



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Eficácia e segurança do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do TDAH
em adultos: Revisão Sistemática**

Luiz Gustavo Melo Gonsalves Júnior

Salvador (Bahia)

Março, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Júnior, Luiz Gustavo Melo Gonsalves

Eficácia e segurança do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do TDAH em adultos: Revisão Sistemática/ Luiz Gustavo Melo Gonsalves Júnior. (Salvador, Bahia): LGMG, Júnior, 2017

38 f.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Eduardo Pondé de Sena

Palavras chaves: 1. TDAH 2. lisdexanfetamina 3. eficácia e segurança I. De Sena EP II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Eficácia e Segurança do Dimesilato de Lisdexanfetamina em Adultos: Revisão Sistemática



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia e segurança do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do TDAH em adultos: Revisão Sistemática

Luiz Gustavo Melo Gonsalves Júnior

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Março, 2017

Monografia: *Eficácia e segurança do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do TDAH em adultos: revisão sistemática*, de **Luiz Gustavo Melo Gonsalves Júnior**

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Eduardo Pondé de Sena**, Lotação: Professor Associado de Farmacologia do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Cláudia Bacelar Batista**, Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Universidade Federal da Bahia .
- **Murilo Pedreira Neves Júnior**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Universidade Federal da Bahia .

Membro Suplente:

- **Jorge Carvalho Guedes**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2017.

“O médico que só sabe medicina, nem medicina sabe”

Abel Salazar

Aos Meus Pais, **Luiz Gustavo e Iracema**, e aos meus irmãos, **Victor e Gabriella**, por constante companheirismo e amor.

EQUIPE

- Luiz Gustavo Melo Gonsalves Júnior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: lgustavo_dm@hotmail.com;
- Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ❖ Ao meu Professor orientador, Doutor **Eduardo Pondé de Sena**, pelo constante interesse em orientar de maneira didática e atenciosa. Sua forma de clinicar, ensinar e orientar será guardada em minha memória com muito carinho. Sua orientação acadêmica tem sido de inestimável valia para meu futuro médico.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FLUXOGRAMA	2
SIGLÁRIO	3
RESUMO	4
OBJETIVOS	5
OBJETIVO PRINCIPAL.....	5
OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	5
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
METODOLOGIA	9
DESENHO DO ESTUDO	9
FONTES DE BUSCA.....	9
ESTRATÉGIA DE BUSCA	9
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	11
ASPECTOS ÉTICOS.....	13
RESULTADOS.....	14
BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS	14
DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	22
DISCUSSÃO	25
CONCLUSÃO	27
SUMMARY.....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FLUXOGRAMA

QUADROS

QUADRO 1. Descrição de escalas de avaliação de eficácia	7
QUADRO 2. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed	9
QUADRO 3. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados SCIELO	11
QUADRO 4. Fluxograma da seleção dos artigos	18

TABELAS

TABELA 1. Resultados da pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed.	14
TABELA 2. Sistematização das informações dos artigos revisados	19
TABELA 3: Sistematização dos resultados artigos revisados	20

SIGLÁRIO

1. ADHD: Attention-deficit/hyperactivity disorder
2. ADHD- RS IV: ADHD Rating Scale
3. BRI: Behavioral Regulation Index
4. BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult version
5. CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement
6. CGI-S: Clinical Global Impression – Severity
7. DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders
8. GEC: Global Executive Composite
9. LDX: Lisdexanfetamina
10. MI: Metacognition Index
11. PERMP: Permanent Product Measure of Performance
12. TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

RESUMO

Introdução: Na infância, o transtorno do déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH) é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade. Na idade adulta as demandas da vida tornam-se mais exigentes, frequentes e complexas, e evidenciam problemas por desatenção, ao tempo em que se observa diminuição da hiperatividade e/ou impulsividade. O TDAH em adultos, apesar de já possuir respaldo científico, ainda é motivo de controvérsia entre os especialistas. A maior parte do conhecimento existente ainda se deve à extrapolação dos achados de estudos com populações de crianças ou adolescentes e atentam para a necessidade de novos estudos na população adulta. Fármacos psicoestimulantes são referência no tratamento do transtorno em adultos. O pró-fármaco dimesilato de lisdexanfetamina está na lista das drogas usadas no tratamento do TDAH. **Objetivos:** Analisar a eficácia e a segurança do uso da lisdexanfetamina no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH) em adultos. **Metodologia:** Nesta revisão sistemática de literatura serão considerados ensaios clínicos, estudos observacionais (coorte ou caso-controle) com indivíduos adultos com TDAH em uso do dimesilato de lisdexanfetamina. Foram considerados considerados textos em inglês e português. **Resultados:** Dos 32 artigos identificados, foram incluídos 4 artigos na revisão sistemática de literatura. Todos os estudos demonstram resultados semelhantes relativos a eficácia e segurança no uso do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento de TDAH em adultos. Para isto, foram utilizadas diferentes escalas de avaliação e frequência dos efeitos adversos. **Conclusão:** O dimesilato de lisdexanfetamina se mostrou eficaz e seguro no tratamento de TDAH em adultos. Todos os estudos convergiram em seus resultados. Ainda há pouca disponibilidade de estudos referentes ao tema.

Palavras chaves: 1. TDAH 2. lisdexanfetamina 3. Eficácia e segurança

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Analisar a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do TDAH em adultos.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Analisar a frequência de efeitos adversos durante o tratamento TDAH com o dimesilato de lisdexanfetamina.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Na infância, o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade. Na idade adulta as demandas da vida tornam-se mais exigentes, frequentes e complexas e evidenciam problemas por desatenção, ao tempo em que se observam diminuição da hiperatividade e/ou impulsividade.¹ A prevalência estimada do TDAH em adultos é de 4,4%.² O diagnóstico do transtorno se torna mais difícil na fase adulta em virtude da diferença de manifestação dos sintomas na infância. Diversos fatores como presença de outras comorbidades como ansiedade e depressão, as quais compartilham sintomas semelhantes com o TDAH, podem desviar o foco do diagnóstico.¹

O TDAH em adultos, apesar de já possuir respaldo científico, ainda é motivo de controvérsia entre os especialistas. A maior parte do conhecimento existente ainda se deve à extrapolação dos achados de estudos com populações de crianças ou adolescentes e atentam para a necessidade da realização de novos estudos para a população em questão.³ Além disso, a validade do TDAH como transtorno em adultos tem sido apoiada por evidências de estudos de correlações clínicas, história familiar, resposta ao tratamento e medidas laboratoriais. Estudos neuroanatômicos em crianças com TDAH têm mostrado maturação atrasada no córtex pré-frontal, uma área conhecida por estar envolvida com a função motora e memória. Estudos de imagem estrutural em crianças e adultos com TDAH têm identificado volumes menores no córtex frontal, no cerebelo e em estruturas subcorticais.⁴

De acordo com o DSM-5⁵, sintomas de desatenção, como distratibilidade e dificuldade de concentração, além de hiperatividade e impulsividade, são características fundamentais do TDAH. Durante muito tempo o TDAH foi tido como um distúrbio exclusivo infância, entretanto estudos longitudinais e de acompanhamento de crianças com TDAH sugeriram que os sintomas do TDAH podem persistir na vida adulta em 30% a 60% dos casos.⁶ Investigações clínicas apontam para um declínio da impulsividade e da hiperatividade com o avançar da idade, enquanto os sintomas de desatenção permanecem bastante estáveis ao longo do tempo.⁷ Ainda, tal como o que ocorre com crianças e adolescentes, os sintomas em indivíduos adultos com TDAH podem prejudicar de forma intensa o funcionamento em áreas sociais, acadêmicas e profissionais.⁸

Algumas escalas são utilizadas para avaliação dos sintomas do TDAH e de sua gravidade, porém, seu uso deve ser considerado como ferramenta auxiliar para o diagnóstico do transtorno, não substituindo a entrevista clínica.⁹ Algumas dessas escalas também auxiliam na eficácia do tratamento do TDAH, a exemplos das escalas representadas no Quadro 1.¹⁰

Durante muitos anos, a farmacoterapia tem sido reconhecida como tratamento importante na redução dos sintomas do TDAH em adultos. A ação de estimulantes orais têm demonstrado eficácia bem

estabelecida. Porém, em um estudo realizado em 2004, foi demonstrado que o tratamento do TDAH em adultos ocorria em apenas de 10,9% dos indivíduos diagnosticados.¹¹

Por muito tempo, os medicamentos estimulantes, como o metilfenidato, dextroanfetamina e sais mistos de anfetamina foram as drogas mais comuns utilizadas no tratamento do TDAH. Os efeitos terapêuticos desses estimulantes incluem redução da hiperatividade, impulsividade e desatenção, aspectos clínicos característicos nos pacientes com TDAH, além de proporcionar melhoria dos comportamentos associados, como resolução de tarefas, desempenho acadêmico e na relação no trabalho.¹²

O Dimesilato de Lisdexanfetamina (LDX, Vyvanse™) é um estimulante pró-fármaco que é indicado para o tratamento do TDAH em crianças de 6 a 12 anos, adolescentes e adultos. O LDX é uma molécula terapeuticamente inativa. Após a ingestão por via oral, o fármaco é metabolizado em nível hepático e convertido em L-lisina, aminoácido essencial que ocorre naturalmente e d-anfetamina ativa, que é responsável pela atividade da droga.^{12, 13} Frente a outras alternativas terapêuticas para o TDAH, o LDX foi desenvolvido com o objetivo de proporcionar efeito de longa duração, que é constante ao longo do dia, reduzindo, dessa forma, o risco pontencial de abuso.¹⁴

Quadro 1 – Escalas utilizadas na avaliação dos sintomas e eficácia do tratamento do TDAH

Escala	Objetivo
ADHD-RS-IV - Attention-deficit/hyperactivity disorder Rating Scale	Uma escala de 18 itens, com base em uma entrevista semi-estruturada, utilizada como avaliação do intensidade dos sintomas do TDAH.
Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult version - BRIEF-A	Avalia comportamentos cotidianos associados com os domínios específicos de suas funções executivas em adultos com idades entre 18 e 90 anos, compreendendo 9 escalas clínicas (<i>inhibit, shift, emotional control, self-monitor, initiate, working, memory, play/organize, task monitor, organization of materials</i>)
Behavioral Regulation Index - BRI	Índice referente ao somatório de 4 das 9 escalas clínicas do BRIEF-A (<i>inhibit, shift, emotional control, self-monitor</i>)

Metacognition Index - MI	Índice referente ao somatório de 5 das 9 escalas clínicas do BRIEF-A (<i>initiate, working memory, play/organize, task monitor, organization of materials</i>)
GEC - Global Executive Composite	Somatório de todas as 9 escaladas do BRIEF-A, fornecendo uma síntese global da pontuação
Clinical Global Impression- Improvement- CGI-I	Classifica o paciente de acordo com a mudança de seu estado quando comparado ao início do tratamento
Clinical Global Impression – Severity - CGI-S	Classifica quanto a gravidade da doença
Permanent Product Measure of Performance - PERMP	Mede a capacidade do paciente prestar atenção e permanecer na tarefa. Isso é demonstrado através da resolução de problemas de matemática por d como demonstrado por um aumento no número de problems.46 tentativas

METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Revisão Sistemática de artigos originais

FONTES DE BUSCA

O levantamento bibliográfico dos estudos foi realizado através de três mecanismos:

- Pesquisa nos bancos de dados eletrônicos: MEDLINE/Pubmed e SCIELO;
- Sugestão de artigos por especialistas da área;
- Busca ativa na lista de referências de artigos selecionados.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a identificação dos artigos foi utilizada uma estratégia de busca que contemplasse artigos sobre o assunto abordado. A busca foi organizada de acordo com a pergunta clínica, com o modelo problema, preditor e resultado (PPR), utilizando os termos, e seus sinônimos, para a pesquisa. Os termos estão esquematizados nos quadros abaixo.

Quadro 2. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed

Questão: TDAH [P], lisdexanfetamina[P] desfechos do tratamento [R]

(P) PROBLEMA	(P) PREDITOR	(R) RESULTADO
Descritores	Descritores	Destrotitores
(Attention Deficit Disorders with Hyperactivity OR Attention Deficit Hyperactivity Disorders OR Attention Deficit-	(Dimesylate, Lisdexamfetamine OR Lisdexamfetamine Dimesylate OR Dimesylate, Lisdexamfetamine OR Lisdexamfetamine Dimesylate OR Vyvanse OR Elvanse OR	(Outcome, Treatment OR Clinical Effectiveness OR Clinical Effectivenesses OR Effectiveness, Clinical OR Effectivenesses,

Hyperactivity Disorder OR Attention Deficit- Hyperactivity Disorders OR Deficit-Hyperactivity Disorder, Attention OR Deficit-Hyperactivity Disorders, Attention OR Disorder, Attention Deficit- Hyperactivity OR Disorders, Attention Deficit- Hyperactivity OR Hyperkinetic Syndrome OR Syndromes, Hyperkinetic ADHD OR Attention Deficit Hyperactivity Disorder OR Attention Deficit Disorder Attention Deficit Disorders OR Deficit Disorder, Attention OR Deficit Disorders, Attention Disorder, Attention Deficit OR Disorders, Attention Deficit OR Brain Dysfunction, Minimal OR Dysfunction, Minimal Brain OR Minimal Brain Dysfunction)	Lisdexamfetamine OR NRP104 OR NRP-104 OR NRP 104)	Clinical OR Patient- Relevant Outcome OR Outcome, Patient- Relevant OR Outcomes, Patient- Relevant OR Patient Relevant Outcome OR Patient-Relevant Outcomes OR Clinical Efficacy OR Efficacy, Clinical OR Treatment Effectiveness OR Effectiveness, Treatment OR Treatment Efficacy OR Efficacy, Treatment OR Rehabilitation Outcome OR Outcome, Rehabilitation)
---	---	---

Número de Artigos encontrados juntando os descritores: 123

Quadro 3 . Estratégias de busca nas bases de dados SCIELO

Banco de dados	Sintaxe	Número de artigos
SCIELO	ADHD AND dimesylate lisdexamfetamine AND efficacy OR safety	1

A seleção dos estudos ocorreu por meio de três triagens: Triagem por títulos, por resumos e pela leitura completa do artigo. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão após as três triagens foram inseridos na revisão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão considerados para esta revisão sistemática ensaios clínicos, estudos observacionais (coorte ou caso-controle) envolvendo indivíduos adultos, relatando a eficácia e segurança do uso da lisdexafetamina para a redução dos sintomas do TDAH em adultos. Serão considerados apenas artigos publicados em inglês ou português.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Revisões de literatura e editoriais
2. Artigos não relacionados ao tema investigado
3. Análises secundárias de estudos publicados
4. Artigos envolvendo crianças
5. Artigos envolvendo animais
6. Artigos envolvendo pacientes com outras condições patológicas
7. Artigos envolvendo pacientes em uso de outra droga concomitante
8. Artigos não relacionados à indicação terapêutica para o TDAH.

Seleção dos Artigos e Avaliação Qualitativa

Foi realizada uma seleção dos estudos encontrados na base de dados MEDLINE/PubMed por dois revisores (pesquisador e orientador científico) por uma avaliação de títulos, resumo, leitura do artigo integral quando identificados como potencialmente elegíveis.

As informações dos artigos foram categorizadas em uma matriz de apresentação dos dados cujos itens são:

1. Autoria;
2. Origem;
3. Revista onde foi publicado e impacto;
4. Desenho do Estudo;
5. Escala de avaliação utilizada
6. Desfecho (melhora ou recidiva dos sintomas)
7. Efeitos colaterais

Última busca realizada em outubro de 2016

ASPECTOS ÉTICOS

Para este presente estudo, em acordo com a Resolução CNS- MS 466/2012, não é necessária a análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

RESULTADOS

BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

BUSCA NO MEDLINE

Seguindo a metodologia de busca descrita no Quadro 1 e utilizando a home page <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, os artigos encontrados ao final de cada passo da pesquisa estão expostos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resultado da pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed

	PASSOS DA PESQUISA	SINTAXE	NÚMERO DE ARTIGOS
#1	Selecionar artigos que se referem ao TDAH	(Attention Deficit Disorders with Hyperactivity OR Attention Deficit Hyperactivity Disorders OR Attention Deficit-Hyperactivity Disorders OR Attention Deficit-Hyperactivity Disorders OR Deficit-Hyperactivity Disorder, Attention OR Deficit-Hyperactivity Disorders, Attention OR Disorder, Attention Deficit-Hyperactivity OR Disorders, Attention Deficit-Hyperactivity OR Hyperactivity OR Hyperkinetic Syndrome OR Syndromes,	33561

		Hyperkinetic ADDH OR Attention Deficit Hyperactivity Disorder OR Attention Deficit Disorder Attention Deficit Disorders OR Deficit Disorder, Attention OR Deficit Disorders, Attention Disorder, Attention Deficit OR Disorders, Attention Deficit OR Brain Dysfunction, Minimal OR Dysfunction, Minimal Brain OR Minimal Brain Dysfunction)	
#2	Selecionar artigos que se referem a lisdefemfetamine	(Dimesylate, Lisdexamfetamine OR Lis-dexamfetamine Dimesylate OR Dimesylate, Lis- dexamfetamine OR Lis dexamfetamine Dimesylate OR Vyvanse OR Elvanse OR Lisdexamfetamine OR NRP104 OR NRP- 104 OR NRP 104)	256
#3	Desfecho do tratamento	(Outcome, Treatment OR Clinical Effectiveness OR Clinical Effectivenesses OR Effectiveness, Clinical OR Effectivenesses, Clinical OR Patient- Relevant Outcome OR	1389613

		Outcome, Patient- Relevant OR Outcomes, Patient- Relevant OR Patient Relevant Outcome OR Patient-Relevant Outcomes OR Clinical Efficacy OR Efficacy, Clinical OR Treatment Effectiveness OR Effectiveness, Treatment OR Treatment Efficacy OR Efficacy, Treatment OR Rehabilitation Outcome OR Outcome, Rehabilitation)	
#4	Combina os 3 itens do PPR	#1 AND #2 AND #3”	123
#5	Adiciona filtro para artigos sobre humanos..	AND "humans"[MeSH Terms]	104
#6	.Adiciona filtro para artigos sobre adultos	AND "adult"[MeSH Terms]	41
#7	Retira artigos de revisão, relatos de caso ou metanálises	NOT (review [ptyp] OR case reports [ptyp] OR meta- analysis[ptyp])	31

Dos 31 artigos científicos pré-selecionados ao final da pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMed, houve:

- Exclusão de 20 artigos após análise do título e/ou resumo por critérios de exclusão ou por fugirem do tema.
- Exclusão de 5 artigos por indisponibilidade de artigo ou por estar em línguas que não sejam o português ou o inglês.
- Inclusão de 6 artigos para leitura integral.

A ferramenta “*Medical Subject Headings*” (MeSH) da base de dados MEDLINE/PubMed foi utilizada. Segue a definição dos termos selecionados:

- ADHD

“A behavior disorder originating in childhood in which the essential features are signs of developmentally inappropriate inattention, impulsivity, and hyperactivity. Although most individuals have symptoms of both inattention and hyperactivity-impulsivity, one or the other pattern may be predominant. The disorder is more frequent in males than females. Onset is in childhood. Symptoms often attenuate during late adolescence although a minority experience the full complement of symptoms into mid-adulthood”

- Dimesylate lisdexamfetamine

“A dextroamphetamine drug precursor that also functions as a CENTRAL NERVOUS SYSTEM STIMULANT and DOPAMINE UPTAKE INHIBITOR and is used in the treatment of ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER.”

- Treatment outcome

“Evaluation undertaken to assess the results or consequences of management and procedures used in combating disease in order to determine the efficacy, effectiveness, safety, and practicability of these interventions in individual cases or series”

BUSCA NO SCIELO

Seguindo a metodologia descrita no Quadro 2 e utilizando a home page <http://www.scielo.org/php/index.php>, foi encontrado 1 artigo. Através da leitura do título e resumo (abstract), o artigo foi excluído por fuga do tema. Nesta plataforma não houve artigos selecionados.

ARTIGOS SELECIONADOS

Através das buscas nas bases de dados (MEDLINE/Pubmed e SCIELO) foi obtido um total de 31 artigos. Com a leitura dos títulos e resumos (abstracts) e aplicando os critérios de exclusão e inclusão foram então selecionados 6 artigos. Com a leitura completa, 2 artigos foram excluídos. Foram, então, incluídos 4 artigos na revisão sistemática (Quadro 3 - Fluxograma de seleção dos artigos)

Quadro 4 . Fluxograma da seleção de artigos

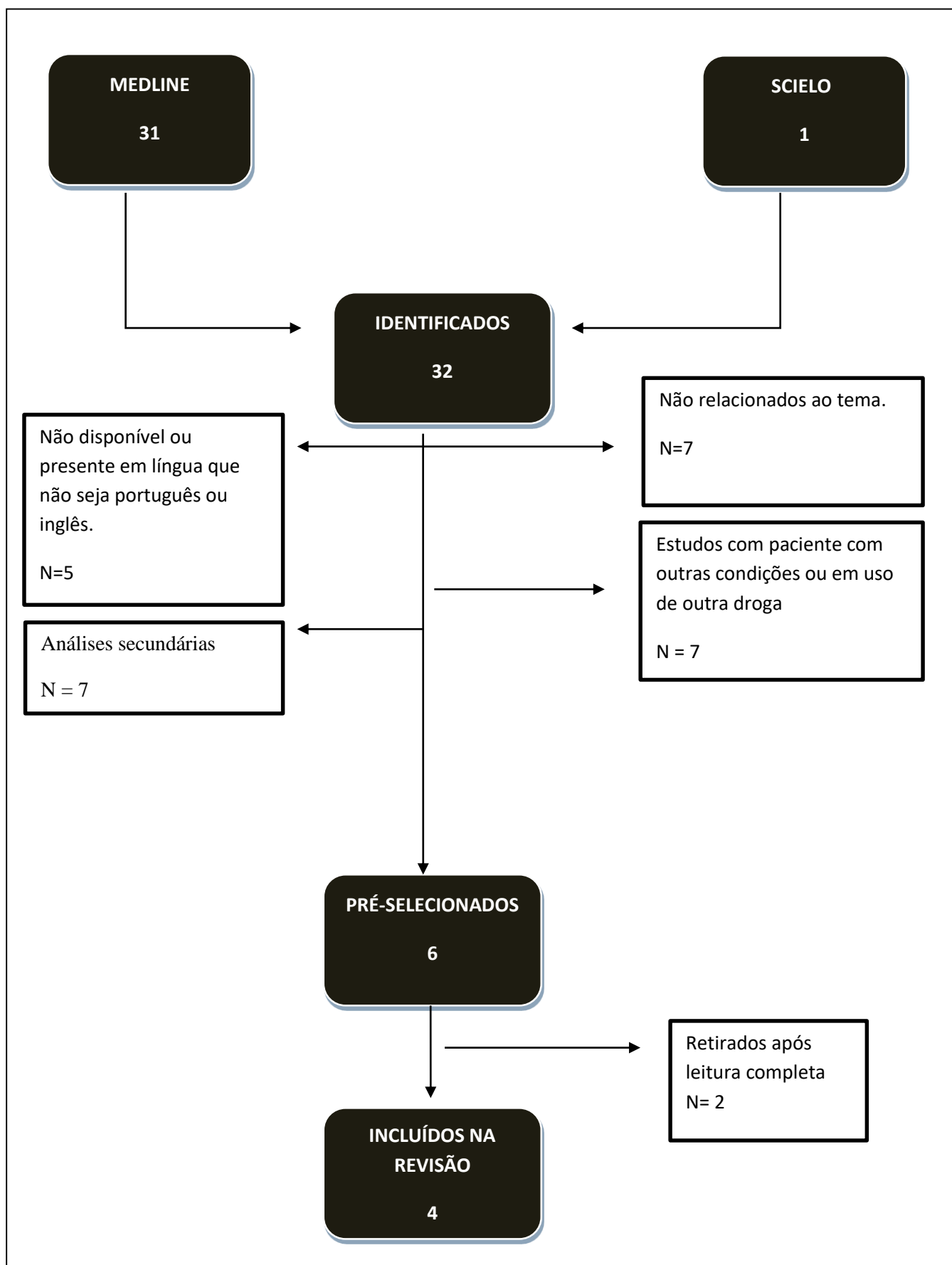


Tabela 2 - Sistematização das informações dos artigos revisados

Autoria / Ano	Título	Origem	Revista (fator de impacto)	Desenho do Estudo	N do estudo
Brams et al/ 2012¹⁵	Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design.	EUA	The Journal of Clinical Psychiatry (5,847)	Ensaio Clínico randomizado open-label / withdrawal	123
Adler et al./ 2008¹⁴	Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.	EUA	The Journal of Clinical Psychiatry (5,847)	Ensaio Clínico randomizado duplo-cego	420
Adler et al./ 2013¹⁶	Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	EUA	The Journal of Clinical Psychiatry (5,847)	Ensaio Clínico randomizado duplo-cego	161
Wigal et al./ 2010¹⁷	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design.	EUA	Behavioral and Brain Functions (1,972)	Duplo-cego randomizado	142

Tabela 3 - Sistematização dos resultados dos artigos revisados

Autoria / Ano	Escala de avaliação utilizada	Avaliação da eficácia	Efeitos adversos
Brams et al/ 2012 ¹⁵	ADHD-RS-IV; CGI-S	Recidivada dos sintomas : LDX (8,9%); placebo (75%); (fase de abstinência) ADHD-RS-IV: LDX (+1,6); placebo (+16,8) (fase de abstinência) CGI-S: Todos os paciente foram classificados como saudáveis ou levemente doentes nas duas fases do estudo	Placebo (30,0%); LDX (48,2%). Efeitos adversos leves (LDX x Placebo): cefaleia (14,3% e 5,0%), a insônia (5,4% e 5,0%), e infecção do tracto respiratório superior (8,9% e 0%)
Adler et al./ 2008 ¹⁴	ADHD-RS-IV; CGI-I	ADHD-RS-IV: LDX [-16.2 (30mg) ; -17.4 (50mg); -18.6 (70mg)]; placebo (- 8,2); CGI-I: LDX [57% (30mg) 62% (50mg); 61% (70mg)];placebo (29%)	Placebo (58%); LDX [79% (76%; 77%; 84%, respectivamente para 30mg, 50mg e 70mg)]; Efeitos adversos leves: boca seca, diminuição do apetite e insônia
Adler et al./ 2013 ¹⁶	BRIEF-A (GEC, BRI, MI) ADHD-RS-IV; CGI-I	GEC: LDX (-22,3); placebo(-11,1); BRI: LDX (-17,5); placebo (- 9,2); MI: LDX (-22,8); placebo (-11,2); ADHD-RS-IV: LDX (-21,4); Placebo (-10,3); CGI-I : LDX: (78,5%); Placebo:(34,7%)	Placebo (58,8%); LDX(78,5%). Efeitos adversos leves: boca seca diminuição do apetite, insônica, irritabilidade, cafaléia, i nsônia e diminuição de peso.

Wigal et al./ 2010¹⁷	PERMP	PERMP: Significativamente maior para o LDX em relação ao em todas as fases do estudo CGI-I: Placebo (23,1%); LDX: (76,5%) ; ADHD-RS-IV: Fases iniciais [(-12,3); (-16,8); (7,83); (-20,6)]; fase duplo-cego [(-21,6); -21,4)]. Mudança em relação a fase inicial do estudo : LDX (- 51%) ; placebo (-21,3%)	Placebo (35,9%); LDX (27,8%). Efeitos adversos leves a moderados: diminuição do apetite, boca seca, cefaleia, insônia, infecção do trato respiratório superior, irritabilidade, náuseas, ansiedade e nervosismo.
	CGI-I		
	ADHD-RS-IV		

Legenda: **ADHD- RS IV:** Attention-deficit/hyperactivity disorder Rating Scale; **BRI:** Behavioral Regulation Index; **BRIEF-A:** Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult version; **CGI-I:** Clinical Global Impression – Improvement; **CGI-S:** Clinical Global Impression – Severity.; **GEC:** Global Executive Composite; **LDX:** Lisdexanfetamina; **MI:** Metacognition Index; **PERMP:** Permanent Product Measure of Performance

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

ESTUDO 1

Brams, et al (2012)¹⁵ randomizaram 116 pacientes adultos, entre 18 e 55 anos, com diagnóstico de TDAH (segundo os critérios do DSM-IV-TR). As escalas ADHD-RS-IV e CGI-S foram utilizadas para avaliar a eficácia da droga. O estudo foi realizado entre abril de 2009 e julho de 2010.

Após os pacientes receberem a lisdexanfetamina por um período ≥ 6 meses, foi dado início à primeira fase do estudo (*open-label*) por 3 semanas, mantendo-se o uso da droga para todos os pacientes. Posteriormente foi iniciada a segunda fase do estudo, retirando-se a droga, configurando-se uma fase de retirada (*withdrawal*) durante um período de 2 semanas.

A eficácia do tratamento foi definida pelo aumento na ADHD-RS-IV em $\geq 50\%$, juntamente com um aumento ≥ 2 pontos na CGI-S. Os resultados encontrados demonstraram menor recidiva dos sintomas na fase de retirada no grupo do dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) em relação ao grupo do placebo: 8,9% e 75%, respectivamente. Em relação a escala ADHD-RS-IV, foi verificado aumento estatisticamente maior do placebo em relação ao grupo do LDX na fase de abstinência: +16,8 e +1,6 respectivamente. Em relação a classificação CGI-S, todos os pacientes foram classificados como sem sintomas, com sintomas limítrofes ou levemente doentes nas duas fases do estudo.

Ao se avaliar a segurança, foram relatados efeitos adversos de leves a moderados em: 48,2% dos pacientes do grupo do LDX apresentaram sintomas como cefaléia, insônia e infecção das vias aéreas superiores, frente aos 30,0% no grupo do placebo.

ESTUDO 2

Adler, et al. (2008)¹⁴ randomizaram 420 adultos, entre 18 e 55 anos, diagnosticados com TDAH moderado e grave (segundo os critérios DSM-IV-TR). O estudo foi realizado entre os meses de maio a novembro de 2006. Os pacientes receberam o LDX (30,50 ou 70 mg/dia) ou placebo. As escalas utilizadas como critério de melhora foram: ADHD-RS e CGI-S.

Os resultados encontrados mostraram melhora significativa da pontuação na ADHD-RS-IV para os paciente com uso do LDX em relação ao grupo placebo (-8,2 %). As mudanças foram maiores para doses mais elevadas da droga : [-16,2%(30mg /dia), -17,4% (50 mg/dia), - 18,6% (70 mg/dia)].

Em relação a CGI-I , também houve diferença da porcentagem de indivíduos que melhoram com uso do LDX *versus* placebo, apresentando “melhora” ou “grande” melhora” em relação ao início do estudo : Placebo = 29% ; LDX= 57%,(30 mg/dia),62%(50mg/dia), 61% (70mg/dia).

Em relação aos efeitos adversos, geralmente foram leves: boca seca, diminuição do apetite e insônia: 58% (placebo) e 79% (LDX 76%, 77%, 84%, respectivamente para 30mg, 50mg e 70mg).

ESTUDO 3

Adler, et al., (2013)¹⁶ incluíram em ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo 161 pacientes, sendo que 159 fizeram parte da população de segurança (placebo: 80; LDX : 79). O objetivo do estudo foi, após um período de 10 semanas, analisar a eficácia e segurança do dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) em adultos, entre 18 e 55 anos, previamente diagnosticados com TDAH (segundo os critérios do DSM-IV-TR), além do déficit de função executiva (DFE) clinicamente significativo (ADHD-IV-RS \geq 28 ; BRIEF-A \geq 65). A escala de avaliação utilizada como variável primária para a avaliação dos resultados de eficácia foi a BRIEF-A (BRI, GEC, MI) além de suas sub-escalas . A melhora na escala BRIEF-A, em relação ao início do estudo foi: GEC (LDX: 22,3 e placebo:11,1); BRI (LDX: 17,5 e placebo: 9,2); MI (LDX:22,8 e placebo 11,2).Como avaliação secundária, foi utilizada a ADHD-RS-IV. Houve redução na pontuação de 10,3 para o placebo e de 21,4 para o LDX. Ao analisar a CGI-I, foi verificada “melhora” ou “grande melhora” em 78,5% do grupo da LDX contra 34,7% do grupo do placebo.

Em relação à segurança, não foram encontrados resultados diferentes em relação ao uso de outras anfetaminas. A frequência de efeitos adversos foi para o placebo e LDX, respectivamente, 58,8% e 78,5%; sendo relatados os seguintes sintomas, respectivamente para o grupo placebo x LDX : falta de apetite (6,3% e 32,9%), boca seca (7,5% e 31,6%), cefaleias (2,5% e 25,3%), sensação nervosa (0% e 12,7%), insônia (3,8% e 12,7%), insônia inicial (6,3% e 10,1%), irritabilidade (3,8% e 10,1%), e diminuição do peso (0% e 10,1%). A maioria dos pacientes relatou que os efeitos adversos foram momentâneos e de leve intensidade, não havendo mortes ou sintomas mais graves.

ESTUDO 4

Wigal, et al., (2010)¹⁷ em um ensaio clínico aleatorizado do tipo cruzado duplo-cego incluíram 127 pacientes adultos, entre 18 e 55 anos, com diagnóstico primário de TDAH com base nos critérios descritos no DSM-IV-TR, além do diagnóstico a partir de uma avaliação psiquiátrica semi-estruturada (Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale, ACDS). Todos os indivíduos possuíam pontuação na ADHD-RS-IV \geq 28. O estudo foi realizado entre os meses de julho a dezembro de 2008. Foi feito a partir de uma simulação de um ambiente de trabalho. O principal objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia do LDX, segundo critérios mais objetivos do que aqueles aplicados em estudos com crianças

(baseado em mudanças comportacionais). Para isso foi utilizado a estratégia PERMP. Além deste, outros meios foram usados para a avaliação da eficácia, como a escala ADHD-RS-IV, como também a CGI-S e CGI-I. O estudo foi composto por 4 fases: triagem e *washout* (6 semanas); adequação da dose open-label (4 semanas); duplo-cego cruzado (2 semanas).

A estratégia de avaliação da eficácia foi a aplicação do PERMP nas últimas duas visitas do estudo (meia-hora antes e 2; 4; 8; 10; 12 e 14 horas depois da dose). Também foram aplicados outros instrumentos de avaliação(ADHD-RS-IV e CGI-I) em horários específicos durante a simulação do ambiente de trabalho, como também em todos os outros os momentos do estudo. Além disso, avaliações de segurança também foram aferidas.

A pontuação média total PERMP após a dose, foi significamente maior em todas as avaliações para o indivíduo em uso de LDX em comparação ao grupo placebo.

Para a escala ADHD-RS-IV, a média de redução das pontuações em cada fase do estudo foi : Fases iniciais [(-12,3); (-16,8); (7,83); (-20,6)]; fase duplo-cego [(-21,6); -21,4]. A média de variação percentual da ADHD-RS-IV do início de estudo até a última fase foi de -51% para o LDX e -21,3% para o placebo.

Em relação ao CGI-S, foi verificado, que no início do estudos, todos os pacientes (n = 142) foram classificados como moderadamente (64,8%), acentuadamente (32,4%), ou severamente (2,8%) doentes. Em todas as fases foram verificadas melhoras estatisticamente significativas do quadro do paciente em uso de LDX, apresentando “melhora” ou “grande melhora” segundo a CGI-I (76,5% e 23,1 % do grupo LDX e placebo, respectivamente).

Durante a avaliação de segurança, nenhuma morte ou efeitos adversos graves foram relatados. Durante a fase de adequação da dose (*open-label*), efeitos adversos foram relatados em 79,6 % dos indivíduos em uso do LDX. Já na fase do duplo-cego (*crossover*) foram observadas reações adversas em 27,8% no grupo do LDX e 35,9% para o placebo. Sendo identificados efeitos adversos como: diminuição do apetite, boca seca, cefaleia, insônia, infecção do trato respiratório superior, irritabilidade, náuseas, ansiedade e nervosismo.

DISCUSSÃO

O Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neurobiológico caracterizado por sintomas como impulsividade, níveis desorganizados de atenção e hiperatividade. Também associado a um conjunto de fatores externos, é uma interação entre nossas experiências e formas de se relacionar ou a própria personalidade. Dessa forma, agrupam-se em possíveis circunstâncias identificadoras do TDAH.

Estudos longitudinais demonstraram que o TDAH persiste na vida adulta em torno de 60 a 70% dos casos.¹⁸ Daí a necessidade de mais estudos voltados para esta população. Os psicoestimulantes tem sido o modelo mais efetivo no tratamento de adultos acometidos pelo TDAH.

Dentre os estudos, a única escala avaliação presente em todos foi a ADHD-RS-IV, demonstrando resultados semelhantes de eficácia em todos os estudos. A escala ADHD-RS-IV, tem seu uso bastante pronunciado em ensaios clínicos a fim de se verificar a resposta de um determinado tratamento do TDAH em adultos e crianças. Além disso, 3 dos 4 estudos utilizaram também a escala CGI-I. A associação dessas duas escalas em ensaios clínicos também é muito frequente. Inclusive há uma correlação de variações em suas pontuações: uma mudança de 10-15 pontos na ADHD-RS-IV corresponde a uma variação de 1 nível em classificação do CGI-I. Algumas outras escalas de avaliação também foram utilizadas para se assegurar a eficácia do tratamento, as quais também demonstraram melhora significativa dos sintomas do TDAH.

Por outro lado, os outros estudos utilizaram outras escalas de avaliação. A CGI-I, a qual qualifica a gravidade dos sintomas, foi utilizada pelos três outros estudos. Adler et. al (2008)¹⁴ avaliaram separadamente o uso de cada uma das 3 posologias do LDX (30 mg, 50 mg e 70 mg). De sua análise, foram encontrados valores positivos significativos de eficácia em todas as posologias utilizadas.

Adler et al (2013)¹⁶ conduziram um estudo, que, além das escalas já referidas - ADHD-RS e CGI-I - também utilizou a BRIEF-A (subdivida entre as subescalas GEC, BRI, MI) a qual avalia as funções executivas do paciente. Através da pontuação global da subescala GEC, o estudo encontrou resultados positivos e equivalentes ao esperado para eficácia da droga.

Em 2010 Wigal et al¹⁹ demonstraram, através de uma escala de avaliação que mede a quantidade de problemas de matemática resolvidos por um determinado intervalo de tempo – PERMP-, aumento significativo do poder resolutivo do paciente e sua capacidade em permanecer na tarefa frente aos problemas de matemática. Esse estudo reafirmou a eficácia do LDX para o tratamento do TDAH.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão analisou a eficácia do LDX *versus* placebo. Porém, apenas um estudo utilizou a manutenção de sua eficácia mesmo após a retirada. Tal estudo, conduzido em 2012 por Brams et al.¹⁵, verificou, que, após a retirada da droga (fase de abstinência), a sua eficácia era mantida e consideravelmente maior se comparada ao placebo.

Para avaliar a segurança, em todos os estudos incluídos nesta revisão foram avaliados efeitos adversos durante o uso do dimesilado de lisdexanfetamina ou ausência de tais sintomas durante o período de retirada da droga – no referente estudo conduzido por Brams et al. (2012).¹⁵ Dentre os efeitos adversos relatados, diminuição do apetite foi o mais comum. Contudo, em todos artigos incluídos nesta revisão não foram relatados grandes incidência de efeitos adversos. Além disso, não foi relatado nenhum efeito adverso de maior gravidade.

O presente estudo possui limitações em decorrência do baixo número de artigos disponíveis. Por ser uma droga relativamente nova e em uma população ainda não tão estudada em sua relação com TDAH, ainda se vê necessário a necessidade de mais de estudos referente ao tema.

CONCLUSÃO

1. Os resultados de eficácia, com as respectivas melhorias nos sintomas do TDAH, foram semelhantes em todos os estudos, independente da escala utilizada.
2. A frequência dos efeitos adversos foi semelhante em todos os estudos. Não sendo relatado nenhum efeito adverso de maior gravidade durante o uso da droga.
3. Apesar da disponibilidade de poucos estudos que abordem a eficácia e segurança do uso do dimesilato de lidesxanfetamina no tratamento do TDAH em adultos, os ensaios clínicos, através de suas diferentes escalas de avaliação já demonstram melhoria significativa dos sintomas do transtorno durante o tratamento.

SUMMARY

Introduction: In childhood, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by inattention, hyperactivity and impulsivity. In adulthood, the demands of life ask for more frequent and complex requirements, and show problems due to inattention, while decreasing hyperactivity and / or impulsivity. ADHD in adults, although already with scientific support, is still a reason for controversy among specialists. Most of the existing knowledge is still due to the extrapolation of the findings of studies with populations of children or adolescents and that is why we need new studies in the adult population. Psychostimulant therapies are considered as reference in the treatment of the disorder in adults. The pro-drug lisdexamphetamine dimesylate is one of the drugs used for the treatment of ADHD. **Objectives:** To analyze the efficacy and safety of lisdexamphetamine in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. **Methodology:** In this systematic literature review, clinical trials, observational (cohort or case-control) studies with adult ADHD subjects using lisdexamphetamine dimesylate were considered. English and Portuguese texts were considered in our search. **Results:** Of the 32 articles identified, 4 articles were included in the systematic literature review. All studies have demonstrated similar results regarding the efficacy and safety of lisdexamphetamine dimesylate in the treatment of ADHD in adults. For this, different scales of evaluation and frequency of adverse effects were used. **Conclusion:** Lisdexamphetamine dimesylate was shown to be effective and safe in the treatment of ADHD in adults. All studies converged on their results. There is still little availability of studies related to the topic.

Key words: 1. ADHD 2. lisdexamphetamine 3. Efficacy and safety

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Giblin J. Effect size of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgraduate medicine*. 2011;123(2):169-76.
2. Adler LA, Dirks B, Deas P, Raychaudhuri A, Dauphin M, Saylor K, et al. Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. *BMC psychiatry*. 2013;13(1):253.
3. Dias G, Segenreich D, Nazar B, Coutinho G. Diagnosticando o TDAH em adultos na prática clínica. *J bras psiquiatr*. 2007;56(1).
4. Goodman DW. Lisdexamfetamine dimesylate: the first prodrug stimulant. *Psychiatry*. 2007;4:39-45.
5. Association AP. Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-: DSM-5: Artmed Editora; 2014.
6. Mannuzza S, Castellanos FX, Roizen ER, Hutchison JA, Lashua EC, Klein RG. Impact of the impairment criterion in the diagnosis of adult ADHD: 33-year follow-up study of boys with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2011;15(2):122-9.
7. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American journal of psychiatry*. 2000;157(5):816-8.
8. Vadalà R, Giugni E, Pichiecchio A, Balottin U, Bastianello S. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): from a childhood neuropsychiatric disorder to an adult condition. *Functional neurology*. 2011;26(3):117.
9. Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S, et al. Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(6):1061-70.
10. McDonagh MS, Peterson K, Thakurta S, Low A. Drug class review: pharmacologic treatments for attention deficit hyperactivity disorder. 2011.
11. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(4):716-23.
12. Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ, Goodman D. Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. *Journal of attention disorders*. 2011:1087054711403716.

13. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(6):1388-98.
14. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(9):1364.
15. Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(7):977-83.
16. Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):694-702.
17. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behavioral and Brain Functions*. 2010;6(1):1.
18. Mattos P, Palmira A, Salgado CA, Segenreich D, Grevet E, Oliveira IRd, et al. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2006;28:50-60.
19. Brams M, Moon E, Pucci M, Lopez FA. Duration of effect of oral long-acting stimulant medications for ADHD throughout the day. *Current medical research and opinion*. 2010;26(8):1809-25.
20. Goodman DW, Faraone SV, Adler LA, Dirks B, Hamdani M, Weisler R. Interpreting ADHD Rating Scale Scores: Linking ADHD Rating Scale Scores and CGI Levels in Two Randomized Controlled Trials of Lisdexamfetamine Dimesylate in ADHD. *Primary Psychiatry*. March 2010; 17(3)38-46