

# Comparação entre Lisdexanfetamina e Metilfenidato no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade infantil: uma revisão de Literatura

Comparison between Lisdexamfetamine and Methylphenidate in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children: a literature review

*Larissa Duran Luz<sup>1</sup>; Raphaela Mello da Silva Côrtes<sup>1</sup> e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patricia de Almeida Maroñas<sup>2</sup>*

**Resumo:** O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição neuropsiquiátrica multifatorial caracterizada por desatenção, hiperatividade e impulsividade. Sua abordagem deve ser multimodal, incluindo intervenções psicossociais e comportamentais, associadas ao uso de medicamentos quando necessário. No Brasil, os mais utilizados são o metilfenidato (MPH) e a lisdexanfetamina (LDX). O MPH, primeira escolha terapêutica, bloqueia transportadores de dopamina e noradrenalina, elevando os níveis desses neurotransmissores. A LDX, um pró-fármaco da dextroanfetamina, é administrada em dose única diária, favorecendo a adesão ao tratamento. Sua conversão gradual em anfetamina ativa reduz riscos de abuso e flutuações plasmáticas. Ambos os medicamentos são eficazes na redução dos sintomas centrais do TDAH. A escolha entre MPH e LDX deve considerar fatores como efeitos colaterais, comorbidades, custo, acessibilidade e preferência dos pacientes e familiares. Portanto, este estudo tem como objetivo, através de uma revisão de literatura, comparar esses medicamentos quanto à eficácia, tolerabilidade e aceitabilidade baseada nas análises de estudos. **Palavras-chave:** “TDAH”, “MPH”, “LDX”, “Lisdexanfetamina”, “Metilfenidato”.

**Abstract:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a multifactorial neuropsychiatric condition characterized by inattention, hyperactivity, and impulsivity. Its treatment approach must be multimodal, including psychosocial and behavioral interventions combined

- 
- 1 Graduanda do 3º ano do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques e monitora da Unidade Curricular de Farmacologia Básica.
  - 2 Professora das Unidades Curriculares de Farmacologia Básica e Farmacologia Clínica do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques

with medication if necessary. In Brazil, the most commonly used medications are methylphenidate (MPH) and lisdexamfetamine (LDX). MPH, the first-line therapeutic option, works by blocking dopamine and norepinephrine transporters, thereby increasing the levels of these neurotransmitters. LDX, a prodrug of dextroamphetamine, is administered as a once-daily dose, promoting treatment adherence. Its gradual conversion into active amphetamine reduces the risks of abuse and plasma level fluctuations. Both medications have shown significant efficacy in reducing the core symptoms of ADHD. The choice between MPH and LDX should consider factors such as side effect profiles, comorbidities, cost, accessibility, and patient and family preferences. Therefore, this study aims, through a literature review, to compare these medications regarding their efficacy, tolerability, and acceptability based on analyses of existing studies. **Keywords:** “ADHD,” “MPH,” “LDX,” “Lisdexamfetamine,” “Methylphenidate.”

## Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), também chamado de Síndrome Hiperkinética, e seus desdobramentos no meio científico e educacional, representa uma questão que levanta inúmeras controvérsias e discussões, encontrando-se em evidência nos debates e pesquisas médicas desde o início do século XX [1].

Dessa forma, definir o TDAH implica em considerar que não existe uma descrição exclusiva e assertiva sobre o transtorno capaz de descrevê-lo completamente, mas sim múltiplas versões, sejam essas relacionadas ou não, configurando-o como uma doença crônica, complexa, heterogênea e multifatorial [1].

Portanto, a análise do TDAH deve considerá-lo como um resultado da conjugação de fatores genéticos, do ambiente familiar e da história gestacional [2] que culmina na

apresentação de três tipos de sintomas principais: déficit de atenção, hiperatividade e/ou impulsividade [3]. O quadro clínico de tal condição caracteriza-se com início precoce, falta de perseverança em atividades que demandam um esforço mental por um tempo prolongado, associada a uma atividade global desorganizada, incoordenada e excessiva, sempre tendendo a impulsividade [4].

Para Brzozowski & Caponi (2009), o TDAH é o diagnóstico psiquiátrico mais comum da infância, possuindo uma taxa média de prevalência, no Brasil, de 3,6 a 5 % da população escolar e, sendo seu diagnóstico realizado através de critérios estabelecidos em guias oficiais, sendo fundamentalmente clínico e subjetivo [5].

No Brasil, dois medicamentos são liberados pela Anvisa para o tratamento do TDAH: MPH e LDX [6].

Desse modo, na prática clínica, os estimulantes são a primeira opção de tratamento medicamentoso pela sua disponibilidade e ação rápida, mas para além disso, existe, ainda, o tratamento não medicamentoso, que se baseia na terapia comportamental-cognitiva [7]. Neste estudo, faremos uma comparação, baseado numa revisão de literatura, entre os dois fármacos citados para o tratamento do TDAH, com o objetivo de analisar a melhor conduta terapêutica atual, levando em conta os seguintes aspectos: alteração dos sintomas do TDAH; tolerabilidade (proporção de abandono do tratamento) e aceitabilidade em pacientes infantis com diagnóstico de TDAH [4]. Para esse objetivo, esse trabalho foi baseado em um levantamento bibliográfico através de buscas avançadas nas bases Scielo, PubMed, UpToDate, assim como, das Diretrizes Terapêuticas do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Foi analisado o período entre os anos de 2004 e 2023 a fim de reunir informações atualizadas, mais precisas sobre o tema e com maior nível de evidência para a revisão sistemática. A estratégia de busca utilizou as seguintes palavras chaves: “TDAH”, “MPH”, “LDX”, “Lisdexanfetamina” e “Metilfenidato”.

## **Desenvolvimento**

O tratamento para TDAH, conforme as diretrizes da Associação

Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA), deve ser multimodal [8], de modo a incluir a psicoterapia comportamental, fonoterapia (se necessário), informações para pais e professores, treinamento dos portadores com técnicas comportamentais específicas e medicação [8]. Ao se decidir pela necessidade de associar também um tratamento medicamentoso (ausência de resposta ao tratamento psicoterapêutico e comportamental em crianças com menos de 6 anos ou tratamento de crianças maiores de 6 anos), os estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC) como o MPH e a LDX, constituem uma opção de tratamento. A literatura demonstra que a eficácia e o perfil de efeitos colaterais são muito semelhantes entre os diversos estimulantes do SNC disponíveis. Assim, na escolha do fármaco, critérios subjetivos como, por exemplo, o custo, a acessibilidade e a preferência pessoal de cada médico, devem ser considerados [9].

As diretrizes sugerem seis linhas terapêuticas de medicações. A 1ª e a 2ª linha incluem psicoestimulantes como MPH e a LDX; a 3ª linha inclui a atomoxetina; a 4ª e a 5ª linha incluem nortriptilina e imipramina; a 6ª linha inclui a clonidina; e a 7ª linha inclui a modafinila [8].

Os medicamentos aprovados pela ANVISA para o tratamento de TDAH são: LDX, MPH de ação curta, MPH de ação prolongada e ato-

moxetina. As outras medicações indicadas pela ABDA são usadas *off-label*, ou seja, sem indicação em bula aprovada pela ANVISA para TDAH [8].

O medicamento mais recomendado para casos diagnosticados com TDAH, é o MPH, considerado como o tratamento de primeira linha, sendo vendido no Brasil com dose terapêutica de 20 a 60 mg/ dia. No Brasil, o MPH está disponível em três formulações, sendo duas de liberação prolongada (ER) e uma de liberação imediata (IR). A formulação IR exige o uso de várias doses ao longo do dia, devido a sua rápida absorção e metabolismo. As formulações ER são consideradas, além de mais práticas, mais seguras, pois diminuem o risco do efeito de reforço causado por súbitos aumentos do nível plasmático de MPH, reduzindo o potencial de abuso ao mesmo tempo, em que mantém a ação terapêutica [10]. Como a meia-vida do MPH é curta (de 3 a 4 horas), frequentemente pode-se usar a administração de três doses diárias. No entanto, alguns pacientes não toleram a terceira dose devido à insônia [11]. Normalmente se inicia o tratamento com a administração de doses mais baixas, que vão aumentando gradativamente [10]. O medicamento é descrito pela ANVISA como passível de notificação de receituário do tipo - A, substância que pode determinar dependência física ou psíquica, aprova-

da pela Convenção Única sobre Entorpecentes [10].

Nos últimos anos, surgiu um crescente interesse em relação aos estudos de genética molecular no TDAH e foi evidenciado que o principal alvo dessas pesquisas são genes que codificam componentes dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e, mais recentemente, serotoninérgico, uma vez que dados de estudos neurobiológicos sugerem fortemente o envolvimento desses neurotransmissores na fisiopatologia do transtorno [11].

Nesse sentido, os alvos farmacológicos primários para o MPH são o transportador de dopamina (DAT) e o transportador de norepinefrina (NET). Assim, o bloqueio desses transportadores de neurotransmissores resulta em menor recaptação pré-sináptica, gerando o aumento dos níveis de noradrenalina e dopamina na fenda sináptica [12]. Dentre os efeitos colaterais nas crianças que surgem em curto prazo, prevalecem a redução de apetite, insônia, cefaleia e dor abdominal, sendo a maioria autolimitada, dose-dependente e de média intensidade. Dentre aqueles em longo prazo, são descritas alterações discretas de pressão arterial e frequência cardíaca e uma possível discreta diminuição da estatura. O abuso e a dependência ao medicamento são observados muito raramente [13]. Dessa forma, nenhum

efeito adverso é considerado grave para que o uso do MPH seja abolido.

A LDX é um medicamento para TDAH que tem sido amplamente pesquisado nos últimos anos. Ele oferece uma alternativa de tratamento com baixo potencial de abuso e um perfil de tolerabilidade semelhante ao de outros estimulantes [14]. A duração da ação da LDX é superior à de qualquer outro estimulante de ação prolongada, estendendo-se até 13 horas em crianças e 14 horas em adultos com TDAH [15].

Após a administração oral da LDX, um pró-fármaco de d-anfetamina (dextroanfetamina) ligado covalentemente a uma l-lisina, a LDX é rapidamente absorvida do intestino delgado para a corrente sanguínea através do transportador peptídico 1 (PEPT1), atingindo o T<sub>max</sub> em 1-2 horas. Uma vez convertido em d-AMP ativo, ele atravessa a barreira hematoencefálica para acessar o SNC e produzir seus efeitos. Similar ao MPH, o AMP (anfetamina) tem baixa ligação às proteínas plasmáticas (16-20%) e se distribui rapidamente pelo corpo, penetrando facilmente no SNC [16].

Embora a LDX seja rapidamente absorvida, ela não atravessa a barreira hematoencefálica até ser convertida em d-AMP ativo. O radical "dimesilato" ajuda a retardar a liberação do medicamento no corpo, o que resulta em uma ação mais pro-

longada ao longo do dia. Após a administração oral, a LDX inativa é rapidamente absorvida do intestino delgado para a corrente sanguínea, onde é convertida em l-lisina e d-AMP ativo. Portanto, as propriedades farmacocinéticas da LDX são descritas tanto para a forma LDX inativa quanto para o d-AMP ativo [17].

A LDX é quase totalmente excretada pela urina (96%), com 42% da dose eliminada como AMP, 25% como ácido hipúrico e 2% como LDX intacta. Diferente do AMP, a eliminação da LDX não depende do pH urinário e seu t<sub>1/2</sub> é geralmente inferior a 1 hora [17].

Inicialmente, a LDX estava disponível apenas como cápsula, que podia ser engolida inteira ou aberta e misturada com algum líquido. Recentemente, também foi formulado como comprimido para mastigar, oferecendo uma alternativa para pacientes com dificuldades de deglutição. Ambas as formulações estão disponíveis em dosagens de 10, 20, 30, 40, 50 e 60 mg, com a cápsula adicionalmente disponível em 70 mg. As doses de 30 a 70 mg em crianças com TDAH e de 50 a 250 mg em adultos saudáveis mostraram-se proporcionais [6].

Em crianças com TDAH, o T<sub>max</sub> (tempo para que seja atingida a concentração sanguínea máxima da substância) para LDX e d-AMP foi atingido em aproximadamente 1

hora e 3,5 horas, respectivamente, após uma dose única de 30, 50 ou 70 mg em jejum. O  $t_{1/2}$  de eliminação foi de cerca de 30 minutos para LDX e aproximadamente 9 horas para d-AMP [17]. Embora a  $C_{max}$  (concentração máxima alcançada do fármaco para uma determinada dose terapêutica) e a AUC (área sob a curva - parâmetro farmacocinético fundamental que descreve a exposição total de um medicamento ao longo do tempo no corpo de um paciente) tenham sido maiores em crianças com TDAH comparadas a adultos saudáveis, não houve diferenças após a normalização da dose e do peso corporal entre doses únicas de 30 e 70 mg [7]. No tocante ao mecanismo de ação, a LDX age não só bloqueando a recaptação do neurotransmissor dopamina, assim como o MPH, mas também estimulando a produção dela e de noradrenalina - atuação responsável pelos efeitos estimulantes do fármaco [18]. Além disso, como exposto, a LDX não é a substância ativa que exerce as funções terapêuticas, mas sim a dextroanfetamina, resultante da degradação enzimática da primeira. Como a dextroanfetamina possui uma meia vida maior que o MPH, este tem um efeito de duração menor que aquele [19].

Desde os primeiros estudos até as revisões mais recentes, a LDX mostrou-se mais eficaz do que o placebo na redução dos principais sinto-

mas de TDAH [20]. Uma meta-análise indicou que as anfetaminas são moderadamente mais eficazes que o MPH no tratamento do TDAH [21]. O perfil de segurança e tolerabilidade da LDX em pacientes com TDAH é semelhante ao de outros estimulantes [22].

Nos estudos que avaliaram os efeitos adversos da LDX, a perda de apetite foi a mais comum. Cerca de 25% dos pacientes tratados com LDX, independentemente da idade, apresentam perda de peso em 9% das crianças e adolescentes, anorexia em 10,8% dos pacientes e insônia em 11% a 19% dos pacientes. Dores de cabeça ocorrem em pouco mais de 10% dos pacientes que recebem LDX e boca seca ocorre em 7% das crianças e adolescentes [20, 22].

Dessa forma, após longa comparação entre a LDX e o MPH no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) infantil, revelou-se que ambos os medicamentos são amplamente utilizados e eficazes para o tratamento deste transtorno [7]. Contudo, eles apresentam diferenças significativas quanto a seus perfis farmacológicos e de tolerabilidade, de forma que o MPH é, frequentemente, considerado o tratamento de primeira linha, devido a seu longo histórico de uso e grande disponibilidade de formulações, além de ter liberação imediata e prolongada [10]. Seu mecanismo de ação principal, ao blo-

quear os transportadores de dopamina e noradrenalina, faz com que os sintomas de desatenção e hiperatividade melhorem ao aumentar os níveis desses neurotransmissores na fenda sináptica [10]. No entanto, a necessidade de doses múltiplas ao longo do dia pode levar a dificuldades de adesão ao tratamento, uma vez que é existente uma parcela de pacientes que não toleram a terceira dose devido a questão da insônia [11], além de gerar risco do aparecimento de cefaleias e diminuição de apetite, apesar de rara, especialmente em crianças [13]. Por outro lado, a LDX, um pró-fármaco da dextroanfetamina, se destaca pela duração de ação mais prolongada, com efeitos que se estendem por até 13 horas em crianças e 14 horas em adultos [15]. Sendo assim, algo que se destaca em relação ao problema de adesão ao tratamento do MPH, uma vez que a LDX possui uma única dose diária [17]. Além disso, a conversão gradual da LDX em anfetamina ativa, reduz o risco de picos rápidos de concentração plasmática, algo que minimiza a possibilidade de abuso, tendo extrema relevância no contexto pediátrico [18]. Apesar disso, o uso de LDX pode estar associado a efeitos adversos como perda de apetite, insônia e dor de cabeça, observados em quantidades significativas de pacientes [17]. Em relação à eficácia, estudos mostram que tanto a LDX quanto o MPH são eficazes na redu-

ção dos sintomas centrais do TDAH. No entanto, algumas meta-análises sugerem que a LDX pode ser ligeiramente mais eficaz do que o MPH, embora essa diferença seja considerada subclínica [21]. Outro ponto importante levantado é a tolerabilidade, de modo que, o MPH é conhecido por apresentar alguns efeitos adversos de curta duração, como redução de apetite e distúrbios de sono, sendo estes geralmente manejáveis com ajuste de dose [13]. Já a LDX, embora tenha um perfil de efeitos adversos semelhantes, possui a vantagem de uma menor propensão ao abuso devido à sua conversão enzimática em anfetamina ativa [19]. Além disso, os custos e a acessibilidade também são fatores relevantes na escolha do medicamento: o MPH, por ser mais antigo, tende a ser mais acessível e estar mais disponível no sistema de saúde pública, enquanto a LDX, sendo uma droga mais recente, ainda pode ter um custo mais elevado [9]. Por fim, é de extrema relevância considerar as diferentes respostas individuais aos medicamentos, já que alguns pacientes podem responder melhor a um fármaco do que ao outro, levando em consideração fatores genéticos, comorbidades e histórico familiar [2].

## Conclusão

Essa revisão de literatura demonstra que tanto o MPH quanto a LDX são opções terapêuticas eficazes

e seguras para o tratamento do TDAH em crianças. O MPH continua a ser a primeira linha de tratamento pela sua eficácia bem documentada, múltiplas formulações e disponibilidade. No entanto, a LDX surge como uma boa alternativa, especialmente para pacientes que requerem dose diária por apresentarem risco de adesão inadequada ao tratamento com o MPH. Apesar das diferenças em seus perfis farmacológicos e de efeitos colaterais, a escolha entre esses medicamentos deve ser individualizada, levando em consideração as características clínicas do paciente, as preferências do núcleo familiar e os possíveis efeitos adversos. Além disso, é importante ressaltar que a importância de integrar o tratamento medicamentoso com intervenções psicossociais e comportamentais a fim de garantir uma abordagem multimodal para que o manejo do TDAH infantil seja o melhor e mais personalizado possível.

## Referências Bibliográficas

- [1] Carvalho, A. dos S.M. de, Ferreira, L.M., Albuquerque, L.F. da S., Jagobucci, L.A., Souza, K. de L.A., Triches, J.C., Almeida, L.M. de, Pereira, I. dos S., Pereira, E. dos S., Souto, P.F. The History of ADHD – Evolution. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 2, p. e7611225604, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i2.25604. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25604>.
- [2] Paes, S.S.M., Renk, V.E., Simão-Silva, D.P. A inclusão de alunos com TDAH – um decênio das diretrizes de Educação Especial em Santa Catarina: um modelo de beneficência? Ensaio, v. 30, n. 114, p. 254–273, jan. 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S0104-40362021002902308>

[3] CENTRO ANDALUZ DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS (CADIME). Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): actualización. Boletín terapéutico Andaluz. Granada: CADIME, v. 33, n. 04, 2018.

[4] TDAH – Posicionamento Técnico ABENEPI – Sapiens | Abenepe, nov. 2019 Disponível em: <<https://abenepe.org.br/artigos/tdah-posicionamento-tecnico-abenepe-sapiens/>>.

[5] Brzozowski, F.S., Caponi, S. (2009). Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade: classificação e classificados. Physis: Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, 2009, p. 1165-1187. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/physis/v19n4/v19n4a14.pdf>>.

[6] Stevens, J.R., Wilens, T.E., Stern, T.A. Using Stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. The Primary Care Companion For CNS Disorders, v. 15, n. 2, 28 mar. 2013. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3733520/>>.

[7] MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade: Relatório de Recomendação. 2021. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/2021\\_0319\\_Relatorio\\_601\\_metilfenidato\\_lisdexanfetamina\\_TDAH.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/2021_0319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf).

[8] Nascimento, M.H.F., Fernandes, R.M., Barbosa, A.M. Lisdexanfetamina comparada a metilfenidato ou antidepressivos no tratamento de TDAH em crianças e adolescentes: revisão rápida de evidências. Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Candido Santiago”. 2022;8(e80011):1-17. Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/5tw77>

[9] CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA (Brasil). Lisdexanfetamina no tratamento do TDAH: Nota técnica. Brasília: CNJ, 2014. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/wp-content/uploads/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/0720e08915e0be4e1c0d8b12bf024b99.pdf>



- [10] Gomes, L.E.S., Freitas, G.R.M. Metilfenidato no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2020. Disponível em: <https://www.ufpb.br/cim/contents/menu/cimforma/metilfenidato-no-tratamento-do-transtorno-de-deficit-de-atencao-e-hiperatividade-tdah>.
- [11] Rohde, L.A., Halpern, R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 3, p. 61-70, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/vsv6yydfR59j8Tty9S8J8cq/?lang=pt>
- [12] Golan D.E., Tashjian Jr, A.H., Armstrong, E.J., Armstrong, A.W. *Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen, 2014. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>.
- [13] Pastura, G., Mattos, P. Efeitos colaterais do metilfenidato. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 31, n. 2, p. 100–104, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/sQDT8qkTXHYKngY5qM87z4F/#>
- [14] Diaz-Orueta, U., Fernandez-Fernandez, M.A., Morillo-Rojas, M.D., Climent, G. (2016). Eficácia da lisdexanfetamina na melhora dos sintomas comportamentais e cognitivos do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: tratamento monitorado por meio do teste de realidade virtual AULA Nexplora. *Revista de neurologia*, 63 (1), 19-27. Disponível em <https://doi.org/10.33588/rn.6301.2015488>
- [15] Ermer, J.C., Pennick, M., Frick, G. (2016). Dimesilato de lisdexanfetamina: entrega de pró-fármaco, exposição à anfetamina e duração da eficácia. *Investigação Clínica de Medicamentos*, 36 (5), 341-356. Disponível em: <https://rdcu.be/dY1pf>
- [16] Mickle, T., Krishnan, S., Bishop, B., Lauderback, C., Moncrief, J.S., Oberlender, R., Piccariello, T. Abuse-resistant amphetamine compounds (US 7,105,486 B2) United States, 2006. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US7105486B2>.
- [17] Mattos, P. Lisdexamphetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: pharmacokinetics, efficacy and safety in children and adolescents. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 41, n. 2, p. 34–39, mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000007>.
- [18] Maciel, F.D., Fonseca, M.E., Franco, J.V.V., Azeredo, J.P.S., Lima, A.M. de, Almeida, F. V., Silva, F.P.B., Aguiar, K.C., Lobo, G.S., Leal, J.P. de J.S. Safety and efficacy of lisdexamphetamine dimesylate in attention deficit hyperactivity disorder: a literature review. *Research, Society and Development*, /S. I./, v. 12, n. 2, p. e28412240259, 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40259>.
- [19] Markowitz J.S., Patrick, K.S. The clinical pharmacokinetics of amphetamines utilized in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27:678–689. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0071>.
- [20] Biederman, J., Krishnan, S., Zhang, Y., Mcgough, J., Findling, R. (2007). Eficácia e tolerabilidade do dimesilato de lisdexanfetamina (NRP-104) em crianças com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: um estudo de Fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, dose forçada, grupos paralelos. *Terapêutica Clínica*, 29 (3), 450-463. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(07\)80083-X](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80083-X).
- [21] Coghill, D.R., Caballero, B., Sorooshian, S., Civil, R. (2014). Uma revisão sistemática da segurança do dimesilato de lisdexanfetamina. *Drogas para o SNC*, 28 (6), 497-511. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-014-0166-2>.
- [22] Coghill, D.R., Banaschewski, T., Lecendreux, M., Soutullo, C., Jonhson, M., Zuddas, A., Squires, L. (2013). Estudo europeu, randomizado, de fase 3 de dimesilato de lisdexanfetamina em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Neuropsicofarmacologia Europeia*, 23 (10), 1208-1218. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.012>