

# USO OFF LABEL DO DIMESILATO LIXDEXANFETAMINA: REVISÃO INTEGRATIVA

Off Label use of lisdexamphetamine dimesylate: integrative review

**SILVA**, Julya Rebellato e  
Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

**SILVA**, Isabella Stuchi da  
Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

**MASOTTI**, Thaís Maria Tonini  
Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

**BARBOZA**, Ana Letícia  
Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

**RENNÓ**, André Lisboa  
Faculdade São Leopoldo Mandic

**Resumo:** O dimesilato lisdexanfetamina é aprovado para o uso clínico no controle do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e a compulsão de alimentar, justificado por mecanismos farmacológicos de modulação de neurotransmissores no sistema nervoso central. Pela farmacodinâmica do fármaco, há relatos do uso *off label* para outras doenças e situações clínicas diversas, não aprovadas previamente por uma entidade reguladora competente. Este trabalho tem como objetivo avaliar uso *off label* do dimesilato lisdexanfetamina. Nossos resultados demonstraram o uso *off label* na redução/prevenção do uso de drogas de abuso, no ritmo cognitivo lento, transtorno depressivo e de humor e na anejaculação. Todos estes usos demonstraram segurança e eficácia do fármaco.

**Palavras-chaves:** off-label, dimesilato lisdexanfetamina, Venvanse®.

**Abstract:** Lisdexamphetamine dimesylate is approved for clinical use in the control of attention deficit hyperactivity disorder and binge eating, justified by pharmacological mechanisms of neurotransmitter modulation in the central nervous system. Due to the pharmacodynamics of the drug, there are reports of off-label use for other diseases and various clinical situations, not previously approved by a competent regulatory entity. This study aims to evaluate the off-label use of lisdexamphetamine dimesylate. Our results demonstrated off-label use in the reduction/prevention of the use of drugs of abuse, in slow cognitive tempo, depressive and mood disorders and in anejaculation. All these uses demonstrated safety and efficacy of the drug.

**Key-words:** off-label, dimesylate, lisdexamphetamine, Venvanse®.

## INTRODUÇÃO

As atividades realizadas pelo organismo, básicas ou complexas, são movidas pelo sistema nervoso central (SNC), através de respostas motoras e mentais sob influência de estímulos nervosos (NOGUEIRA et al., 2019). A propagação de informações vindas de impulsos nervosos, chamados de funções sinápticas, um neurônio propaga o impulso para um outro neurônio subsequente (NOGUEIRA et al., 2019). Ao receber um determinado impulso, os neurônios liberam neurotransmissores específicos, considerados como mensageiros químicos, que interagem com a proteína receptora (receptores) do próximo neurônio (pós-sináptico), transportando os estímulos e equilibrando os sinais entre si (SILVA, 2021). A atuação correta desses neurotransmissores é importante, pelo fato de refletir diretamente nos processos fisiológicos do organismo (SILVA, 2021).

O desequilíbrio ou alteração na funcionalidade dos neurotransmissores, são hipóteses de algumas doenças psiquiátricas e neurológicas, como no caso do transtorno ao déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) (SILVA, 2021; CHILDRESS et al., 2022; MATOS, 2014). O TDAH é uma síndrome multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, afetando o desenvolvimento e a funcionalidade de diferentes áreas cerebrais em especial o lobo frontal, por meio de uma anomalia nos neurotransmissores como a dopamina (DA), serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) (NETA et al., 2020; SILVA, 2021). Eles sofrem alterações, que desencadeiam desequilíbrio no metabolismo do indivíduo acarretando dificuldades quanto ao nível cognitivo, além de afetar habilidades como a de processar informações de modo eficiente e preciso (NETA et al., 2020; SILVA, 2021). O TDAH é a segunda síndrome mais recorrente em crianças, formada por uma tríade de sintomas: a desatenção, hiperatividade e impulsividade - podendo persistir na vida adulta do indivíduo (SILVA, 2021). Após o diagnóstico, o objetivo terapêutico é a tentativa de melhora dos sintomas e da qualidade de vida e, na fase adulta, faz necessário a intervenção psicossocial e psicofarmacológica (NOGUEIRA et al., 2019)

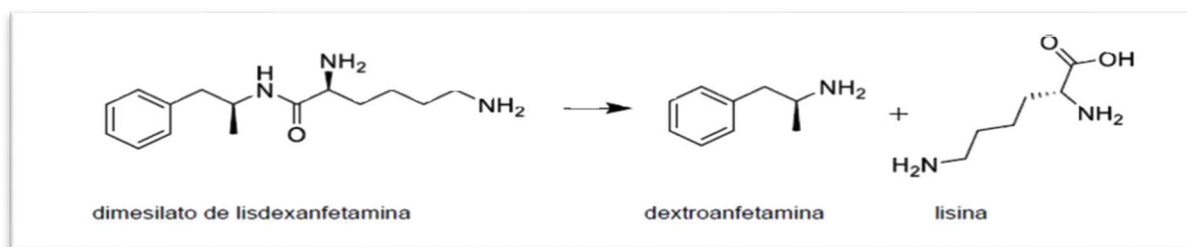
A intervenção farmacológica, é realizada através de fármacos estimulantes, por possuir uma alta eficiência, pelo fato do mesmo ter o

seu mecanismo de ação atuante no bloqueio da recaptação de neurotransmissores como a DA, e estimulando a sua produção, juntamente com a NA. (MACIEL et al., 2023; MATOS, 2014). Tal mecanismo de ação é princípio da propriedade farmacodinâmica do dimesilato lisdexanfetamina, comercializado com o nome de Vyvanse® no exterior e Venvanse® no Brasil.

Nos Estados Unidos o uso do dimesilato lisdexanfetamina foi liberado desde 2007 para o tratamento do TDAH em crianças (maiores de seis anos) e adultos, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), após avaliação de ensaios clínicos que comprovaram a eficácia e segurança do fármaco (MACIEL et al., 2023; CHILDRESS et al., 2022). No Brasil, o dimesilato lisdexanfetamina foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2010 para o tratamento adulto e pediátrico do TDAH. Atualmente o fármaco é considerado como substância sujeita a controle especial, pertencente a lista A3 da portaria nº 344/98. (CERQUEIRA et al., 2021; NETA et al., 2020).

Atualmente o dimesilato lisdexanfetamina é apresentado em cápsulas para via oral, com três doses (30 mg, 50 mg e 70 mg). A absorção não é alterada no estado alimentado ou jejum ou pela presença de outros fármacos administrados por via oral (CERQUEIRA et al., 2021).

O dimesilato lisdexanfetamina é um pró-fármaco, que é convertido em dextroanfetamina (forma ativa - com propriedades de modulação de neurotransmissores) pela reação de hidrólise realizada em células sanguíneas (Figura 01) (NETA et al., 2020).



**Figura 01.** Reação de hidrólise do dimesilato de lisdexanfetamina (pró-fármaco) para dextroanfetamina (forma ativa) Fonte: NETA et al., 2020.

A dextroanfetamina (forma ativa) consegue atuar no bloqueio da recaptação e liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, o que minimizando os sintomas do TDAH, possibilitam o aumento da concentração, atenção e memória (NETA et al., 2020).

Dentre os efeitos adversos pelo uso crônica do fármaco destaca-se irritabilidade, distúrbio do sono, náuseas, perda de apetite e consequentemente perda de peso (anorexia) (CERQUEIRA et al., 2021). A anorexia acompanhada/ consequente da perda de apetite é justificada pela ação no SNC do fármaco, com alterações dos níveis de neurotransmissores citados (ZAROS, 2018). Por conta desta efeito, o fármaco também é indicado para tratamento da compulsão alimentar de grau moderado a grave, com episódios de quatro ou mais compulsões (ZAROS, 2018; GUERDJIKOVA et al., 2016).

A compulsão alimentar é caracterizada pela ingestão de grandes quantidades de alimentos em um curto período de tempo (MOEHLECKE, 2021; GUERDJIKOVA et al., 2016). A ingestão de alimentos não controlada, é acompanhada com a sensação de perda de controle, levando aumento de peso além de problemas relacionados a saúde física e mental (MOEHLECKE, 2021). A compulsão acomete 2% da população adulta, chegando a 30% entre pacientes obesos (MOEHLECKE, 2021).

Tanto o controle de TDAH e a compulsão de alimentar são evidenciados por ensaios clínicos, comprovados pela eficácia e segurança do fármaco. A literatura científica também descreve outras indicações do fármaco, não listadas nas bulas ou em diretrizes terapêuticas. Estas indicações clínicas/terapêuticas são denominadas como uso *off label* (LYONS et al., 2017). Uso *off label* é para situações de uma indicação clínica, doses, vias de administração e subgrupo populacional, não aprovada previamente por uma entidade reguladora competente (ex: ANVISA e FDA) e portando, não são descritos em bula (LYONS et al., 2017). O profissional da saúde prescritor, pode se basear no conceito da liberdade de decisão clínica, consideram mais benéfico e segurança para os seus pacientes (LYONS et al., 2017).

O presente trabalho, tem como objetivo realizar uma revisão integrativa de quais são os usos *off label* do dimesilato lisdexanfetamina.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica realizada na base da Scientific Electronic Library Online (SciELO - <https://www.scielo.br/>) e National Library of Medicine (NIH - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Como critério de inclusão considerou-se artigos científicos publicados entre 2016 a 2023. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando os descritores: “dimesilato lisdexanfetamina”, “Venvanse®”, “Vyvanse®” e “*off label*”. Foram considerados artigos publicados na língua inglesa e portuguesa.

## DESENVOLVIMENTO

O uso *off label* pode ser exercida por diversas situações distintas, como o uso do fármaco em uma indicação clínica não descrita na bula e, o outro mudanças nas doses, vias de administração e público-alvo (CARNEIRO e COSTA, 2013). O uso *off label* não é ilegal, porém necessita de avaliação clínica, focado em benefícios e riscos adversos que podem causar, permitindo proporcionar qualidade, confiança e segurança para o tratamento proposto (GONÇALVES e HEINECK, 2016). Pela pesquisa realizada, foram buscados em banco de dados científicos o uso *off label* do fármaco. Foram analisados, estudos científicos e relatos de casos do período de 2016 a 2023, que comprovaram ou tiveram evidências positivas da eficácia do fármaco. Em 5 artigos publicados e avaliados neste trabalho, acharam-se diversos usos da dimesilato lisdexanfetamina não descritas em bulas ou aprovadas pelos órgãos de saúde reguladores, como: redução do uso de drogas de abuso, no ritmo cognitivo lento, transtorno depressivo e de humor e na anejaculação neurogênica (Quadro 01) (MARIANI et al., 2021; ALTHER, 2021, MCINTYRE et al., 2017 e LYON et al., 2017).

Fármacos da classe de anfetamínicos (como dimesilato lisdexanfetamina), conseguem elevar níveis de neurotransmissores no SNC (MACIEL et al., 2023). O efeito farmacológico torna-se possível devido a ação que bloqueia a recaptação e aumento da dopamina, noradrenalina (MACIEL et al., 2023). Este mecanismo farmacológico, faz com que a tríade dos sintomas, desatenção, hiperatividade e impulsividade apresente melhoras significativas em pacientes com TDAH e compulsão alimentar (RENNÓ et al.,

2023).

**Quadro 01.** Usos *off label* do dimesilato lisdexanfetamina.

| Indicação clínica                | Dose                                    | Resultado                                                                     | Referências                                                                                                                          |
|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Redução uso de drogas de abuso   | 140 mg/dia                              | Efeito farmacológico próximo a drogas de abuso, diminuído exposição a drogas. | MARIANI, J.J. ET AL. Open-label pilot study of lisdexamfetamine for cocaine use disorder. 2021.                                      |
|                                  |                                         |                                                                               | FERREIRA, B.A.M. O uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos, 2017.                                                          |
| Ritmo cognitivo lento            | 30 mg/dia                               | Diminuição da escala de Barkley, melhorando sintomas do doença                | ADLER, L.A. A Placebo-Controlled Trial of Lisdexamfetamine in the Treatment of Comorbid Sluggish Cognitive Tempo and Adult ADHD.2021 |
| Transtorno depressivo e de humor | Variada                                 | Redução de sintomas depressivos e transtornos de humor em adultos             | MCINTYRE, R.S. ET AL. The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes A Systematic Review and Meta-Analysis,2017.      |
| Anejaculação neurogênica         | 60 mg (2 horas antes da relação sexual) | Modulação da via dopaminérgica com melhoras dos sintomas                      | LYONS, M.D; LENTZ, A.C; COWARD, R.M. Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse) for the Treatment of Neurogenic Anejaculation, 2017.      |

As anfetaminas estão sendo estudadas para a contribuição da diminuição dos

usuários de drogas, visto que este tema tornou-se um problema de saúde pública, no ano de 2018, onde mais de um milhão da população norte americana, sofria pelo transtorno do uso de cocaína (MARIANI et al., 2021). O efeito de drogas de abuso como a cocaína e outros estimulantes, acontece diretamente no SNC, agindo nos neurotransmissores e interferindo nas respostas sináptica, havendo um desequilíbrio, acarretando em síndromes psíquicas e alterações cognitivas, além da sensação de prazer e euforia, permitindo ser um ciclo repetitivo e vicioso (FERREIRA, 2017).

Para a redução da autoadministração de drogas de abuso, a anfetamina, produz efeito estimulante similar, auxiliando nessa ação, com dosagem de 140mg da lisdexanfetamina, ela apresentou uma melhor tolerância, sendo uma terapia farmacológica favorável (MARIANI et al., 2021) Ainda não existe uma farmacoterapia eficaz, clara e desenvolvida atualmente, e os psicoestimulantes estão altamente ligados nesse ramo de pesquisa (MARIANI et al., 2021).

A síndrome denominada como "ritmo cognitivo lento", é caracterizada por movimentos lentos, com dificuldades de executarem o que lhe é proposto (ADLER, 2021). A síndrome pode estar relacionada ao TDAH (ADLER, 2021). Para tratamento farmacológico, foram realizados vários ensaios clínicos com anfetamina e metilfenidato, notou-se que o uso da lisdexanfetamina, obteve resultados significativos quando comparados com placebo (ADLER, 2021).

O uso da *off label* com psicoestimulantes cresce cada vez mais em adultos que estão com transtorno depressivo e de humor. Os psicoestimulantes são capazes de modificação do sistema neural, neurotransmissores, justificando o seu uso para estes transtornos (MCINTYRE et al., 2017). Ainda não existe um histórico do acompanhamento dos psicoestimulantes em função da sua eficácia nestes casos, mesmo assim clinicamente seus benefícios apontam melhorias nas psicopatologias relacionadas ao cérebro, reduzindo a gravidade dos sintomas, sendo assim não há possibilidade de descartar mais estudos clínicos para validação dos resultados (MCINTYRE et al., 2017).

Já na anejaculação neurogênica, sabe-se que as vias dopaminérgicas estão ligadas com a ejaculação (LYONS et al., 2017). Quando ocorrem lesões na medula espinhal, e doenças relacionadas a neuropatias periféricas, a fertilidade masculina se compromete, causando transtornos psicoemocionais resultantes da anejaculação (LYONS et al., 2017). Visando em melhoras os

tratamentos são programados para causar a estimulação da vibração peniana e eletroejaculação, fora estes, tentativas com psicoestimulantes são válidas, ainda mais por apresentarem segurança, boa aceitação, além de terem atuação nos neurotransmissores, permitindo a liberação de dopamina e norepinefrina, potencializando as respostas neurais para os canais seminais (LYONS et al., 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dimesilato lisdexanfetamina tem atuação no sistema nervoso central e sua ação foi desenvolvida para doenças relacionadas ao desequilíbrio dos neurotransmissores. A modulação dos neurotransmissores pode englobar o uso clínico para outros transtornos (uso *off label*) na redução/prevenção do uso de drogas de abuso, no ritmo cognitivo lento, transtorno depressivo e de humor e na anejaculação neurogênica são promissores.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, L.A. A Placebo-Controlled Trial of Lisdexamfetamine in the Treatment of Comorbid Sluggish Cognitive Tempo and Adult ADHD. **J Clin Psychiatry**. 2021.

CARNEIRO, A.V; COSTA. J. A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. **Revista portuguesa de cardiologia**. 2013.

CERQUEIRA, N.S.V.B; ALMEIDA, B.C.; JUNIOR, R.A.C. Uso indiscriminado de metilfenidato e lisdexanfetamina por estudantes universitários para aperfeiçoamento cognitivo. **Revista IberoAmericana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**. São Paulo, v.7, n.10, 2021.

CHILDRESS, A.C. ET AL. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine in Preschool Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**. v.61, n.12, 2022.

FERREIRA, B.A.M. O uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**. v. 4, n. 2, 2017.

GONÇALVES, M.C; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista paulista de pediatria**. 2016

GUERDJIKOVA, A.I. ET AL. Lisdexamfetamine dimesylate in binge eating disorder: a placebo controlled trial. **Hum. Psychopharmacol Clin Exp**. 2016.

LYONS, M.D; LENTZ, A.C; COWARD, R.M. Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse) for the Treatment of Neurogenic Anejaculation. **American Journal of Men's Health**. v. 11, 2017.

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**. v. 12, n. 2, 2023.

MARIANI, J.J. ET AL. Open-label pilot study of Lisdexamfetamine for cocaine use disorder. **Am J Drug Alcohol Abuse**. 2021.

MATOS, P. Lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder: pharmacokinetics, efficacy and safety in children and adolescents. **Universidade Federal do Rio de Janeiro**. 2014.

MCINTYRE, R.S. ET AL. The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. v. 37, n. 4, 2017.

MOEHLECKE, M. **Lisdexanfetamina (Venvanse®) para o Transtorno de Compulsão Alimentar**. 2021. Disponível em: <<https://endocrinologistamilene.med.br/artigos/item/332-lisdexanfetamina-venvansepara-o-transtorno-de-compulsao-alimentar>> Acesso em: 28 abr 2023.

NETA, B.L. ET AL. **Histórico de desenvolvimento e indicação terapêutica do Venvanse®**, 2020. Disponível em: <[https://facunicamps.edu.br/cms/upload/repositorio\\_documentos/185\\_HIST%C3%93RICO%20DE%20DESENVOLVIMENTO%20E%20INDICA%C3%87%C3%83O%20TERAP%C3%8AUTICA%20DO%20VENVANSE%C2%AE.pdf](https://facunicamps.edu.br/cms/upload/repositorio_documentos/185_HIST%C3%93RICO%20DE%20DESENVOLVIMENTO%20E%20INDICA%C3%87%C3%83O%20TERAP%C3%8AUTICA%20DO%20VENVANSE%C2%AE.pdf)> Acesso em: 20 abr 2023.

NOGUEIRA, D. R. ET AL. Artigo de revisão: A funcionalidade dos neurotransmissores no transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH). **Revista saúde em foco**, v. 11, 2019.

RENNÓ, A.L. ET AL. **Afinal, o que é TDAH?**. Pedline. Disponível em: < [https:// www.pedline.org.br/#!/post/afinal-o-que-e-tdah](https://www.pedline.org.br/#!/post/afinal-o-que-e-tdah)> Acesso em: 24 set 2023.

SILVA, M.E.C. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: contribuição da neuroeducação para inclusão do aluno no ambiente escolar. **Universidade federal do Rio Grande do Norte centro de ensino superior**, 2021.

SILVA, M.E.C. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: contribuição da neuroeducação para inclusão do aluno no ambiente escolar. **Universidade federal do Rio Grande do Norte centro de ensino superior**, 2021.

VENVANSE: dimesilato de lisdexanfetamina. {Bula de medicamentos}. Jônia Gurgel Moraes. São Paulo: Shire Farmacêutica Brasil LTDA; 2019).

ZAROS, K.J.B. O uso Off label de medicamentos para obesidade. **Cim.** 2018. Disponível em : < <https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/33657/CeW0qho1ZWuSJg2f4loml1hrF99F2Etv.pdf> > Acesso em : 28 abr 2023.

## **CONTATO**

### **Julya Rebellato e Silva**

Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

Farmacêutica, com experiência na parte documental do controle de qualidade, abertura de CM, revisão de procedimentos, GAP Analysis, suporte com documentações no geral.

**Contato:** rebellatoj@yahoo.com

### **Isabella Stuchi da Silva**

Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

Farmacêutica com experiência em controle de qualidade microbiológica de ambientes, monitoramento ambiental, exposição de placas, swab das mãos dos colaboradores e de superfícies dos equipamentos, análises de matéria prima, produto acabado, preparação de caldos e meios de culturas, análises de mesófilo, termófilo, bolor e leveduras, alicyclobacillus, esporos, anaerobiose, coliformes totais e ecolli, petrifilm, análises de água de enxágue, controle da qualidade microbiológica da água nos pontos de coletas, análises de água bruta, controle da qualidade da água dos barrilhetes, laudos de análises para liberação dos produtos.

**Contato:** istuchi@hotmail.com

### **Thaís Maria Tonini Masotti**

Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

Farmacêutica - Anjofarma Farma Ltda - Jaguariúna

Dispensação medicamentos, imunobiológicos, cosméticos, alimentos especiais e correlatos, criação de critérios e sistemas de dispensação; avaliar prescrições, proceder a dispensação; instruir sobre medicamentos e correlatos; notificar fármaco-vigilância

**Contato:** thaistonini20@hotmail.com

**Ana Letícia Barboza**

Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)

Farmacêutica - Rede Drogao Popular

Consultoria farmacêutica, organizando os medicamentos psicotrópicos e termolábeis, dispensação de medicamentos e aplicação medicamentos injetáveis.

**Contato:** aleticia.farmacia@gmail.com

**André Lisboa Rennó**

Faculdade São Leopoldo Mandic

Possui graduação em Ciências Farmacêuticas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (2007), mestrado em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (2010) e doutorado em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (2014). Atualmente é docente do curso de Medicina do Instituto e Centro de Pesquisas São Leopoldo Mandic, do curso de Farmácia do Centro Universitário de Jaguariúna e Indaiatuba (Unifaj e Unimax). Tem experiência como coordenador e gestor acadêmico em cursos de graduação e pós-graduação. Experiência em farmacologia, exames laboratoriais, bioquímica, imunologia e genética, atuando principalmente nos seguintes temas: câncer de mama, estatinas e toxinas.

**Contato:** andrenno@yahoo.com.br