adversos. Por exemplo, Hudson *et al.*, Guerdjikova *et al.* e Ermer *et al.*^{20,22,23}, concluíram que esses efeitos não interferem na eficácia da medicação, podendo ser manejados sem agravos. Forns *et al.* também ratifica esse ponto de vista, já que não identifica aumento de risco cardiovascular ou cerebrovascular em uma grande população observada.²⁷

Como limitações desta revisão, foi visto que houve diversidade nas populações estudadas, o que pode influenciar na generalização dos resultados. Por exemplo, Hudson *et al.* e Kornstein *et al.* observaram uma amostra maior de pacientes com TCA^{20,22}, enquanto Guerdjikova *et al.* e Martin *et al.* envolveram espaço amostral menor e com características mais específicas (restrição de gênero ou de diagnóstico)^{23,21}. Além disso, houve análise dentro de doses variadas com efeitos adversos também acompanhando esse amplo espectro: Martin *et al.* utilizou doses até 250mg, trazendo efeitos adversos com apresentação mais intensa, em comparação com Hudson *et al.* e Guerdjikova *et al.*, que fizeram o controle com doses menores e vislumbraram principalmente efeitos adversos de intensidade leve a moderada^{21,20,23}.

Como perspectiva, esta revisão constatou a necessidade de estudos prospectivos experimentais sobre o uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, bem como estudos transversais com maior duração da observação dos efeitos da medicação em seus participantes.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão avaliou os efeitos sistêmicos associados ao uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina em usuários a partir da literatura científica. Assim, pôde ser verificado que essa medicação apresentou eficácia para controle dos sintomas naquelas patologias em que já está prescrita atualmente, mas além disso, possui um perfil de segurança e tolerabilidade satisfatório naqueles distúrbios em que não é utilizada de acordo com o que está previsto em bula. Apesar dos efeitos adversos apresentados frequentemente, eles não interferem no benefício do tratamento, além de não serem vistos como causadores de grandes repercussões sistêmicas.

REFERÊNCIAS

- 1 Takeda. [Internet]. 2022. [Acesso em 12 set. 2023]. Disponível em: <https://assets-dam.takeda.com/raw/upload/v1662721839/legacy-dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/Takeda_CARTA_Uso_Correto_Venvanse.pdf>.
- 2 Associação Brasileira de Déficit de Atenção. 1999. [Acesso em 12 set. 2023]. Disponível em: <<https://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/>>.
- 3 Oliveira B, Ragazzo M, Barreto V, Oliveira I. Prevalência do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma Escola Pública da cidade de Salvador, BA. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas. UFBA* [Internet]. 2016 set [acesso em: 2 nov. 2023]; v. 15, n. 3, p. 354–358. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/18215>.
- 4 Nardi AE; Silva AG; Quevedo J. *Tratado de psiquiatria da associação brasileira de psiquiatria*. Porto Alegre: Grupo A; 2021.
- 5 APA. *DSM-5* (5ª edição). Porto Alegre: Grupo A; 2016.
- 6 Ministério da Saúde. Relatório para sociedade: Dimesilato de Lisdexamfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). [Internet]. Brasília, 2021. [Acesso em 12 set. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210602_resoc248_lisdexanfetamina_tdah_final.pdf>.
- 7 Barbosa P-AB. ENTENDA O USO DO VENVANSE | ANA BEATRIZ 2021. <https://www.youtube.com/watch?v=4egNtA3l86c> (acesso em 7 de junho de 2024).
- 8 8 Bulário Eletrônico. [Internet]. 2023. [Acesso em 01 out. 2023]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=venvans>>
- 9 Iacapap.org [s.d.]. https://iacapap.org/_Resources/Persistent/69b849d851e040c48cc0036bf888874a4716afa3/D.1-ADHD-Portuguese-2020.pdf (acesso em 7 de junho de 2024)
- 10 Organização Mundial da Saúde (OMS). CID 11: Attention deficit hyperactivity disorder. Suíça, 2019.
- 11 Organização Mundial da Saúde (OMS). CID 11: Binge eating disorder. Suíça, 2019.
- 12 AGUILAR A. C. et al.. Lisdexamfetamine to improve excessive daytime sleepiness and weight management in narcolepsy: a case series. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2020 maio [acesso em 03 nov. 2023]; v. 42, n. 3, p. 314–316. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859793/#:~:text=Results%3A%20All%20patients%20experienced%20improvement,daytime%20sleepiness%20and%20weight%20gain>.
- 13 Wachholz J, Santos B. Uso de estimulantes entre estudantes: análise de questionário online. [Trabalho de conclusão de curso]. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia; 2020.

- 14 Lyons M, Lentz A, Coward R. Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse) for the Treatment of Neurogenic Anejaculation. *American Journal of Men's Health*. [Internet]. 2016 nov. [acesso em 02 nov. 2023]; 618 – 619. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402622/>.
- 15 Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do SUS (RESS). A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Brasília, 2022.
- 16 Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for analytical cross sectional studies [Internet]. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. 2017. p. 1–7. Disponível em: <<http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools>>.
- 17 Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for Cohort Studies [Internet]. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. 2017. p. 1–7. Disponível em: <https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools>.
- 18 Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>>.
- 19 Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Capítulo 3: Resenhas sistemáticas de eficácia. In: Aromataris E, Munn Z (Editores). *Manual JBI para Síntese de Evidências*. JBI, 2020. Disponível em <https://synthesismanual.jbi.global>.
- 20 Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Gasior M. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1889>.
- 21 Martin P, Dirks B, Gertsik L, Walling D, Stevenson A, Corcoran M, et al. Safety and pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in adults with clinically stable schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ascending multiple doses. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:682–9. <https://doi.org/10.1097/jcp.000000000000205>.
- 22 Guerdjikova AI, Mori N, Blom TJ, Keck PE Jr, Williams SL, Welge JA, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in binge eating disorder: a placebo controlled trial: Lisdexamfetamine in BED. *Hum Psychopharmacol* 2016;31:382–91. <https://doi.org/10.1002/hup.2547>.
- 23 Ermer J, Martin P, Corcoran M, Matsuo Y. A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single and multiple doses of lisdexamfetamine dimesylate in Japanese and Caucasian healthy adult subjects. *Neuropsychopharmacol Rep* 2020;40:16–29. <https://doi.org/10.1002/npr2.12082>.
- 24 Mooney ME, Herin DV, Specker S, Babb D, Levin FR, Grabowski J. Pilot study of the effects of lisdexamfetamine on cocaine use: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2015;153:94–103. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.042>.

25 Kornstein SG, Bliss C, Kando J, et al. Clinical characteristics and treatment response to lisdexamfetamine dimesylate versus placebo in adults with binge eating disorder: analysis by gender and age. *J Clin Psychiatry*. 2019; 80 (2): 18m12378

26 Maciel, F. D., et al. Segurança e eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: uma revisão literária. *Research, Society and Development*, 12(2).

27 Forns J, Dudukina E, Hägg D, Szentkúti P, Gembert K, Plana E, et al. Risk of major cardiovascular and cerebrovascular events in users of lisdexamfetamine and other medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in Denmark and Sweden: A population-based cohort study. *Neurol Ther* [Internet]. 2022;11(4):1659–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-022-00396-y>