

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Lisdexanfetamina: desenvolvimento e validação de métodos bioanalíticos por
cromatografia líquida acoplada a detector de massas e avaliação
farmacocinética preliminar**

ELOISA COMIRAN

PORTO ALEGRE, 2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Lisdexanfetamina: desenvolvimento e validação de métodos bioanalíticos por
cromatografia líquida acoplada a detector de massas e avaliação
farmacocinética preliminar**

Tese apresentada por **Eloisa Comiran**
para obtenção do TÍTULO DE
DOUTOR em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Dr. Renata Pereira Limberger

Co-Orientador: Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich

PORTO ALEGRE, 2015

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 28.10.2015, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Aline Rigon Zimmer

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Félix Henrique Paim Kessler

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Kristiane de Cássia Mariotti

Polícia Federal

Comiran, Eloisa

Lisdexanfetamina: desenvolvimento e validação de métodos bioanalíticos por cromatografia líquida acoplada a detector de massas e avaliação farmacocinética preliminar / Eloisa Comiran. -- 2015. 228 f.

Orientadora: Renata Pereira Limberger.

Coorientador: Pedro Eduardo Fröhlich.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. lisdexanfetamina. 2. anfetamina. 3. cromatografia líquida-espectrometria de massas. 4. farmacocinética. 5. toxicologia. I. Limberger, Renata Pereira, orient. II. Fröhlich, Pedro Eduardo, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Arlindo e Clair Comiran, por serem minha base, por me oferecerem a oportunidade de estudar, incentivo, apoio incondicional, amor constante e me ensinarem a ser a pessoa que sou.

Ao meu irmão, Aluisio Comiran, pelo carinho, incentivo e amizade.

Ao meu namorado, Rafael Hendler, por todo o amor, compreensão e suporte nos momentos difíceis.

À Profa. Renata Pereira Limberger pela orientação e oportunidade para realização desse trabalho.

Ao Prof. Pedro Eduardo Fröhlich pela orientação e esclarecimentos.

Ao Prof. Flavio Pechansky pelas etapas realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A todos os amigos e colegas do Laboratório de Toxicologia e do Laboratório de Química Farmacêutica que estiveram em algum momento presentes e contribuíram de alguma forma nessa caminhada desde o tempo de iniciação científica. Especialmente à Ana Laura Jacques, Bruna Tassi Borille, Débora Prusch, Felipe D'Ávila, Gabriela Schmitt, Kristiane Mariotti, Madson Ralide, Maíra Kerpel dos Santos, Otávio Augustin, Paula Boehl, Roselena Schuh e Taís Regina Fiorentin por tornarem meus dias mais felizes, pela amizade, pelos momentos de descontração, alegria e discussões científicas.

À amiga Graciela Carlos pela amizade, auxílio, incentivo nos momentos difíceis e parceria na realização deste trabalho.

Ao pessoal do LANAGRO por ter me recebido e disponibilizado o equipamento, e especialmente ao Fabiano Barreto, exemplo de profissional e fundamental para a realização deste trabalho, por doar seu tempo, por toda ajuda inclusive nos momentos críticos, por contribuir para o meu conhecimento, crescimento e formação nas discussões científicas.

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia da UFRGS pela oportunidade de aprimoramento.

Aos voluntários, que permitiram a realização deste trabalho, disponibilizando seu tempo para ciência de maneira altruísta. Eles me fizeram acreditar que, mesmo sem uma profunda amizade, ainda existem pessoas boas que se doam sem esperar benefícios.

A CAPES pelo suporte financeiro.

EPÍGRAFE

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Lisdexanfetamina (LDX) é um pró-fármaco estimulante de longa duração indicado para o tratamento dos sintomas do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e do transtorno da compulsão alimentar periódica. A hidrólise da ligação amida da LDX ocorre *in vivo* liberando a molécula terapeuticamente ativa *d*-anfetamina (*d*-ANF) e o aminoácido *l*-lisina. Visto que a LDX se biotransforma à *d*-ANF – um potente estimulante do sistema nervoso central com destaque tanto na clínica quanto na toxicologia – existe potencial para uso inadequado, abuso e desvio para fins não terapêuticos. Nos laboratórios de toxicologia, amostras biológicas com resultados positivos para anfetamina (ANF) são um desafio, uma vez que alguns testes toxicológicos podem detectar ANF devido à utilização de alguns medicamentos, dificultando a sua interpretação. Assim, são necessários métodos bioanalíticos eficientes aliados ao conhecimento farmacocinético, que permite a verificação da possibilidade de detecção, a estimativa da janela de detecção e as concentrações que podem ser alcançadas em diferentes matrizes biológicas. Dessa forma, neste trabalho, foram desenvolvidos métodos bioanalíticos para quantificação simultânea da LDX e de seu produto de biotransformação, a ANF, nas matrizes biológicas fluido oral, plasma e urina utilizando a cromatografia líquida acoplada a detector de massas sequencial (CL-EM/EM). A preparação de amostra é simples, utilizando a precipitação de proteínas para o plasma, com pouca quantidade de solvente orgânico, a diluição para o fluido oral e a filtração para urina, ambas com nenhuma quantidade de solvente orgânico. As curvas de calibração utilizando o padrão interno ANF deuterada apresentaram linearidade entre 1 e 128 ng/mL para o fluido oral e o plasma e entre 4 e 256 ng/mL para a urina. A menor concentração das curvas de calibração é igual ao limite inferior de quantificação. Precisão e exatidão intra e interdia ficaram dentro dos limites de $\pm 15\%$ para os controles e $\pm 20\%$ para o limite de quantificação. Os métodos foram seletivos e sem efeito residual, porém apresentaram um leve efeito matriz, frequentemente encontrado em métodos de CL-EM/EM. O método foi aplicado para análise das amostras do estudo farmacocinético da LDX e ANF nas matrizes biológicas fluido oral, plasma e urina após administração oral de LDX. Seis voluntários do sexo masculino coletaram amostras de fluido oral e plasma em tempos pré-determinados durante 72 horas e amostras de urina em intervalos pré-determinados durante 120 horas. Os dados foram

avaliados de maneira não-compartimental e compartimental. Considerando a análise não-compartimental, a concentração máxima média da *d*-ANF foi quase seis vezes inferior no plasma em relação ao fluido oral e ocorreu em 3,8 e 4 horas, respectivamente, após a administração oral. A LDX atingiu a concentração máxima no plasma e no fluido oral em 1,2 e 1,8 horas após a administração oral, respectivamente, com um valor médio de pico de concentração quase duas vezes mais elevado no plasma em comparação com o fluido oral. A eliminação da *d*-ANF a partir do plasma e a partir do fluido oral foi semelhante, porém para LDX a eliminação a partir do fluido oral foi mais lenta, mesmo com concentrações mais baixas do que no plasma. A detecção da *d*-ANF ocorreu até 48-72 horas no plasma e fluido oral e até 120 horas em urina. Já para a LDX, a detecção ocorreu até 3, 5 e 12 horas no plasma, fluido oral e urina, respectivamente. LDX intacta e *d*-ANF foram detectadas nas três matrizes avaliadas. Na análise compartimental, o melhor ajuste de modelo foi observado para 1 compartimento para ambos os analitos tanto no plasma quanto no fluido oral. Houve uma correlação entre as concentrações do fluido oral e do plasma para *d*-ANF e entre as proporções de LDX intacta/*d*-ANF pelo tempo no plasma e no fluido oral. O método analítico desenvolvido pode ser aplicado em diferentes áreas do conhecimento a fim de certificar os resultados de uma análise de triagem positiva para ANF. Porém, para interpretação das situações tanto de triagem quanto de confirmação é necessário aliar o conhecimento farmacocinético gerado no trabalho, que demonstra se há a possibilidade de detecção na matriz analisada e por quanto tempo após a administração da LDX. Isto auxilia na diferenciação do uso de outros medicamentos derivados da ANF e do uso ilegal, para que as devidas providências legais e de manejos clínicos de tratamento e controle de dependência sejam tomadas quando necessário.

Palavras-chave: lisdexanfetamina, anfetamina, cromatografia líquida-espectrometria de massas, farmacocinética, toxicologia.

ABSTRACT

Lisdexamfetamine: Development and validation of a method using liquid chromatography coupled to mass detector and preliminary pharmacokinetics evaluation

Lisdexamfetamine (LDX) is a long-acting prodrug stimulant indicated for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and binge-eating disorder symptoms. In vivo hydrolysis of lisdexamfetamine amide bond releases the therapeutically active *d*-amphetamine (*d*-AMPH) and the amino acid *l*-lysine. Since LDX biotransformation gives rise to *d*-AMPH - a potent stimulant of the central nervous system that stands out in clinical and toxicology - there is potential for misuse, abuse and diversion for non-therapeutic purposes. In laboratories of toxicology, biological samples with positive results for amphetamine (AMPH) are a challenge, since some toxicological tests can detect AMPH due to the use of some medications hindering the interpretation. Therefore, we need efficient bioanalytical methods combined with the pharmacokinetic knowledge, which allows to verify the possibility of detection, to assess the detection window and the concentrations that can be reached in different biological matrices. Hence, bioanalytical methods were developed for simultaneous quantification of LDX and its main biotransformation product AMPH in the biological matrices oral fluid, plasma and urine by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS). The sample preparation is simple, using protein precipitation for plasma, with a small amount of organic solvent, dilution for oral fluid and filtration to urine, both with no amount of organic solvent. Calibration curves using deuterated AMPH internal standard showed linearity between 1 and 128 ng/mL for oral fluid and plasma, and between 4 and 256 ng/mL for urine. The lowest concentration of the calibration curve is the lower limit of quantification. Intra and interday precision and accuracy were within the limits of $\pm 15\%$ for controls and $\pm 20\%$ for the limit of quantification. The methods were selective and no carry-over was observed, however with some matrix effect, often found in LC-MS/MS methods. The method was applied to analyze samples from LDX and AMPH pharmacokinetics study in the biological matrices oral fluid, plasma and urine following oral administration of LDX. Six male volunteers collected oral fluid and plasma samples at

predetermined times during 72 hours and urine samples at pre-determined intervals during 120 hours. Data were evaluated through non-compartmental and compartmental analysis. Considering the noncompartmental analysis, the mean maximum concentration of *d*-AMPH was almost 6-fold lower in plasma than in oral fluid and occurred at 3.8 and 4 hours, respectively, after LDX administration. LDX maximum concentration was reached at 1.2 and 1.8 hours after LDX oral administration for oral fluid and plasma, respectively, with a mean peak concentration almost 2-fold higher in plasma when compared with oral fluid. Elimination of *d*-AMPH from oral fluid and from plasma were similar, albeit for LDX elimination from oral fluid was slower even with lower concentrations than plasma. Detection occurred until 48 to 72 hours in plasma and oral fluid and until 120 hours in urine for *d*-AMPH. Whereas for LDX, detection could be done for up to 3, 5 and 12 hours in plasma, oral fluid and urine, respectively. Intact LDX and *d*-AMPH were detected in the three evaluated matrices. In compartmental analysis, the best model fit was observed for 1-compartment model for both analytes in plasma and in oral fluid. There was a correlation between oral fluid and plasma *d*-AMPH concentrations and between intact LDX/*d*-AMPH ratios along time in plasma as well as in oral fluid. The bioanalytical methods developed can be applied in different fields of knowledge in order to ensure the results of a positive screening analysis for AMPH. Nevertheless, for interpretation of situations in both screening and confirmation tests is necessary to combine the pharmacokinetic knowledge produced in this study, which shows if there is the possibility of detection in the analyzed matrix and for how long after the administration of LDX. This results aid in the differentiation from other AMPH derived drugs use and from illegal use, so that appropriate legal action and clinical management strategies for treatments and control of dependence be taken when necessary.

Keywords: lisdexamfetamine, amphetamine, liquid chromatography-mass spectrometry, pharmacokinetics, toxicology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Hidrólise enzimática da LDX em <i>d</i> -ANF e <i>l</i> -lisina.	43
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sintomatologia em crianças x adultos.	32
Tabela 2: Medicamentos aprovados para o tratamento do TDAH no Brasil e nos Estados Unidos.	36
Tabela 3: Formas farmacêuticas de liberação imediata e prolongada utilizados no tratamento dos sintomas do TDAH.	37
Tabela 4: Identificação e propriedades químicas da LDX.	43
Tabela 5: Comparação de mecanismos farmacológicos de alguns medicamentos para TDAH.	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANF	Anfetamina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
$ASC_{0-\infty}$	Área sob a curva do tempo 0 ao tempo infinito
ASC_{0-t}	Área sob a curva do tempo 0 ao último tempo de concentração determinada
ASC_{0-24}	Área sob a curva do tempo 0 a 24 horas
CL-EM/EM	Cromatografia líquida acoplada a detector de massas sequencial
C_{max}	Concentração máxima
$C_{max,ss}$	Concentração máxima observada no estado estacionário
C_{med}	Concentração média no estado estacionário
$C_{min,ss}$	Concentração mínima observada no estado estacionário
d-ANF	Dextroanfetamina
EA	Efeitos adversos
FDA	Food and Drug Administration
IF	Índice de flutuação
LDX	Lisdexanfetamina
LQ	Limite de quantificação
TCAP	Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
$t_{1/2}$	Tempo de meia vida
t_{max}	Tempo para atingir a concentração máxima

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos	27
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	29
3.1 Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)	31
3.1.1 <i>Etiologia do TDAH</i>	32
3.1.2 <i>Comorbidades</i>	34
3.1.3 <i>TDAH e o trânsito</i>	34
3.1.4 <i>Impacto econômico</i>	34
3.1.5 <i>Tratamento dos sintomas</i>	35
3.1.5.1 Medicamentos estimulantes	38
3.1.5.2 Medicamentos não estimulantes	39
3.2 Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	40
3.3 Lisdexanfetamina (LDX)	42
3.3.1 <i>Farmacodinâmica</i>	44
3.3.2 <i>Características e outros estudos sobre a LDX</i>	48
3.3.3 <i>Eficácia, segurança e tolerabilidade</i>	50
3.3.4 <i>Toxicologia</i>	54
3.3.5 <i>Outros usos</i>	58
3.3.6 <i>Controle no trânsito</i>	60
3.3.7 <i>Ambiental</i>	61
3.3.8 <i>Métodos de detecção</i>	62
3.4 Análise de derivados da ANF	63
3.5 Matrizes Biológicas	65
3.5.1 <i>Relação fluido oral x plasma</i>	67
3.6 Preparo de Amostras	69
3.7 Cromatografia líquida acoplada a detector de massas sequencial (CL-EM/EM)	70
3.8 Validação de métodos analíticos	70
4 CAPÍTULO 1 – LISDEXANFETAMINA: REVISÃO FARMACOCINÉTICA	71
4.1 Manuscrito I	73
5 CAPÍTULO 2 – LISDEXANFETAMINA: REVISÃO DE POTENCIAL PARA ABUSO	99
5.1 Manuscrito II	101
6 CAPÍTULO 3 – INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS DO DETECTOR DE MASSAS NA ANÁLISE DA LISDEXANFETAMINA E DA ANFETAMINA	117
6.1 Manuscrito III	119
7 CAPÍTULO 4 – VALIDAÇÃO DE MÉTODO E DETERMINAÇÃO DE LISDEXANFETAMINA E DE ANFETAMINA EM FLUIDO ORAL, PLASMA E URINA POR CL-EM/EM	141
7.1 Manuscrito IV.....	143

8	CAPÍTULO 5 – FARMACOCINÉTICA DA LISDEXANFETAMINA E ANFETAMINA EM FLUIDO ORAL, PLASMA E URINA APÓS ADMINISTRAÇÃO CONTROLADA DE LISDEXANFETAMINA	165
8.1	Manuscrito V	167
9	DISCUSSÃO GERAL	189
10	CONCLUSÕES	199
	REFERÊNCIAS	203
	ANEXOS	221
10.1	ANEXO I: Documento de aprovação ética e metodológica.....	223
10.2	ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	225

O uso não terapêutico de medicamentos tem crescido e se tornado uma preocupação global de saúde pública. Em alguns países esse problema supera a prevalência de drogas ilegais, atrás apenas da canábis (International Narcotics Control Board, 2014). A real dimensão do problema é desconhecida devido aos reduzidos dados sobre o assunto. O uso não terapêutico de medicamentos é caracterizado pelo consumo de medicamentos de prescrição médica de forma, razões ou período diferentes do prescrito e aprovado pelas agências regulatórias ou por uma pessoa para quem a substância não foi prescrita. Ao serem utilizados de forma inapropriada, os medicamentos psicoativos podem levar a graves consequências para saúde e por isso devem ser controlados internacionalmente. Contudo, eles podem ser muito úteis no tratamento de diversas doenças e condições quando utilizados da maneira correta, melhorando a qualidade de vida dessas pessoas (United Nations Office on Drugs and Crime, 2011). Como exemplo a ser abordado nessa situação podem ser citados os estimulantes derivados da anfetamina.

Os estimulantes derivados da anfetamina são utilizados há muitos anos na clínica para tratar alguns transtornos psiquiátricos devido a sua eficácia (Pliszka, 2007). A lisdexanfetamina (LDX) é o mais novo pró-fármaco da *d*-anfetamina (*d*-ANF) aprovado para o tratamento dos sintomas do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (American Psychiatric Association, 2013; Mickley *et al.*, 2006) e, nos Estados Unidos, do Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) (Food and Drug Administration, 2015). Esse medicamento surgiu com a promessa de reduzido potencial de abuso com níveis de eficácia e duração de ação consistentes ao longo do dia (Krishnan e Zhang, 2008).

Apesar da importante aplicação clínica dos estimulantes tipo-anfetamínicos que estão disponíveis através de prescrição médica, eles também são amplamente abusados devido as suas características psicoativas (Cody, 2002). Assim, em toxicologia, muitas vezes é necessário diferenciar um uso terapêutico de um uso ilegal. Essa tarefa pode ser complexa e desafiadora visto que a maioria dos compostos dessa classe se biotransformam a um produto de biotransformação comum, a anfetamina (ANF), o que dificulta a interpretação de sua origem (Cody, 2002; Musshoff, 2000; Souza *et al.*, 2012). A toxicologia analítica traz ferramentas importantes para auxiliar na elucidação destes problemas, como a análise de

precursores intactos, produtos de biotransformação únicos, análises enantioméricas e estudo da proporção precursor/produto de biotransformação, aliado ao conhecimento farmacocinético. O conhecimento da farmacocinética da substância auxilia na interpretação dos resultados analíticos mostrando por quanto tempo a substância pode ser detectada em determinada matriz, bem como as concentrações biológicas que podem ser alcançadas.

A confiabilidade dos resultados analíticos é uma questão de grande importância, pois é um pré-requisito para a correta interpretação dos resultados toxicológicos. Assim, a comprovação da qualidade das medições analíticas é realizada através da validação e sua importância não deve ser subestimada, a fim de se obterem resultados inequívocos e incontestáveis (Peters e Maurer, 2002). Nesse contexto, a cromatografia líquida acoplada ao detector de massas sequencial (CL-EM/EM) é cada vez mais utilizada devido à sua versatilidade para determinações rápidas de moléculas mais polares e termolábeis em amostras biológicas, uma maior amplitude de analitos determinados em uma única injeção, simplificada preparação de amostras e eliminação do procedimento de derivatização, reduzindo o tempo e custo das análises (Maurer, 2005). A análise e interpretação corretas conduzem a um diagnóstico e tratamento adequados na clínica médica, pode ser a diferença entre uma ação punitiva e nenhuma ação no ambiente de trabalho, no trânsito e no doping, e pode ser importante na avaliação da causa da morte na área da análise *post-mortem* (Cody, 1993; Musshoff, 2000).

Diversas matrizes podem ser utilizadas na toxicologia, sendo algumas mais comumente empregadas. O fluido oral é considerado uma matriz alternativa e estudos mostram que esse tem sido um bom substituto para o sangue em monitorização terapêutica, estudos farmacocinéticos, avaliação de adesão ao tratamento, bem como a detecção de abuso drogas e uso indevido de medicamentos. Ainda, por possuir um método de coleta considerado pouco invasivo, facilita a coleta de amostras, principalmente na população pediátrica (Marchei *et al.*, 2010). Como o fluido oral possui um pH ligeiramente mais ácido do que o sangue e os derivados da ANF tem características de bases fracas, essas moléculas acabam se concentrando no fluido oral, tornando-o uma boa matriz para análise dessa classe.

Não foram encontradas publicações sobre métodos validados para a detecção da LDX em fluido oral e os métodos para plasma, apesar de utilizados em diversos artigos (Biederman, Boellner, *et al.*, 2007; Boellner *et al.*, 2010; Ermer *et al.*, 2011, 2012; Ermer, Corcoran e Martin, 2015; Ermer, Haffey, Mary B, *et al.*, 2013; Ermer, Haffey, Mary B., *et al.*, 2013; Jasinski e Krishnan, 2009a; Krishnan, Pennick e Stark, 2008; Krishnan e Stark, 2008; Krishnan e Zhang, 2008; Pennick, 2010, 2013; Roesch *et al.*, 2013; Rowley *et al.*, 2012), não trazem informações suficientes sobre as condições cromatográficas e de detecção de massas. Dentre a literatura consultada, os artigos de Boellner e colaboradores e de Ermer e colaboradores (Ermer, Corcoran e Martin, 2015) são os que trazem mais informações acerca do método para plasma e somente o trabalho de Thevis e colaboradores (Thevis *et al.*, 2014) descreve um método para identificação da LDX e do sulfato de 4-hidroxianfetamina, um produto de biotransformação da ANF, em urina para o controle de dopagem esportiva. Quanto aos dados da literatura em relação à farmacocinética da LDX, existem diversos artigos em plasma de pacientes pediátricos e adultos. Entretanto, estes dados plasmáticos foram analisados apenas de maneira não-compartimental. Além disso, não havia dados farmacocinéticos na literatura para outras matrizes biológicas como urina e fluido oral. Neste contexto, este estudo objetivou desenvolver e validar métodos bioanalíticos para quantificação da LDX e de seu produto de biotransformação, ANF, em fluido oral, urina e plasma por CL-EM/EM, bem como estabelecer o perfil farmacocinético preliminar nas matrizes citadas, visto a importância que esse medicamento está assumindo na saúde pública.

2.1 Objetivo geral

Desenvolver e validar métodos bioanalíticos para a análise simultânea de LDX e seu principal produto de biotransformação ANF em matrizes biológicas humanas utilizando a CL-EM/EM e estabelecer os seus perfis farmacocinéticos preliminares.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar e otimizar o pré-tratamento necessário para extrair os analitos das amostras de fluido oral, plasma e urina;
- Desenvolver e validar um método rápido e sensível para a identificação e quantificação de LDX e ANF nas matrizes fluido oral, plasma e urina utilizando a CL-EM/EM;
- Avaliar a estabilidade do fármaco nas três matrizes de estudo;
- Determinar a farmacocinética preliminar da LDX nas matrizes biológicas fluido oral, plasma e urina após administração oral;
- Determinar a farmacocinética da d -ANF formada após administração oral da LDX nas matrizes biológicas fluido oral, plasma e urina;
- Verificar se a LDX pode ser detectada em fluido oral;
- Verificar se há correlação entre as matrizes biológicas plasma e fluido oral.

3.1 Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

O TDAH é caracterizado por um padrão de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, mais severo e frequente do que o observado em indivíduos de mesmo nível de desenvolvimento, que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento e pode ser classificado como predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo ou combinado – que possui tanto sintomas de desatenção como de hiperatividade/impulsividade (American Psychiatric Association, 2013). A desatenção se manifesta comportamentalmente como falta de persistência, dificuldade em manter o foco e desorganização. Hiperatividade refere-se à atividade motora excessiva quando não é apropriado ou inquietação ou fala excessiva. Impulsividade refere-se a ações precipitadas que ocorrem no momento, sem premeditação e que têm alto potencial de dano ao indivíduo (por exemplo, correndo para a rua sem olhar). A impulsividade pode refletir um desejo de recompensas imediatas ou uma incapacidade de adiar a gratificação. Comportamentos impulsivos podem se manifestar como intromissão social (por exemplo, interromper os outros excessivamente) e/ou como tomar decisões importantes sem considerar as consequências em longo prazo (American Psychiatric Association, 2013). O TDAH está presente em aproximadamente 5% das crianças e 2,5% dos adultos, sendo mais frequente em homens do que mulheres (American Psychiatric Association, 2013). Ao ser diagnosticado em crianças, esse transtorno pode persistir durante a adolescência e a vida adulta (Barkley *et al.*, 2002).

O TDAH possui uma apresentação clínica complexa devido à heterogeneidade dos sintomas (Spencer, 2009) e estes devem estar presentes em mais de um ambiente, por exemplo, casa e escola ou casa e trabalho (American Psychiatric Association, 2013). Os sintomas diferem de acordo com a maturidade, em pré-escolares, crianças e adolescentes em idade escolar, e adultos, o que pode complicar o diagnóstico dessa condição, assim como as comorbidades (Vierhile, Robb e Ryan-Krause, 2009). Tanto adultos quanto crianças com TDAH têm os mesmos sintomas principais de desatenção, impulsividade e hiperatividade. No entanto, os sinais indicativos podem ser diferentes (Tabela 1) considerando que as manifestações do TDAH dependem da fase de desenvolvimento e do contexto do estilo de vida (Johnson *et al.*, 2011).

Tabela 1: Sintomatologia em crianças x adultos.

Crianças	Adultos
Contorcimento, remeximento	Precisa se movimentar
Dificuldade de ficar sentado	Dificuldade de sentar durante refeições/reuniões
Não consegue esperar a vez	Impaciente
Corre/sobe nas coisas excessivamente	Dirige muito rápido
Não consegue brincar tranquilamente	Prefere trabalhos mais ativos
Parecem “movimentadas por motor”	Baixa tolerância à frustração
Fala excessivamente	Fala excessivamente
Dá respostas abruptamente e impulsivamente	Faz comentários inapropriados
Intromete-se/interrompe os outros	Interrompe os outros

FONTE: Adaptado de Johnson *et al.* (2011).

Alguns sintomas não são específicos para o TDAH, mas estão frequentemente associados, como atrasos leves em linguagem, desenvolvimento motor ou social, baixa tolerância à frustração, irritabilidade, instabilidade do humor, desempenho acadêmico ou de trabalho prejudicado. Ao início da idade adulta, o TDAH está associado a um aumento do risco de tentativa de suicídio, principalmente quando associado a uma comorbidade, como transtornos de humor, conduta ou por uso de substâncias (American Psychiatric Association, 2013). Ainda, na idade adulta pode causar redução da produtividade no trabalho com impacto nos custos dos empregadores (Goodman, 2010).

O diagnóstico é feito utilizando, em geral, os critérios descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM*), tanto na prática clínica diária quanto para inclusão de pacientes em pesquisas clínicas. O acompanhamento do tratamento geralmente é feito da mesma forma, porém há evidências de que estes critérios devem ser complementados por outras medidas de resposta terapêutica, principalmente em adultos (Brown *et al.*, 2011; Martin, P. T. *et al.*, 2014).

3.1.1 Etiologia do TDAH

As causas do TDAH ainda não estão totalmente elucidadas. Estudos mostram que o córtex pré-frontal do cérebro desempenha um papel crucial na regulação da

atenção, do comportamento e da emoção. O córtex pré-frontal requer um nível adequado de norepinefrina e dopamina para a execução de suas funções regulatórias. A norepinefrina influencia o córtex pré-frontal estimulando os receptores alfa-2A melhorando sua função através do fortalecimento (aumento dos "sinais") de conexões adequadas relacionadas à atenção, comportamento e emoção. A dopamina estimula os receptores D1 exercendo seus efeitos benéficos ao enfraquecer (diminuição do "ruído") conexões inadequadas relacionadas à triagem do que é irrelevante para as demandas da tarefa do momento. Quantidade insuficientes de catecolaminas estão associadas com cansaço e TDAH e o excesso está relacionado com estresse ou doses muito altas de estimulantes. Assim, doses terapêuticas de estimulantes ou outros medicamentos utilizados no tratamento do TDAH normalizam os níveis de catecolaminas fazendo o córtex pré-frontal funcionar de forma adequada (Arnsten, 2009).

Ainda, características neuroanatômicas estão envolvidas. Há evidências de uma maturação pré-frontal mais lenta em alguns pacientes com TDAH e de uma diminuição de outras regiões do cérebro ligadas ao córtex pré-frontal, tais como o núcleo caudado e o cerebelo, em alguns estudos de crianças com TDAH. Além disso, estudos de imagem em adultos com sintomas do TDAH mostram evidências de função diminuída do córtex pré-frontal e de volume reduzido do córtex pré-frontal direito, e de rupturas na substância branca pré-frontal em ambos os pais e seus filhos quando todos com TDAH, sendo que esse último suporta a ideia deste transtorno ser hereditário (Arnsten, 2009). Nessa mesma linha, 20 estudos com gêmeos estimaram a herdabilidade do TDAH em 76% (Faraone *et al.*, 2005). A contribuição genética para o TDAH é complexa e pode decorrer de vários genes de pequeno risco, como é comum em doenças psiquiátricas (Arnsten, 2009; Faraone *et al.*, 2005). Estudos ecogenéticos de interações gene-gene e interações gene-ambiente são necessários para esclarecer os mecanismos pelos quais os genes de risco interagem uns com os outros e com fatores não genéticos para produzir o fenótipo comportamental do TDAH (Faraone *et al.*, 2005).

3.1.2 Comorbidades

Os indivíduos com TDAH possuem um maior risco de comorbidades psiquiátricas, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial e alterar a resposta aos tratamentos do TDAH. O tratamento do TDAH geralmente vai melhorar os principais sintomas do TDAH, mas terá apenas modesto, se algum, efeito na comorbidade. Assim, ambos os transtornos devem ser apropriadamente diagnosticados e tratados. Indivíduos diferentes podem requerer tratamentos ou combinações de tratamentos diferentes, assim como o mesmo indivíduo pode precisar modificar seu tratamento com o tempo. O diagnóstico e tratamento precoces podem prevenir o agravamento dos prejuízos funcionais e maus resultados em longo prazo associados com esses transtornos (Spencer, 2009). Uma das comorbidades psiquiátricas que pode estar presente em pacientes com TDAH são as desordens do uso de substâncias como o abuso e dependência de álcool e drogas (American Psychiatric Association, 2013; Spencer, 2009)

3.1.3 TDAH e o trânsito

O TDAH pode interferir com a competência para dirigir, predispondo a maiores riscos e prejuízos relacionados à condução de veículos (Barkley e Cox, 2007), tais como a maior frequência de acidentes de trânsito e infrações entre motoristas com o transtorno (American Psychiatric Association, 2013). O tratamento eficaz com medicamentos estimulantes pode minimizar os riscos e melhorar o desempenho na condução de veículos (Barkley e Cox, 2007).

3.1.4 Impacto econômico

A alta prevalência e efeitos, às vezes, vitalícios resultam em um significativo impacto econômico relacionado ao TDAH. Uma meta-análise avaliando os custos do TDAH relacionadas com a saúde, a educação, a perda de trabalho dos pais e justiça juvenil estimou o custo anual do TDAH em \$14.576 (valor do dólar relativo a 2005) por indivíduo. Considerando uma taxa de prevalência de 5%, o custo total anual estimado do transtorno em crianças e adolescentes foi de \$42,5 bilhões (Vierhile, Robb e Ryan-Krause, 2009).

Resultados relativos a custos médicos indicam consistentemente que crianças e adultos com TDAH têm gastos anuais mais elevados por indivíduo em comparação com controles pareados ou não, cerca de \$1500 a mais para crianças e aproximadamente \$3000 a mais para adultos com TDAH (Vierhile, Robb e Ryan-Krause, 2009).

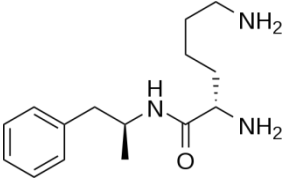
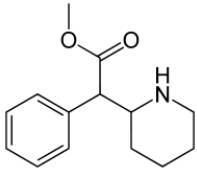
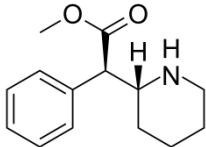
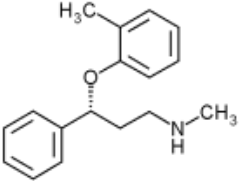
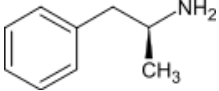
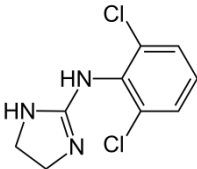
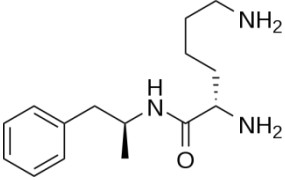
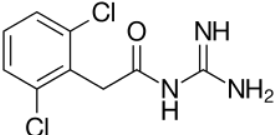
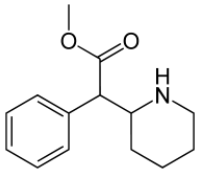
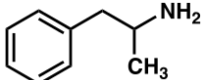
Ainda, a perda total de produtividade de trabalho associados com o TDAH foi estimado entre \$67 bilhões e \$116 bilhões (Vierhile, Robb e Ryan-Krause, 2009).

3.1.5 Tratamento dos sintomas

Um grande estudo sistemático incluindo 579 crianças com TDAH do tipo combinado com idade entre 7 a 9,9 anos avaliou o papel das intervenções comportamentais e/ou medicação no tratamento do TDAH durante 14 meses. Os resultados mostraram que os grupos da medicação e da medicação mais intervenção comportamental apresentaram as maiores reduções nos sintomas do TDAH comparado ao tratamento comportamental sozinho e ao controle (MTA Cooperative Group, 1999). Cerca de 80% das crianças que precisam de medicação para TDAH continuam a necessitar quando adolescentes, e mais de 50% continuará a necessitar quando adultos (Vierhile, Robb e Ryan-Krause, 2009). Mudanças nos comportamentos sintomáticos, e no comprometimento que eles podem apresentar, exigem revisão contínua do tratamento medicamentoso, incluindo ajuste ou interrupção quando justificada (Cowles, 2009). Estes estudos demonstram a importância da medicação nas intervenções para o tratamento dos sintomas do TDAH.

Os sintomas do TDAH podem ser tratados com medicamentos estimulantes ou não estimulantes (Tabela 2).

Tabela 2: Medicamentos aprovados para o tratamento do TDAH no Brasil e nos Estados Unidos.

País	Estimulantes	Não estimulantes	Referência
Brasil	Lisdexanfetamina 		(Associação Brasileira do Déficit de Atenção, 2014; Brasil, 2014a)
	Metilfenidato 		
Estados Unidos	Dexmetilfenidato 	Atomoxetina 	(Wolraich <i>et al.</i> , 2011)
	Dextroanfetamina 	Clonidina 	
	Lisdexanfetamina 	Guanfacina 	
	Metilfenidato 		
	Sais mistos de anfetamina 		

Estes fármacos são comercializados pelas indústrias farmacêuticas nas formas de liberação imediata ou liberação prolongada (Tabela 3), porém muitos dos medicamentos de liberação prolongada são mais caros. Algumas vezes os medicamentos de liberação imediata podem ser combinados com a administração de medicamentos de liberação prolongada (Daughton e Kratochvil, 2009).

Tabela 3: Formas farmacêuticas de liberação imediata e prolongada utilizados no tratamento dos sintomas do TDAH.

Mecanismo de liberação	Fármaco	Nome comercial*	Observações
Liberação imediata	Anfetamina	Dexedrine	
	Anfetamina	Dextrostat	
	Atomoxetina	Strattera	
	α -Metilfenidato	Focalin	
	Metilfenidato	Ritalin	
	Metilfenidato	Methylin	
	Sais mistos de amfetamina	Adderall	
Liberação prolongada	Anfetamina	Dexedrine Spansule	Liberação imediata de dose inicial e o restante é liberado gradualmente
	α -Metilfenidato	Focalin XR	50% liberação imediata e 50% 4 horas mais tarde
	Clonidina	Kapvay	
	Guanfacina	Intuniv	Liberação gradual a partir da matriz
	Lisdexanfetamina	Vyvanse	Pró-fármaco da ANF, a quebra da molécula no organismo libera a molécula ativa ANF e o aminoácido lisina
	Metilfenidato	Concerta	Sistema OROS bomba osmótica, 18% liberação imediata (revestimento exterior) e 82% liberados gradualmente osmoticamente; concebidos para mimetizar liberação imediata de 3 vezes ao dia

Mecanismo de liberação	Fármaco	Nome comercial*	Observações
	Metilfenidato	Daytrana	Adesivo que libera gradualmente metilfenidato, utilizado por até 9 horas por dia
	Metilfenidato	Metadate CD	30% liberação imediata e 70% 3 horas mais tarde
	Metilfenidato	Metadate ER	Liberação gradual a partir da matriz cera
	Metilfenidato	Methylin ER	Liberação gradual a partir da matriz cera
	Metilfenidato	Ritalin LA	50% liberação imediata e 50% 4 horas mais tarde
	Metilfenidato	Ritalin SR	Liberação gradual a partir da matriz cera
	Sais mistos de anfetamina	Adderall XR	50% liberação imediata e 50% 4 horas mais tarde

FONTE: Daughton e Kratochvil (2009), Findling (2008) e Kaplan e Newcorn (2011).

* Nome comercial dos Estados Unidos visto que há fármacos e formas farmacêuticas não comercializados no Brasil.

Os tratamentos farmacológicos de sucesso para o TDAH, estimulantes ou não estimulantes em doses terapêuticas, imitam ou aumentam os efeitos benéficos das catecolaminas na função do córtex pré-frontal, regulando a atenção e comportamento e, assim, reduzindo os sintomas do TDAH. Assim, esses agentes normalizariam a transmissão de catecolaminas em pacientes com anormalidades genéticas nessas vias (Arnsten, 2009). Ainda, essa ação sobre os neurotransmissores também é responsável pelos efeitos adversos e pelo potencial para o abuso e uso indevido devendo haver um equilíbrio entre a maximização da eficácia terapêutica e a manutenção dos efeitos adversos a um nível aceitável (Rowley *et al.*, 2012).

3.1.5.1 Medicamentos estimulantes

Os estimulantes têm sido utilizados há mais de 70 anos para tratar os sintomas do TDAH (Bradley, 1937) e são considerados primeira escolha de tratamento (American Academy of Pediatrics, 2001; Goodman, 2010). A eficácia

destes medicamentos é bem estabelecida e a segurança é geralmente considerada favorável, porém para alguns indivíduos eles podem não ser adequados devido à falta ou parcialidade de resposta, efeitos adversos intoleráveis, contraindicações médicas, potencial para abuso e comorbidades (Wigal, Sharon B, 2009; Wigal, Sharon B., 2009). Algumas características são importantes considerando a terapêutica com estes medicamentos, como sistemas de liberação de medicamento adequados, a duração de ação adequada e reduzido potencial para o abuso (Biederman, Boellner, *et al.*, 2007).

Estudos mostram que aproximadamente 65 a 75% de crianças e adultos tratados com medicamentos estimulantes respondem ao tratamento (Pliszka, 2007). Ainda, resultados de uma meta-análise de ensaios clínicos de medicamentos para TDAH indica que, em geral, medicamentos estimulantes são superiores aos medicamentos não estimulantes para o tratamento destes pacientes (Faraone e Glatt, 2010).

O principal mecanismo de ação farmacológico dos estimulantes ANF e metilfenidato é a liberação pré-sináptica de catecolaminas dos seus locais de armazenamento nas terminações nervosas (Goodman & Gilman, 2005).

3.1.5.2 Medicamentos não estimulantes

Os medicamentos não estimulantes são especialmente úteis no tratamento dos sintomas do TDAH em pacientes que não podem utilizar estimulantes devido aos efeitos adversos, comportamentos involuntários e repetitivos (tiques), impulsos agressivos e propensão ao abuso de drogas (Arnsten, 2009). Porém, estudos demonstram que eles podem ser menos efetivos do que os estimulantes (Wigal *et al.*, 2005).

A atomoxetina bloqueia seletivamente os transportadores de norepinefrina, aumentando os níveis de norepinefrina e dopamina, pois como já citado previamente os transportadores de norepinefrina atuam também na recaptação de dopamina no córtex pré-frontal (Arnsten, 2009). A atomoxetina tem a vantagem de não ser controlada e ter um menor potencial de abuso, porém seu efeito parece ser menor comparado aos estimulantes. Em geral, esse fármaco é considerado quando os estimulantes não foram efetivos ou não foram bem tolerados, ou ainda, quando há

um histórico de abuso de substâncias ou dependência (Daughton e Kratochvil, 2009).

A guanfacina age diretamente nos receptores alfa-2A pós-sinápticos no córtex pré-frontal, onde mimetiza o efeito benéfico da norepinefrina e regula a atenção e o comportamento (Arnsten, 2009). Pode ser utilizada juntamente com os estimulantes. Também cuidados relativos ao seu efeito hipotensor devem ser tomados (Kaplan e Newcorn, 2011).

A clonidina também age nos receptores alfa-2A pós-sinápticos de forma menos específica que a guanfacina. Tem um início de efeito muito rápido que pode ser útil em situações de emergências, porém tem efeitos sedativo e hipotensivo significantes (Arnsten, 2009; Kaplan e Newcorn, 2011).

Os medicamentos antidepressivos como a imipramina, desipramina e bupropiona são algumas vezes utilizados na clínica para o tratamento dos sintomas do TDAH, porém não são aprovados para esse fim ainda que alguns estudos mostrem sua aplicabilidade. O modafinil possui eficácia para o TDAH, todavia sua aprovação foi negada devido à possibilidade de desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson (Kaplan e Newcorn, 2011), reação de hipersensibilidade tardia caracterizada por reações graves na pele e membranas mucosas com elevado potencial para morbidade e mortalidade (Bulisani *et al.*, 2006).

Pesquisas continuam sendo feitas com o intuito de encontrar novos medicamentos que possam ser utilizados como tratamentos alternativos para o TDAH com maior segurança e tolerabilidade. Podem ser citados como exemplos o Org 25676, um novo modulador alostérico do receptor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA), que visa regular a neurotransmissão de glutamato (Adler *et al.*, 2012) e o ABT-089, um novo agonista parcial do receptor nicotínico neuronal $\alpha(4)\beta(2)$ (Apostol *et al.*, 2012; Bain *et al.*, 2012; Wilens *et al.*, 2011).

3.2 Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

O TCAP é caracterizado por episódios de compulsão alimentar, ocorrendo pelo menos uma vez por semana durante três meses, acompanhados por uma sensação de falta de controle e sem comportamentos compensatórios regulares. A

compulsão alimentar é definida como comer uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria em um período de tempo semelhante em circunstâncias semelhantes (American Psychiatric Association, 2013). A primeira descrição do TCAP data de 1959 e somente em 2013 houve sua inclusão no DSM (Citrome, 2015). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a prevalência mundial deste transtorno está entre 0,2 e 4,7%, sendo o Brasil o país com o maior índice (Kessler *et al.*, 2013).

Comer em excesso patologicamente pode estar relacionado com disfunções da dopamina e norepinefrina, como evidenciado por achados genéticos e farmacológicos e modelos animais (McElroy *et al.*, 2015). Os tratamentos psicológicos são considerados como primeira linha no manejo do TCAP e até então não houve nenhum medicamento aprovado para ser utilizado como tratamento farmacológico (Citrome, 2015). Diversos medicamentos são discutidos neste contexto, porém não necessariamente melhoram os sintomas ou outros efeitos superam o benefício (Citrome, 2015; McElroy *et al.*, 2015).

Os inibidores de apetite do tipo anfetamínico femproporex (que se biotransforma à ANF) e anfepramona eram comercializados no Brasil (SOUZA *et al.*, 2012) até 2011, quando seus registros foram cancelados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) devido a incertezas relacionadas à eficácia e segurança (Brasil, 2011a; b). Nesta mesma resolução outro inibidor do apetite, o mazindol sofreu as mesmas sanções, assim deixando no Brasil apenas uma alternativa - e mais controlada - para ser utilizada como adjunto no tratamento da obesidade, a sibutramina (Brasil, 2011b). Em 2014, a agência voltou atrás na decisão e aprovou um novo regulamento técnico referente aos anorexígenos no País. A nova resolução prevê que as empresas interessadas em comercializar medicamentos contendo mazindol, femproporex e anfepramona deverão requerer novo registro, devendo comprovar a eficácia e a segurança dos produtos (Brasil, 2014b). Todavia, até o presente momento as empresas que comercializavam estes medicamentos não estão investindo em um novo registro, provavelmente devido aos custos necessários para realização de ensaios clínicos. Nos Estados Unidos e Europa estes medicamentos nunca foram registrados ou tiveram seu registro cancelado há anos (Brasil, 2011a).

Assim, durante as mudanças constantes na legislação brasileira e a incerteza do futuro, a LDX, já utilizada no tratamento dos sintomas do TDAH em diversos países, foi aprovada para o TCAP nos Estados Unidos. Este transtorno não contava com nenhum medicamento aprovado para o seu tratamento. Não se deve confundir esta aprovação com a utilização para perda de peso, a qual não é aprovada nem recomendada, pois não há estudos de eficácia referentes a esta utilização (Food and Drug Administration, 2015).

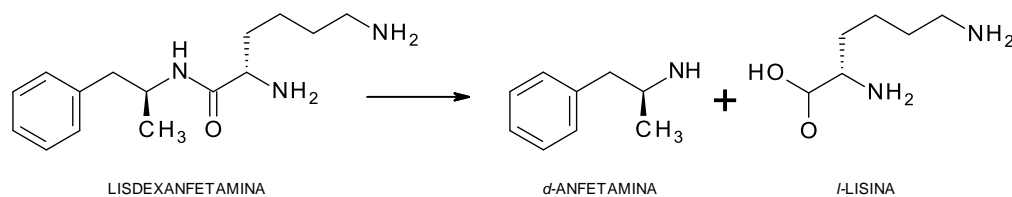
3.3 Lisdexanfetamina (LDX)

Os estimulantes tipo-anfetamínicos são aminas simpatomiméticas com potente atividade estimulante do SNC, apresentando marcada influência sobre as atividades psíquicas e psicomotoras, alto potencial de abuso, propiciando o desenvolvimento de dependência, tolerância e ocorrência de toxicidade que podem se manifestar por alterações cardiovasculares, neurológicas, hepáticas, renais e psiquiátricas (Carvalho *et al.*, 2012; Leyton *et al.*, 2002; Rang *et al.*, 2012).

O dimesilato de LDX é um medicamento estimulante do sistema nervoso central, indicado para o tratamento dos sintomas do TDAH e, recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento do TCAP (Food and Drug Administration, 2015; Mickle *et al.*, 2006). A LDX é um pró-fármaco que é clivado no organismo à molécula terapeuticamente ativa *d*-ANF e o aminoácido *l*-lisina (Figura 1) (Mickle *et al.*, 2006). As doses de LDX de 30, 50 e 70 mg são convertidas em 8,9, 14,8 e 20,8 mg de *d*-ANF e 9,6, 16,1 e 22,5 mg de *l*-lisina, respectivamente. Por conseguinte, essas dosagens foram desenvolvidas para fornecer ANF aproximadamente equivalente aos sais mistos de ANF de 10, 20 e 30 mg, respectivamente (Biederman, Krishnan, *et al.*, 2007; Boellner *et al.*, 2010).

Não há *d*-ANF livre nas cápsulas de LDX, desta maneira a manipulação mecânica como esmagamento ou simples extração não disponibiliza a *d*-ANF, que só é obtida a partir da LDX por um processo bioquímico enzimático (Jasinski e Krishnan, 2009b).

Figura 1: Hidrólise enzimática da LDX em *d*-ANF e *l*-lisina.



Fonte: Adaptado de Krishnan e Zhang (2008) e Mickle *et al.* (2006).

A Tabela 4 mostra a identificação da molécula, bem como suas propriedades químicas.

Tabela 4: Identificação e propriedades químicas da LDX.

Propriedade	LDX	Referência
Denominação comum internacional (DCI)	Lisdexamfetamine	(World Health Organization, 2014)
Outros nomes	Lisdexanfetamina Lisdexamfetamine Lisdexamphetamine <i>L</i> -lysine- <i>d</i> -amphetamine NRP104	(World Health Organization, 2014)
Número de registro no <i>Chemical Abstract Service</i> (CAS)		(Krishnan e Moncrief, 2007; World Health Organization, 2014)
Base livre	608137-32-2	
Dimesilato	608137-33-3	
Nomes comerciais		(World Health Organization, 2014)
Dinamarca, Reino Unido, Suécia Irlanda	Elvanse [®] Tyvense [®]	
Brasil	Venvanse [®]	
Estados Unidos, Canadá	Vyvanse [®]	
Designação química		(World Health Organization, 2014)
IUPAC	(2S)-2,6-diamino-N-[(2S)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide (2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-methyl-2-phenylethyl]hexanamidedimethanesulfonate	
CA index	(2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide	

Propriedade	LDX	Referência
Propriedades físicas	Pó branco a esbranquiçado	(World Health Organization, 2014)
Peso molecular		
Base livre	263,3785 g/mol	(National Center for Biotechnology Information, 2014)
Dimesilato	455,59 g/mol	(Krishnan e Moncrief, 2007)
Massa exata		
Base livre	263,199762 g/mol	(National Center for Biotechnology Information, 2014)
Solubilidade	Maior que 0,85 g/mL em água, no intervalo de pH fisiologicamente relevante de 1-8	(Pennick, 2010)
Log P	1,75	(Pennick, 2010)
Molecular Formula		
Base livre	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O	(World Health Organization, 2014)
Dimesilato	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O•(CH ₄ O ₃ S) ₂	(World Health Organization, 2014)
Ponto de fusão*	120-122°C	(World Health Organization, 2014)
Ponto de ebulição*	488,015°C a 760 mmHg	(World Health Organization, 2014)
Ponto de ignição*	248,943°C	(World Health Organization, 2014)
Temperatura de armazenamento	25°C (15-30°C)	(World Health Organization, 2014)
Recipiente de armazenamento	Bem fechado e resistente à luz	(World Health Organization, 2014)

*Base livre

3.3.1 Farmacodinâmica

Apesar de ser utilizada há muitos anos na clínica, o mecanismo de ação pelo qual a *d*-ANF age aliviando os sintomas do TDAH não está totalmente elucidado. No entanto, a inibição da recaptção da dopamina e norepinefrina e liberação dessas monoaminas para o espaço extraneuronal parecem estar envolvidas (Heal, Cheetham e Smith, 2009). Estas disfunções da dopamina e norepinefrina também parecem estar presentes na alimentação compulsiva do TCAP (Mcelroy *et al.*, 2015).

Estudos *in vivo* em cérebros de ratos revelam que os psicoestimulantes aumentam o efluxo e a função da norepinefrina e dopamina no sistema nervoso central. O aumento do efluxo de dopamina que eles produzem não se limita às regiões corticais e não há efeito máximo com o aumento das doses. Consequentemente, a soma destas atividades *in vivo* faz com que haja aumento da disponibilidade de catecolaminas no espaço extraneuronal. No entanto, estes efeitos catecolaminérgicos poderosos também fazem os psicoestimulantes responsáveis por abusos e, visto que eficácia e segurança derivam dos mesmos mecanismos farmacológicos, ainda não foi possível separar estas duas componentes. A *d*-ANF tem um mecanismo independente da taxa de disparo neuronal, deslocando reservas intraneuronais de catecolaminas, retardando sua recaptção e inibindo o catabolismo pela monoamina oxidase (Heal, Cheetham e Smith, 2009).

Apesar das diferenças farmacodinâmicas entre os medicamentos utilizados para o TDAH (Tabela 5), o início rápido de efeito juntamente com magnitude e duração do aumento das concentrações extracelulares de noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal e regiões sub-corticais parece se correlacionar bem com a eficácia clínica destes medicamentos (Heal, Cheetham e Smith, 2009; Rowley *et al.*, 2012).

Tabela 5: Comparação de mecanismos farmacológicos de alguns medicamentos para TDAH.

	ANF	Metilfenidato	Atomoxetina
<i>In vitro</i>			
Substrato NET	sim	não	não
Substrato DAT	sim	não	não
Sítio de ação neuronal	intraneuronal	extraneuronal	extraneuronal
Inibição da MAO	sim	?	não
<i>In vivo</i>			
Neurotransmissor alvo	noradrenalina dopamina serotonina	noradrenalina dopamina histamina*	noradrenalina dopamina* histamina*
Sítio de ação	intraneuronal extraneuronal	extraneuronal	extraneuronal
Mecanismo farmacológico	Liberação Atraso na depuração da recaptção das monoaminas devido à competição de substrato Inibição da MAO	Inibição da recaptção	Inibição da recaptção

	ANF	Metilfenidato	Atomoxetina
Dependência da taxa de disparo neuronal	não	sim	sim
Efeito máximo			
Início	rápido	rápido	moderado
Intensidade**	500-1000% >1000% (doses supratrapêuticas)	500-1000%	<500%
Sustentação	não	sim	sim
Existência de efeito máximo com o aumento de dose	não	não	sim
Eficácia clínica	≈70%	≈70%	51-60%

FONTE: Adaptado de Heal, Cheetham e Smith (2009).

MAO = monoamino oxidase; NET = transportador da recaptção de noradrenalina; DAT = transportador da recaptção de dopamina.

* Efeitos indiretos

** Intensidade de efeito nas concentrações extracelulares de dopamina e noradrenalina em experimentos de microdiálise.

Diferentemente do seu produto, o pró-fármaco LDX não se liga aos sítios responsáveis pela recaptção de noradrenalina e dopamina *in vitro* (Shire, 2015a). A LDX é inativa *in vitro*, isto é, possui inibição menor que 50% a uma concentração de 10 μ M, em um grande número de receptores, transportadores, proteínas-G, canais iônicos, enzimas, esteroides, prostaglandinas, fatores de crescimento/hormônios e peptídeos cerebrais e intestinais testados (Hutson, Pennick e Secker, 2014).

O pró-fármaco não atravessa a barreira hematoencefálica devido as suas características e não possui outros produtos de biotransformação próprios. Assim, assume-se que a farmacodinâmica *in vivo* da LDX coincida a de seu produto ativo *d*-ANF com algumas diferenças qualitativas e quantitativas devidas a etapa de conversão enzimática (Hutson, Pennick e Secker, 2014).

Em ratos, experimentos de farmacocinética/farmacodinâmica utilizando microdiálise intracerebral tentaram elucidar alguns mecanismos através da coleta do dialisado simultaneamente ao monitoramento da atividade locomotora. Foi demonstrado que no tempo para atingir a concentração máxima (t_{max}) plasmática da LDX não houve aumento no efluxo de dopamina no estriado ou de atividade locomotora confirmando a sua inatividade farmacológica. Todavia, o aumento da dopamina no estriado e da atividade locomotora correlacionam com a concentração plasmática do seu produto de biotransformação *d*-ANF demonstrando, como

esperado, que as ações do pró-fármaco são mediadas exclusivamente através do seu produto farmacologicamente ativo (Rowley *et al.*, 2012). Estes experimentos de microdiálise revelaram ainda que a LDX aumenta as concentrações de dopamina no corpo estriado, de forma dose-dependente, e de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal, de forma mais eficaz, comparada a ANF, metilfenidato e modafinil (Rowley *et al.*, 2012, 2014). Embora esse perfil seja consistente com a LDX produzir os seus efeitos farmacológicos através da *d*-ANF, foram observadas diferenças claras entre a LDX e as formulações de liberação imediata de *d*-ANF e metilfenidato, como a sua capacidade para produzir aumento considerável e sustentado da neurotransmissão catecolaminérgica ao mesmo tempo em que produz baixa ativação comportamental (Heal *et al.*, 2013; Rowley *et al.*, 2012, 2014). Foram observadas correlações lineares entre o efluxo de dopamina no estriado e a atividade locomotora para a LDX e metilfenidato. Apenas a LDX aumentou a 5-hidroxitriptamina no córtex pré-frontal e no estriado, e visto que esse neurotransmissor possui ação inibitória sobre comportamentos dopaminérgicos, esse efeito também pode ter contribuído para o nível relativamente baixo de ativação locomotora que resultou do aumento do efluxo de dopamina no estriado. O perfil monoaminérgico da LDX foi o único a não variar com a dose e produziu aumentos muito maiores na neurotransmissão dopaminérgica do estriado comparada ao metilfenidato e modafinil, mas, paradoxalmente, foi menos estimulante do que ambos. Deste modo, a menor dose de LDX, não-estimulante, produziu um aumento nos níveis de dopamina no estriado equivalente à produzida pela dose mais elevada de metilfenidato que é extremamente estimulante. As concentrações extracelulares dos ácidos 3,4-dihidroxifenilacético, homovanílico e 5-hidroxicincolacético também foram avaliadas. Não houve alteração das concentrações destes ácidos no córtex pré-frontal, no entanto no estriado as reduções dos ácidos 3,4-dihidroxifenilacético e homovanílico sugerem reduções simultâneas na renovação da dopamina e/ou na atividade neuronal dopaminérgica (Rowley *et al.*, 2014).

Outra diferença da LDX observada nestes experimentos pré-clínicos em ratos em relação a outros fármacos a base de *d*-ANF convencionais é a manutenção da eficácia terapêutica quando a concentração plasmática de *d*-ANF está diminuindo enquanto os outros exigem o aumento dos níveis plasmáticos para manter a eficácia. Essa histerese de sentido anti-horário, tanto da liberação de

neurotransmissor *versus* concentração plasmática quanto do resultado funcional *versus* concentração plasmática, é consistente com a *d*-ANF necessitar atravessar a barreira hematoencefálica e entrar nos terminais nervosos do estriado, antes que possa liberar a dopamina para produzir o efeito (Rowley *et al.*, 2012). A histerese de sentido anti-horário do resultado funcional *versus* concentração plasmática foi corroborado por um estudo pré-clínico em macacos *Rhesus* (Banks *et al.*, 2015). Já a histerese considerando o mediador neuroquímico *versus* resultado funcional, foi sentido anti-horário para a LDX, mas sentido horário para *d*-ANF de liberação imediata. Isso mostra que a LDX produz uma ativação comportamental menos pronunciada conforme a concentração de dopamina aumenta, mas a atividade é mantida por mais tempo quando ela diminui. Os resultados destes estudos em ratos sugerem que a LDX possa ter uma janela terapêutica maior entre a eficácia e os efeitos adversos psicoestimulantes do que os fármacos estimulantes de liberação imediata utilizados no TDAH (Rowley *et al.*, 2012).

3.3.2 Características e outros estudos sobre a LDX

Dentre as características que podem ser vinculadas a utilização deste medicamento estão a dose única diária melhorando a adesão ao tratamento, baixa variabilidade farmacocinética intra e interpaciente, baixo risco de interações com fármacos e alimentos mediados por pH, reduzido risco de diminuição da biodisponibilidade da molécula ativa por mudanças no transito gastrointestinal e menor possibilidade de potencial de abuso e uso recreativo (Goodman, 2010). Ainda, para as crianças que não conseguem engolir comprimidos, a cápsula de LDX pode ser aberta e o conteúdo dissolvido em um copo de água para a administração (Krishnan e Zhang, 2008). Estas características são devidas ao mecanismo de liberação através de hidrólise enzimática constituindo vantagem frente as outras formulações disponíveis para o tratamento do TDAH que utilizam o mecanismo mecânico de liberação do fármaco (Goodman, 2010).

Estudos pré-clínicos de impulsividade mostram que tanto a *d*-ANF (3 mg/kg via oral) quanto a LDX (4 - 16 mg/kg via oral) diminuem a impulsividade, analisada através do aumento do número de escolhas para uma recompensa não imediata e

maior, evidenciando que a LDX melhora o domínio cognitivo no TDAH (Hutson, Pennick e Secker, 2014).

O tratamento com LDX também está associado à melhora do comportamento e diminuição de riscos relacionados ao trânsito em jovens adultos com TDAH (Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey e Reimer, 2012; Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey, Baer, *et al.*, 2012).

O TDAH está relacionado a déficits executivos que incluem a memória, a auto-regulação emocional, mudança de atenção ou foco e planejamento e solução de problemas, entre outros. Estes déficits impactam na qualidade de vida, uma percepção subjetiva de bem-estar em vários domínios funcionais da vida, incluindo físico, psicológico, cognitivo e social. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado com placebo, de grupos paralelos avaliou a qualidade de vida autorrelatada em adultos com TDAH e comprometimento clinicamente significativo da função executiva. O grupo tratado com LDX apresentou melhora autorrelatada da qualidade de vida, de funções executivas e sintomas do TDAH comparados ao placebo (Adler, L. a *et al.*, 2013). Outros estudos também constataram uma melhora da qualidade de vida relacionada à saúde em crianças, adolescentes e adultos com TDAH tratados com LDX quando comparada ao placebo (Banaschewski *et al.*, 2013, 2014; Gibling *et al.*, 2010).

O tratamento com LDX pode resultar em melhoria de alguns aspectos de desempenho em leitura, especificamente a taxa de leitura, ao controlar os sintomas de desatenção do TDAH e quando não houver outros atrasos de neurodesenvolvimento. Contudo, não há evidência direta de melhorias na precisão ou compreensão de leitura (Wigal, Maltas, *et al.*, 2012).

Diversos estudos citam outras vantagens relacionadas ao tratamento com LDX, porém, a interpretação deve ser cautelosa considerando que tem a participação e/ou foram financiados pela indústria detentora da patente da LDX. Uma avaliação dos dados de um plano de saúde comercial dos Estados Unidos comparou os medicamentos de longa duração atomoxetina, metilfenidato, dexmetilfenidato, sais mistos de ANF e LDX quanto aos custos e seguimento terapêutico em adultos. Os usuários de LDX obtiveram a maior proporção de

pacientes com o menor consumo médio diário (pílulas por dia) que foi associado aos menores custos e a utilização terapêutica mais longa no período de acompanhamento, sugerindo tanto efetividade quanto uma melhor adesão ao tratamento pelo paciente (Christensen *et al.*, 2009). Um estudo semelhante em adultos e crianças corroborou que os pacientes tratados com LDX são mais propensos a aderir ao regime de dosagem recomendada nas bulas e menos propensos a ter um consumo médio diário maior que uma unidade em comparação com outros medicamentos estimulantes de dose única diária (Setyawan, Hodgkins, Guerin, Gauthier, Cloutier, Wu, E. Q., *et al.*, 2012). Outra avaliação de medicamentos utilizados no TDAH considerando utilização e despesas foi realizada no Texas, Estados Unidos, e concluiu que embora utilizado em pacientes mais complexos, a LDX demonstrou vantagens sobre metilfenidato de liberação imediata em persistência do tratamento, ANF de liberação imediata em mudanças de tratamento, e metilfenidato e ANF de liberação prolongada em despesas de medicação (Lawson *et al.*, 2010). Ao ser comparado com atomoxetina, metilfenidato OROS[®], metilfenidato/ dexmetilfenidato genérico de curta e longa duração e ANF de curta e longa duração, o tratamento com LDX foi associado com risco semelhante ou inferior de descontinuação do tratamento na maioria das comparações (Setyawan, Hodgkins, Guerin, Gauthier, Cloutier, Wu, E., *et al.*, 2012).

3.3.3 Eficácia, segurança e tolerabilidade

Diversos estudos mostram a eficácia, segurança e tolerabilidade da LDX em crianças a partir dos 6 anos, adolescentes, adultos e idosos para o tratamento dos sintomas do TDAH (Adler, L. a. *et al.*, 2013; Adler *et al.*, 2008; Adler, L. a *et al.*, 2009; Antonucci, Kunins, *et al.*, 2010; Antonucci, Manos, *et al.*, 2010; Babcock *et al.*, 2012; Biederman, Boellner, *et al.*, 2007; Biederman, Krishnan, *et al.*, 2007; Boellner *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2010; Childress *et al.*, 2014; Coghill *et al.*, 2013, 2014; Dupaul *et al.*, 2012; Ermer, Haffey, Mary B, *et al.*, 2013; Jain *et al.*, 2011; Krishnan e Zhang, 2008; Soutullo *et al.*, 2012; Weisler *et al.*, 2009; Wigal, S. B. *et al.*, 2010; Wigal *et al.*, 2011; Zuddas, Banaschewski, *et al.*, 2012) e em adultos para o tratamento dos sintomas do transtorno da compulsão alimentar periódica (Citrome, 2015; Mcelroy *et al.*, 2015).

O efeito da LDX geralmente persiste por 12 a 16 horas após a ingestão do medicamento, facilitando o controle dos sintomas com apenas uma administração diária, tanto em crianças quanto em adultos (Biederman, Boellner, *et al.*, 2007; Biederman, Krishnan, *et al.*, 2007; Martin, P. T. *et al.*, 2014; Wigal, S. B. *et al.*, 2010; Wigal, T. *et al.*, 2010; Zuddas, Banaschewski, *et al.*, 2012). Análises *post-hoc* sugerem que a resposta à LDX em crianças de 6 a 12 anos com TDAH é semelhante em ambos os sexos (McGough *et al.*, 2012). Em adultos, estudos clínicos mostram que a maioria dos pacientes que receberam LDX atingiram resposta clínica (redução de pontuação total da *ADHD Rating Scale IV* [ADHD-RS-IV] $\geq 30\%$ e uma avaliação do *Clinical Global Impressions-Improvement* [CGI-I] de 1 ou 2) no prazo de 15 dias do início da terapia durante ensaio clínico de curto prazo. No ensaio clínico de longo prazo em adultos, o tratamento com LDX foi eficaz ao longo dos 12 meses de estudo, sendo que quase dois terços obtiveram remissão sintomática (pontuação total no ADHD-RS-IV ≤ 18) no período (Mattingly *et al.*, 2013; Weisler *et al.*, 2009). Ainda, a resposta parece ser numericamente maior para pacientes com maior grau de severidade inicial (Ginsberg *et al.*, 2011).

A aderência ao tratamento é muito importante, visto que os sintomas podem voltar rapidamente após a cessação do uso (Coghill *et al.*, 2014).

Em pacientes previamente tratados com metilfenidato e com resposta insatisfatória, a LDX foi comparada à atomoxetina quanto à eficácia e mostrou diferença clínica relevante, com resposta mais rápida e robusta (Dittmann *et al.*, 2013).

Os efeitos adversos (EA) resultantes da utilização da LDX são semelhantes aos da utilização de outros estimulantes comercializados e geralmente são leves ou moderados (Biederman, Boellner, *et al.*, 2007; Biederman, Krishnan, *et al.*, 2007; Boellner *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2010; Childress *et al.*, 2014; Dupaul *et al.*, 2012; Ermer *et al.*, 2010; Ermer, Haffey, Mary B, *et al.*, 2013; Jain *et al.*, 2011; Katic *et al.*, 2012; Krishnan, Pennick e Stark, 2008; Krishnan e Stark, 2008; Wigal, S. B. *et al.*, 2010; Wigal *et al.*, 2011; Wigal, T. *et al.*, 2010). Os EA mais relatados são anorexia, ansiedade, diminuição do apetite, diminuição de peso, diarreia, tontura, boca seca, irritabilidade, insônia, náusea, dor abdominal, vômito, aumento da frequência cardíaca, constipação e nervosismo (Shire, 2015a). A administração intranasal de LDX parece resultar em mais EA do que a administração oral, contudo deve-se

considerar que o número de indivíduos estudados nesta comparação foi baixo e alguns EA podem estar relacionados diretamente a via de administração e não ao fármaco (Ermer *et al.*, 2011). Ainda, indivíduos previamente expostos a estimulantes parecem ter eventos adversos mais brandos do que indivíduos que não possuem exposição prévia (Wigal, Wong, *et al.*, 2012). Os efeitos da LDX combinada a outros medicamentos também foi avaliada, como o omeprazol, a guanfacina, a venlafaxina e antipsicóticos (Ermer, Haffey, Mary B., *et al.*, 2013; Haffey *et al.*, 2009; Martin, P. *et al.*, 2014; Roesch *et al.*, 2013). O omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, é comumente utilizado para distúrbios do trato gastrointestinal e seu uso crônico leva a diminuição da secreção ácida gástrica podendo interferir na absorção de alguns medicamentos e, por isso, foi estudado juntamente com a LDX. Não houve diferenças aparentes no perfil de segurança de LDX como monoterapia ou em combinação com omeprazol, excetuando-se o vasoespasma que ocorreu em alguns indivíduos quando a combinação foi administrada (Haffey *et al.*, 2009). A guanfacina, um agonista α_2 , foi estudado devido a sua utilização conjunta com os psicoestimulantes para o tratamento dos sintomas do TDAH. Não houve diferença nos sinais vitais e EA da combinação com relação ao uso da LDX (Roesch *et al.*, 2013). A venlafaxina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina-norepinefrina, foi avaliada devido a possível utilização da LDX para o transtorno depressivo maior. Essa combinação não modifica os EA obtidos com a administração da LDX sozinha, porém aumenta a pressão sanguínea e frequência cardíaca, sendo assim, recomendado o monitoramento (Ermer, Haffey, Mary B., *et al.*, 2013). A LDX pode ser utilizada para os sintomas negativos da esquizofrenia juntamente com os antipsicóticos segundo alguns estudos, sendo que esta combinação tem EA semelhantes ao tratamento com a LDX isolada (Martin, P. *et al.*, 2014).

Uma grande preocupação relacionada aos efeitos adversos dos medicamentos estimulantes são as complicações cardiovasculares devido ao aumento da pressão sanguínea e frequência cardíaca. Sendo assim, estes medicamentos não são aconselhados para pacientes que possuem anormalidades cardíacas graves. Devido a esse fato, a LDX também foi avaliada quanto aos efeitos cardiovasculares em adultos saudáveis em curto prazo. Foram encontradas alterações no pulso e frequência cardíaca, mas não em outros parâmetros do eletrocardiograma e, diferentemente de outros estudos, na pressão sanguínea. Não

houve eventos adversos graves ou mortes. Porém, algumas medidas atípicas de efeitos cardiovasculares podem ser encontradas na clínica, assim como neste estudo, mostrando a importância do monitoramento (Adler, L. a. *et al.*, 2009).

Há relatos de que os medicamentos estimulantes possuem um efeito rebote emocional significativo, o que é difícil de avaliar considerando que coincidem no final da tarde o declínio do efeito dos estimulantes e o pico dos sintomas emocionais do TDAH. A relação entre os estimulantes e a instabilidade emocional é imprecisa e embora tenha havido relatos de piora emocional em crianças com TDAH, um ensaio clínico aberto com LDX mostrou piora dos sintomas apenas para um pequeno subgrupo de participantes, mas para a grande maioria os sintomas emocionais não foram alterados. Como as causas de instabilidade emocional são diversas, nem todos os casos de agravamento, apesar de poucos, podem ser atribuíveis ao tratamento medicamentoso do TDAH (Katic *et al.*, 2012). Ainda, um ensaio duplo-cego comparando LDX com placebo mostrou uma diminuição da instabilidade emocional principalmente nos indivíduos tratados com LDX que possuíam sintomas basais de instabilidade emocional proeminente (Childress *et al.*, 2014). Mais estudos e meios de avaliação aprimorados são necessários nessa área para melhores conclusões e comparações (Manos *et al.*, 2011).

Os distúrbios do sono podem ser uma manifestação do TDAH ou resultado de medicamentos utilizados no tratamento do TDAH, entre outros. Esses distúrbios podem contribuir para os problemas relacionados ao trânsito associados com o TDAH. Um estudo sobre o efeito da LDX *versus* placebo no sono de pacientes adultos com TDAH utilizando o questionário validado *Pittsburgh Sleep Quality Index* mostrou que a LDX melhora significativamente o funcionamento diurno. Ainda, o tratamento com LDX não foi associado a uma piora global da qualidade do sono, latência do início do sono, duração do sono, ou distúrbios do sono, apesar de haver alguns relatos de insônia (Adler, L. a. *et al.*, 2009). Em crianças, um estudo piloto similar avaliou parâmetros objetivos e subjetivos do sono e sugere que a LDX parece não contribuir para quaisquer distúrbios do sono (Giblin e Strobel, 2011).

Medicamentos estimulantes podem levar a atrasos na altura e peso dos pacientes, no entanto há evidências estatisticamente significativas da atenuação destes déficits ao longo do tempo. O déficit de crescimento pode ser dose-dependente e a interrupção do tratamento pode levar a normalização do

crescimento. Mais pesquisas devem avaliar os efeitos do tratamento contínuo da infância para a idade adulta e a ideia de que o próprio TDAH pode estar associado com o crescimento desregulado (Faraone *et al.*, 2008). Um estudo clínico avaliou 281 crianças de 6 a 13 anos quanto aos efeitos do tratamento com LDX no crescimento e verificou uma redução estatisticamente significativa na altura, peso e índice de massa corporal em relação aos níveis esperados para a idade (Faraone *et al.*, 2010). Outro estudo no qual foram avaliadas 332 crianças e adolescentes também houve uma pequena perda de peso, tanto em pacientes tratados com LDX quanto com metilfenidato OROS[®], porém a maioria se manteve dentro da sua categoria inicial de índice de massa corpórea (Zuddas, Coghill, *et al.*, 2012). Ambos resultados são consistentes com o efeito conhecido de estimulantes, assim o crescimento dos pacientes com TDAH tratados com LDX devem ser cuidadosamente monitorados e tomadas ações corretivas se observados atrasos de crescimento (Faraone *et al.*, 2010).

Durante um ensaio clínico de fase 3 na Europa, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, controlado com placebo e ativo e com otimização de dose, crianças e adolescentes com TDAH foram avaliados através dos questionários *Responses to the Brief Psychiatric Rating Scale for Children* (BPRS-C) e *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) quanto a segurança psiquiátrica relacionada à LDX. Dos 196 pacientes avaliados, apenas 1 indivíduo tratado com metilfenidato OROS[®] relatou ideia suicida no BPRS-C e 2 indivíduos tratados com LDX relataram comportamento ou ideia suicida no C-SSRS, esses resultados são consistentes com os perfis de segurança já documentados desses medicamentos (Lecendreux *et al.*, 2012).

3.3.4 Toxicologia

A toxicologia da LDX foi avaliada em alguns estudos pré-clínicos. No estudo de toxicidade aguda de dose única oral de LDX em ratos foram avaliadas as doses 0,1, 1, 10, 60, 100 e 1000 mg/kg (n=6 por grupo). As doses iguais e superiores a 60 mg/kg causaram aumento da atividade motora e a dose de 1000 mg/kg causou a morte de um rato e outro foi eutanasiado. Apesar de os dados do estudo pré-clínico de doses orais únicas em ratos serem insuficientes para afirmar a correta LD₅₀ para

a LDX, os resultados sugerem que ela possui um número provavelmente 5 vezes maior do que a ANF. Sendo assim, enquanto a LDX parece ter uma LD₅₀ maior do que 1000 mg/kg, o que correspondente a 548 mg/kg de sulfato de *d*-ANF, a do sulfato de *d*-ANF por sua vez é de 32 mg/kg (Krishnan e Montcrief, 2007). Essa baixa toxicidade oral observada pode ser devido a particular biotransformação/farmacocinética da LDX que difere da ANF administrada diretamente.

No estudo de toxicidade de doses repetidas por 7 dias, foram avaliados 10 ratos (5 de cada sexo) em cada um dos 4 grupos: controle veículo (água deionizada) e 30, 100 e 300 mg/kg de LDX. Todos os ratos que receberam doses de LDX mostraram aumento de atividade. Houve diminuição do peso e do ganho de peso, além da diminuição do consumo de alimento proporcional ao aumento da dose de LDX. Nenhum efeito foi observado nos parâmetros de coagulação. Na dose de 100 mg/kg/dia, 1 rato moribundo foi sacrificado, e na de 300 mg/kg/dia, 8 ratos moribundos foram sacrificados, todos devido à automutilação, que foi considerada relacionada aos efeitos da LDX. Na dose de 100 mg/kg/dia, foram observados poucos sintomas clínicos como feridas e postura arqueada. Houve aumento da glicose e ureia sanguínea, da fosfatase alcalina apenas em machos, e diminuição dos triglicerídeos. Na dose de 300 mg/kg/dia a avaliação foi feita apenas em machos, devido a morte dos ratos fêmeas. Foram observados mais sintomas e em maior prevalência, além das feridas e postura arqueada, foram observados autolimpeza excessiva, o ato de lambear as patas, o ato de levantar, fezes escassas, manchas amarelas e palidez e em menor prevalência pelos arrepiados, diminuição da atividade e frio ao toque. Com relação à hematologia, houve diminuição significativa nos reticulócitos em machos. Houve aumento da glicose, fosfatase alcalina, ureia sanguínea, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, albumina e diminuição dos triglicerídeos (Krishnan e Montcrief, 2007).

No estudo de toxicidade de doses repetidas por 28 dias, foram avaliados um total de 202 ratos (101 de cada sexo) divididos em 5 grupos: controle veículo (água deionizada) e 20, 40 e 80 mg/kg de LDX e 16 mg/kg de *d*-ANF. Apenas na dose de 80 mg/kg houve sinais de automutilação e de emagrecimento. Em ambos os estudos de 7 e 28 dias, a LDX causou mudanças significativas nos parâmetros sanguíneos uréia, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, e peso do coração,

fígado, cérebro e baço. Não foram observadas alterações histopatológicas aparentes relacionadas com o tratamento. Paralelamente a ambos os estudos de doses repetidas, foi conduzido um estudo de toxicocinética no qual se pode observar que o aumento nas doses de LDX resultou em aumento na exposição à LDX e *d*-ANF resultante. A extensão da exposição à LDX e *d*-ANF aumentou após doses repetidas no estudo de 28 dias (Krishnan e Montcrief, 2007).

Nos estudos de dose repetida, ao interromper o tratamento com LDX, não houve sinais de anormalidade, mostrando recuperação completa dos efeitos relacionados com o tratamento para cada dose oral de LDX avaliada (Krishnan e Montcrief, 2007).

Em um estudo de 28 dias em cães, os efeitos da LDX na maior dose testada de 12 mg/kg/d também foram consistentes com os efeitos conhecidos da *d*-ANF. Na dose de 6 mg/kg/d os efeitos farmacológicos foram semelhantes aos de uma dose equimolar de 2,4 mg/kg/d de sulfato de *d*-ANF base livre. Não foram observados efeitos relacionados com a LDX nas avaliações de patologia clínica, oftalmologia, eletrocardiograma, autópsia e histopatologia. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) determinado foi de 3 mg/kg/d (Hutson, Pennick e Secker, 2014).

Os perfis de toxicidade e toxicocinética da LDX e *d*-ANF após administração oral de uma vez ao dia foram comparadas num estudo de toxicidade de 6 meses em ratos. Doses de LDX (20 e 40 mg/kg/d) e doses equivalentes de sulfato de *d*-ANF (8 e 16 mg/kg/d) foram associadas com diminuição no peso corporal e no consumo de alimentos proporcional a dose. A diminuição no peso corporal quando comparado ao grupo controle foi menor ou igual a 25% em ambos os sexos após 6 meses de tratamento e no consumo de alimentos foi menor ou igual a 15% somente em machos após 3 meses de tratamento. Os principais sinais clínicos observados em todos os grupos tratados foram hiperatividade crônica e salivação/espuma pela boca. Aumento do volume médio das plaquetas foi observada depois de 3 meses de administração em todos os grupos que receberam *d*-ANF e nas fêmeas que receberam LDX; esse efeito foi ainda evidente aos 6 meses nos grupos tratados com *d*-ANF mas não nos grupos tratados com LDX. Não foram observadas diferenças entre os perfis de toxicidade e toxicocinética da LDX e do sulfato de *d*-ANF (Hutson, Pennick e Secker, 2014).

Quanto à genotoxicidade da LDX, foram realizados os ensaios de mutação reversa bacteriana (a uma concentração de ≤ 5000 μg por placa), de linfoma de rato (≤ 4600 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e de micronúcleo de eritrócito de rato (≤ 400 mg/kg). Os resultados dos testes não mostraram indícios de genotoxicidade. Ainda, foram feitos estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, aos quais foram dados LDX nas doses de até 40 e 120 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$, respectivamente, durante o período de organogênese. Não foram observadas evidências de teratogenicidade nos ensaios (Hutson, Pennick e Secker, 2014).

Em ratos jovens de 7 dias de idade, a administração de doses de LDX de 10 e 40 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ durante 8 semanas foi associada com a diminuição do peso corporal, do consumo de alimentação e do crescimento. Em machos, a redução do peso corporal e crescimento continuaram após o término do tratamento até o dia 91 pós-parto. Não foram observados efeitos no desenvolvimento do sistema nervoso ou na função reprodutiva e o NOAEL foi considerado de 4 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$. Em cães jovens de 10 semanas de idade, administração oral repetida de doses de LDX menores ou iguais a 12 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ durante 26 semanas resultou em observações antes da próxima dose diária, incluindo a redução da atividade muscular e tremores. Nas doses iguais ou maiores a 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$, foi observado a diminuição significativa de peso corporal e do volume urinário para machos e fêmeas. Após cessar o tratamento, a redução do peso corporal foi parcialmente revertida. Não foram observadas diferenças significativas de crescimento e alterações nos parâmetros de oftalmologia, eletrocardiograma, química sérica, testes hormonais (hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, testosterona, progesterona, estradiol e prolactina), avaliações de reprodução masculina, ou de medula óssea. O NOAEL foi considerado como sendo de 2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ (Hutson, Pennick e Secker, 2014).

Os estudos pré-clínicos relacionados à toxicologia mostram que não houve alterações histopatológicas relacionadas à LDX e quando administrada oralmente ela possui um perfil de toxicidade semelhante à da *d*-ANF administrada oralmente (Hutson, Pennick e Secker, 2014; Krishnan e Montcrief, 2007), que é amplamente estudada, contudo duvidosa (U.S. Department of Health and Human Services, 2005).

3.3.5 Outros usos

Apesar de não ser aprovada para este fim, há relatos do uso de LDX para narcolepsia, um distúrbio do sono da fase de movimento rápido dos olhos (REM) caracterizado por sonolência diurna excessiva associada a paralisia do sono, sonhos vívidos ou alucinações ao adormecer ou ao acordar, e a cataplexia. O objetivo é diminuir a sonolência diurna excessiva, apesar de a utilização para esse fim não estar indicada na bula do medicamento, há relatos deste uso pela associação dos efeitos com a ANF e outros estimulantes que já são utilizados com essa finalidade. Um estudo avaliou doses únicas de LDX para manutenção da vigília durante um período agudo de privação de sono e verificou o aumento do estado de alerta em comparação com o placebo. Ainda, as doses de 50 e 70 mg produziram efeito similar ao armodafinil 250 mg, um medicamento que é aprovado pelo FDA para sonolência diurna excessiva refratária associada a narcolepsia, síndrome da apneia obstrutiva do sono e distúrbio do sono relacionado ao trabalho em turnos em adultos (Gasior *et al.*, 2014; Kotagal, 2012; Peterson e Husain, 2008).

Muito esforço tem sido dedicado à investigação de uma farmacoterapia para dependência de cocaína, porém ainda não existem medicamentos aprovados. Evidências sugerem que a exposição crônica à cocaína torna os transportadores de dopamina (DAT), insensíveis aos seus efeitos, levando a tolerância. As anfetaminas são um possível alvo farmacoterapêutico, pois são substrato para os DAT e mantêm os seus efeitos potentes sobre esse transportador mesmo após a exposição crônica à cocaína. O tratamento crônico com formulações de ANF e medicamentos derivados da ANF utilizados no tratamento dos sintomas do TDAH que fornecem níveis periféricos sustentados e regulados, reduzindo o potencial de abuso, têm mostrado alguns resultados na redução do uso de cocaína em indivíduos dependentes de cocaína. Os dados da literatura sugerem os possíveis mecanismos de atuação: (1) "terapia de reposição" semelhante ao modelo de metadona para a dependência de opiáceos; (2) diminuição dos efeitos de reforço da cocaína, produzindo tolerância e não substituindo a cocaína e; (3) aumento da neurotransmissão de dopamina que é baixa em indivíduos dependentes de cocaína (Haile *et al.*, 2012). Estudos pré-clínicos mostram algumas evidências de que a LDX reduz a preferência pela cocaína (Banks *et al.*, 2015). Porém, resultados preliminares de estudos clínicos em andamento com a LDX, não tem mostrado

resultados positivos quando administrada sozinha ou em combinação com o modafinil, considerando até o momento um pequeno número de indivíduos (Brewer *et al.*, 2015). Estudos clínicos ainda estão em andamento, visto que há evidências de que moléculas que causam a liberação de monoaminas reduzem o uso de cocaína (Banks *et al.*, 2015).

A LDX foi avaliada como adjuvante a monoterapia antidepressiva no transtorno depressivo maior com alguns resultados promissores (Madhoo *et al.*, 2014; Trivedi *et al.*, 2013). Porém, em 2014 a Shire liberou um comunicado declarando que não irá continuar com o programa de desenvolvimento clínico relacionado ao transtorno depressivo maior, pois com base nos resultados dos ensaios clínicos, a LDX não atendeu o objetivo primário de eficácia *versus* placebo em nenhum dos seus estudos (Shire, 2014).

Medicamentos utilizados para o tratamento dos sintomas do TDAH podem mimetizar alguns dos efeitos da nicotina. Assim sendo, um estudo avaliou se esses medicamentos ajudariam na cessação do tabagismo em fumantes com TDAH que não procuravam tratamento para parar de fumar. O estudo incluiu casos de LDX, no entanto os resultados foram avaliados sem diferenciação dos medicamentos. Foi observada uma redução dos níveis de cotinina salivar em comparação com placebo e os resultados sugerem que esses medicamentos podem ser um bom auxílio juntamente com outras estratégias (Gehricke *et al.*, 2011). Kollins e colaboradores (Kollins *et al.*, 2014) avaliaram a LDX como adjuvante aos adesivos de nicotina em fumantes adultos com TDAH interessados em parar de fumar. Não houve diferenças entre os fumantes a quem eram administrados a LDX *versus* placebo, apenas na redução dos sintomas do TDAH. Assim, a LDX não facilitaria a cessação do tabagismo em adultos com TDAH mais do que o placebo visto que em ambos os grupos houve redução do tabagismo, porém os autores ressaltam as limitações do estudo, uma amostra pequena, tempo de duração curto e falta de acompanhamento após o término. Os estudos são contraditórios e contrastam com a literatura que sugere que fármacos estimulantes podem aumentar o tabagismo em adultos com e sem TDAH (Stoops *et al.*, 2011; Vansickel *et al.*, 2011).

Estudos estão sendo feitos com relação à utilização da LDX como tratamento auxiliar aos antipsicóticos atípicos para os sintomas negativos da esquizofrenia e os

resultados preliminares são promissores sem prejuízo dos sintomas positivos (Lasser *et al.*, 2013; Martin, P. *et al.*, 2014).

Um estudo de fase II sugere que a LDX tem potencial no tratamento de pacientes com esclerose múltipla que tem prejuízo cognitivo, melhorando a memória e velocidade de processamento em relação ao placebo (Morrow *et al.*, 2013).

Ainda, existem alguns ensaios clínicos de avaliação da LDX que estão em fase inicial ou em andamento para novas aplicações: auxílio ao tratamento da dependência de metanfetamina; tratamento de adultos com TDAH e transtornos de ansiedade como comorbidades e combinação com fluoxetina para a farmacoterapia da desregulação grave do humor (U.S. National Institutes of Health, 2015).

3.3.6 Controle no trânsito

Há uma alta prevalência e risco de acidentes associados com o TDAH. Considerando a importância crítica que a condução de veículos automotores tem em nossa sociedade, a alta prevalência de TDAH e risco bem documentado dessa associação, a identificação de tratamentos seguros e eficazes para diminuir os riscos associados à condução de veículos em indivíduos com TDAH tem uma grande relevância clínica e para a saúde pública (Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey, Baer, *et al.*, 2012).

Estudos mostram que o tratamento com LDX melhora significativamente o comportamento de condução em jovens motoristas com TDAH quando comparado ao placebo independentemente da melhora nos sintomas do TDAH (Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey e Reimer, 2012; Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey, Baer, *et al.*, 2012). Os resultados revelam tempos de reação mais rápidos e uma menor taxa de colisões utilizando simulador de condução (Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey e Reimer, 2012) e melhorias significativas nos comportamentos de condução autorrelatados através de questionário validado (Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey, Baer, *et al.*, 2012). Assim, é

recomendado que os indivíduos com TDAH estejam adequadamente medicados ao conduzir veículos (Biederman, Fried, Hammerness, Surman, Mehler, Petty, Faraone, Miller, Bourgeois, Meller, Godfrey, Baer, *et al.*, 2012).

Contraditoriamente, segundo o Código de Trânsito Brasileiro (Brasil, 1997) constitui infração gravíssima e crime dirigir sob a influência de álcool ou de qualquer outra substância psicoativa que determine dependência. Assim, mesmo que o indivíduo condutor de veículo possua provas médicas do diagnóstico e/ou prescrição do medicamento para TDAH ele está cometendo uma infração e crime ao dirigir sob a influência de medicamento para TDAH, visto que estes medicamentos são utilizados para manter-se alerta e diminuir a fadiga no trânsito. Nos Estados Unidos, existem leis diferentes em cada Estado, mas alguns deles permitem uma defesa quando há uma prescrição válida ou quantidades terapêuticamente apropriadas da substância no momento da infração (Walsh, 2009).

Sendo assim, é importante que as análises toxicológicas tenham a capacidade de inferir sobre uso terapêutico ou abuso destas substâncias. Ao conhecermos a farmacocinética da substância sabemos quais concentrações são alcançadas na matriz analisada quando o indivíduo está sob tratamento médico podendo-se atribuir níveis de corte acima do qual o uso seria ilícito e abaixo seria lícito. Com estas informações é possível fazer uma avaliação de concentração da substância inalterada e/ou seus produtos de biotransformação. Além disso, no uso continuado em tratamentos médicos, a substância inalterada deve ser mais facilmente detectada facilitando a interpretação toxicológica e a defesa do paciente, caso seja necessário. Tudo isto não elimina a necessidade de provas de diagnóstico e prescrição.

3.3.7 Ambiental

Recentemente se tem voltado a atenção para medições das concentrações de resíduos de fármacos e drogas de abuso em águas residuais. Em toxicologia, artigos sugerem o balanço de massa para a retroextrapolação da concentração residual de fármacos e drogas de abuso em esgotos para avaliar os níveis de prevalência e de utilização das drogas ilícitas na população (Khan e Nicell, 2011, 2012). Sempre que possível, o uso de um produto de biotransformação gerado *in*

vivo é preferido à droga ilícita de origem para medição nos esgotos, pois sempre há a possibilidade de a droga ilícita de origem ser despejada nos esgotos tanto de modo intencional quanto não intencional (Khan e Nicell, 2012).

Cargas lícitas de S(+) e/ou R(-)ANF podem ser liberadas nos esgotos devido ao consumo clínico de medicamentos precursores pela população. Porém, os resultados sugerem que essa contribuição lícita é relevante apenas em populações nas quais há um baixo consumo de ANF ilícita (Khan e Nicell, 2012). Um estudo feito em uma população universitária utilizou a epidemiologia de esgoto para investigar o uso sem prescrição de estimulantes para TDAH que se biotransformam em ANF. Considerando que a ANF derivava apenas dos medicamentos e não do uso ilícito, os níveis de ANF, normalizados para creatinina, foram maiores durante os períodos de alto estresse acadêmico em que os estudantes utilizam estes medicamentos para estudar (Burgard *et al.*, 2013).

A LDX pode ser uma fonte lícita significativa de S(+)ANF nos esgotos, considerando os níveis atuais de consumo nos Estados Unidos e os níveis previstos na Alemanha e Inglaterra e, principalmente, se o uso aumentar além desses níveis. Além disso, em certos casos as análises enantiomérico-específicas poderiam servir para minimizar a importância relativa de fontes lícitas de ANF, considerando as diferenças de consumo lícito e ilícito de cada país (Khan e Nicell, 2012).

3.3.8 Métodos de detecção

Até o momento não foram encontradas publicações sobre métodos validados para a detecção da LDX em fluido oral. Diversas publicações de farmacocinética e metabolismo (Biederman, Boellner, *et al.*, 2007; Boellner *et al.*, 2010; Ermer *et al.*, 2011, 2012; Ermer, Haffey, Mary B, *et al.*, 2013; Ermer, Haffey, Mary B., *et al.*, 2013; Jasinski e Krishnan, 2009a; Krishnan, Pennick e Stark, 2008; Krishnan e Stark, 2008; Krishnan e Zhang, 2008; Pennick, 2010, 2013; Roesch *et al.*, 2013; Rowley *et al.*, 2012) citam um método de detecção por CL-EM/EM para plasma. No entanto, as informações sobre as condições cromatográficas e de detecção de massas são insuficientes, mesmo nos artigos de Boellner e colaboradores (2010) e Ermer e colaboradores (2015) que são mais detalhados em comparação aos outros. Apenas uma publicação descreve um método validado para urina por CL-EM/EM para

detecção da LDX e do sulfato de 4-hidroxianfetamina, um produto de biotransformação da ANF, para o controle de dopagem esportiva, além de detectar ANF por CG/EM. O método descrito é sensível para LDX com um limite de quantificação de 0,15 ng/mL utilizando cromatografia líquida acoplada a um detector de massas quadrupolo-orbitrap e uma preparação de amostra simples apenas com a adição de padrão interno e agitação em vórtex (Thevis *et al.*, 2014).

A ANF é uma substância amplamente estudada em diversas áreas do conhecimento. Sendo assim, existe uma grande quantidade e variedade de métodos para sua detecção descritos na literatura (Cody, 2008).

3.4 Análise de derivados da ANF

A interpretação dos resultados de testes de drogas muitas vezes é uma tarefa complexa e desafiadora. Uma análise adequada, em toxicologia clínica, conduz a um diagnóstico correto e conseqüentemente a um tratamento adequado do paciente (Musshoff, 2000), no ambiente de trabalho, no trânsito e no doping, pode ser a diferença entre uma ação punitiva e nenhuma ação, e na área da análise *postmortem*, pode ser importante na avaliação da causa da morte (Cody, 1993). Resultados não confiáveis podem ser contestados em tribunal e levar a conseqüências legais injustificadas para o réu ou ao tratamento errado do paciente (Peters e Maurer, 2002).

Um dos principais desafios é quando há a necessidade de diferenciar um uso ilegal da possibilidade de um uso terapêutico. Neste caso, os estimulantes tipo-anfetamínicos são uma das classes de medicamentos na qual existe uma maior dificuldade de interpretação em toxicologia clínica e forense, pois estão disponíveis através de prescrição médica, mas também são amplamente abusados (Cody, 2002). Uma análise toxicológica eficiente com um resultado analítico confiável é a base de um julgamento toxicológico competente e visto que alguns testes toxicológicos podem detectar ANF devido à utilização de determinados medicamentos a interpretação deve ser cautelosa (Cody, 2002; Musshoff, 2000; Souza *et al.*, 2012). Cada laboratório de toxicologia deve ter conhecimento sobre as possíveis fontes de resultados positivos de testes de drogas que não são baseadas em um uso ilegal de ANF, sendo capaz de prevenir uma interpretação errônea da

situação e conseqüentemente protegendo a integridade tanto do indivíduo sob suspeita quanto do profissional toxicologista que conduz as análises e laudos (Musshoff, 2000).

Resultados positivos para ANF obtidos em alguns estudos com amostras de urina (Nascimento, Nascimento e Silva, 2007; Silva *et al.*, 2003; Souza, Paiva e Reimão, 2005; Yonamine, 2004) podem refletir a utilização de outras substâncias, como mostrado no estudo realizado por SILVA e colaboradores (Silva *et al.*, 2003), no qual 52,7% das amostras de urina positivas para ANF evidenciaram também a presença de femproporex, indicando que aquela poderia ser originária da biotransformação deste anorexígeno. Esta situação também pode ocorrer no fluido oral e deve ser avaliada visto, por exemplo, que tanto o femproporex quanto a ANF passam por difusão passiva para a saliva e podem ser encontrados nesta matriz (Comiran *et al.*, 2012). Estes casos evidenciam a importância da avaliação das concentrações dos analitos de interesse na matriz biológica através de estudos de farmacocinética, que mostram as concentrações de ANF que podem ser alcançadas após a administração de um precursor. Se a concentração encontrada for maior do que a descrita é possível que o indivíduo esteja utilizando o medicamento além da posologia receitada ou esteja abusando da ANF e/ou outro precursor.

Em geral, as substâncias precursoras não são úteis para diferenciar um uso abusivo ilegal e um uso medicamentoso legal, pois são detectáveis apenas por um curto período de tempo após a ingestão, principalmente quando sofrem extensa biotransformação. Além disso, na fase final de excreção a ANF é muitas vezes o único produto de biotransformação detectado em amostras de urina, dificultando a interpretação da sua origem (Musshoff, 2000). Nestes casos, a existência de um produto de biotransformação único pode ser utilizado para demonstrar o uso do fármaco precursor (Cody, 2002; Musshoff, 2000), e que também pode ser relacionado à quantidade de ANF presente permitindo uma avaliação adequada da sua origem (Cody, 2002). Para os precursores que sofrem uma reduzida biotransformação, a detecção do composto original pode ser a melhor escolha para ajudar a interpretar adequadamente os resultados analíticos (Cody, 2002).

O conhecimento da configuração do precursor é inestimável, pois até onde se sabe os precursores e metabólitos da classe dos anfetamínicos não sofrem racemização no organismo (Cody, 1993). Para algumas substâncias, o estudo dos

enantiômeros foi descrito e permite caracterizar a procedência diferenciando um uso legal prescrito de um uso ilegal, mesmo quando existe uma prescrição (Cody, 2002; George e Braithwaite, 2000; Musshoff, 2000). Um exemplo é a administração da selegilina, que produz a *l*-metanfetamina e *l*-ANF no organismo, não sendo condizente com a descoberta de *d*-metanfetamina e *d*-ANF ou da mistura *d* e *l* (Cody, 1993). Assim como no caso do sulfato de dextroanfetamina - Dexedrine[®] (George e Braithwaite, 2000), na LDX o produto de biotransformação formado é a *d*-ANF (Mickle *et al.*, 2006), e se a análise biológica indicar a presença de *l*-ANF é porque o indivíduo não está utilizando apenas o Dexedrine[®] ou a LDX como fonte de ANF.

Ao detectar a ANF e um precursor de uso terapêutico, deve-se garantir que a utilização é para tratamento médico através de uma prescrição médica válida, exame do paciente ou revisão adequada de registros médicos. Além disso, também se deve garantir que não há o abuso concomitante de uma droga ilícita da mesma classe sendo oculto pela detecção de um produto de biotransformação comum a ambos (Cody, 2002).

3.5 Matrizes Biológicas

A escolha da matriz a ser utilizada para análise vai depender do seu objetivo e das características e comportamento do analito de interesse na matriz (Moreau e Siqueira, 2008). Um dos principais critérios utilizados na escolha da matriz é a janela de detecção, que em geral é mais longa no cabelo, seguido pela urina, suor, fluido oral e sangue. Dados sobre os tempos de detecção são obtidos, principalmente, a partir da administração controlada a voluntários saudáveis e dependem de diversos fatores como dose, tipo de preparação farmacêutica, via de administração, período de utilização do fármaco (dose única ou múltipla), matriz analisada, molécula ou produto de biotransformação procurado, pH e concentração na matriz, variação inter e intra individual e sensibilidade do método utilizado (Verstraete, 2004).

Tradicionalmente, a urina e o sangue são as matrizes mais comumente amostradas para a triagem e confirmação toxicológica, respectivamente (Moeller, Steinmeyer e Kraemer, 1998). A urina possui um menor número de interferentes endógenos e concentrações mais altas de substâncias alvo e/ou seus produtos de

biotransformação em relação ao sangue (Mali, Karpe e Kadam, 2011). Contudo, por possuir uma baixa correlação com os efeitos, essa matriz indica apenas que a substância estava presente no organismo. Já o sangue e seus derivados (plasma e soro) geralmente possuem correlação direta com os efeitos causados pela substância no organismo, revelando se o indivíduo estava sob seu efeito no momento da coleta (Moreau e Siqueira, 2008).

As matrizes convencionais cada vez mais têm sido complementadas pela utilização da matriz biológica alternativa fluido oral. Indivíduos adultos produzem aproximadamente 500-1500 mL de saliva por dia, que é o principal componente do fluido oral e resulta de três pares de glândulas – parótida, sublingual e submaxilar. Ainda, o fluido oral é composto por outros fluidos e substâncias presentes na cavidade oral. O resultado desta composição é a presença da água como principal molécula constituinte. As glândulas salivares são altamente vascularizadas, permitindo uma rápida transferência de substâncias do sangue para a saliva. Assim sendo, diversos fármacos podem aparecer no fluido oral em apenas alguns minutos a partir da sua administração. A concentração de substâncias na saliva, no entanto, depende de vários fatores, como as propriedades químicas das moléculas, o pH salivar e sanguíneo, a ligação a proteínas plasmáticas, a dose, a capacidade de biotransformação e depuração das substâncias, o fluxo salivar, entre outros. O principal mecanismo de transferência é a difusão passiva (para moléculas altamente lipossolúveis), porém podem ocorrer outros mecanismo como o processo ativo contra um gradiente de concentração (por exemplo, para eletrólitos, IgA) e a ultrafiltração através de poros na membrana (apenas para pequenas moléculas polares de peso molecular inferior a 300 Da) (Aps e Martens, 2005; Cone e Huestis, 2007).

A utilização do fluido oral tem sido promissora como substituto do sangue para as drogas psicotrópicas em monitorização terapêutica, estudos farmacocinéticos, bem como na detecção de uso ilícito de substâncias. Considerando que a concentração salivar geralmente reflete a fração livre da molécula no sangue, o fluido oral pode ser correlacionado ao sangue no perfil de concentração *versus* tempo da substância. Assim, o fluido oral é considerado a principal matriz alternativa ao sangue e também pode ser associado aos efeitos da substância no organismo (Aps e Martens, 2005; Moreau e Siqueira, 2008). Dentre as

vantagens dessa matriz destaca-se a coleta fácil e de forma não invasiva, a qual pode ser realizada no próprio local da abordagem, sob vigilância contra adulterações e sem constrangimentos, e o fato de fornecer informação sobre o consumo recente (algumas horas), além de as substâncias em questão não estarem na forma metabolizada, tendo sua análise facilitada. As desvantagens apresentadas pelo fluido oral, como o elevado conteúdo glicoproteico (mucina), reduzido volume de amostra e baixa concentração de fármacos, podem ser superadas pela utilização de métodos adequados de extração e pré-concentração dos analitos, unidos a técnicas sensíveis de detecção, tais como cromatografia à gás e cromatografia líquida acopladas a detector de massas (Bosker e Huestis, 2009; Moreau e Siqueira, 2008).

Há a possibilidade do emprego desta matriz para detecção de substâncias em diversas situações, tais como no uso recreativo ilícito, em intoxicações, em dopagem esportiva, no trânsito, no trabalho e no monitoramento terapêutico especialmente em pacientes pediátricos (Anizan e Huestis, 2014; Bosker e Huestis, 2009). Em algumas destas situações o uso desta matriz já está estabelecido, como é o caso da monitorização do consumo de drogas no trânsito que vem sendo empregada em diversos países do mundo (Bosker e Huestis, 2009), devido ao fluido oral ser superior à urina na correlação com o plasma e efeitos da substância ao dirigir sob a influência de drogas de abuso (Toennes *et al.*, 2005).

3.5.1 Relação fluido oral x plasma

Substâncias com caráter de bases fracas como a ANF são encontrados em concentrações muito maiores no fluido oral do que no plasma. Isto é devido à relativa acidez do fluido oral (pH 6,2-7,4) comparado ao plasma (pH 7,35-7,45), que faz com que a molécula fique na sua forma ionizada no fluido oral e assim permaneça aprisionada neste fluido, aumentando a sua concentração e, conseqüentemente, a sua detectabilidade. Assim, a relação saliva/plasma (S/P) da ANF é maior que a unidade, podendo chegar até 3 vezes (Cone e Huestis, 2007; Drummer, 2005; United Nations, 2001), constituindo vantagem na utilização desta matriz para análise dos derivados da anfetamina.

A relação teórica S/P para uma substância pode ser estimada pelos seguintes modelos matemáticos:

$$\begin{aligned} \text{Ácidos:} \quad \frac{S}{P} &= \frac{1 + 10^{(\text{pH}_s - \text{pK}_a)} \times f_p}{1 + 10^{(\text{pH}_p - \text{pK}_a)} \times f_s} \\ \text{Bases:} \quad \frac{S}{P} &= \frac{1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH}_s)} \times f_p}{1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH}_p)} \times f_s} \end{aligned}$$

Sendo:

S = concentração da substância na saliva

P = concentração da substância no plasma

$\text{pK}_a = \text{pK}_a$ da substância

$\text{pH}_s = \text{pH}$ da saliva

$\text{pH}_p = \text{pH}$ do plasma

$f_p =$ fração livre (não ligada) da substância no plasma

$f_s =$ fração livre (não ligada) da substância no saliva.

Nestas equações, o pH do plasma é assumido como constante a 7,4 e ligação a proteína da substância na saliva é assumida como negligenciável. Portanto, um valor de 1 é utilizada para f_s . A partir das equações, seria de prever que as pequenas alterações no pH da saliva devem resultar em grandes alterações na relação S/P. Assim, os fatores que alteram o pH da saliva podem afetar a relação S/P, tais como alguns estimulantes utilizados para coleta que afetam a composição do fluido oral, resultando em bicarbonato aumentando o pH do fluido oral e reduzindo a concentração de substâncias básicas (Crouch, 2005).

O fluido oral tem potencial para refletir as concentrações de algumas substâncias no sangue. Assim, existem diferentes métodos que podem ser utilizados para prever as concentrações sanguíneas a partir das concentrações em fluido oral (Gjerde e Verstraete, 2010):

- Dividir as concentrações do fluido oral pela média da relação fluido oral/sangue (FO/S)
- Dividir as concentrações do fluido oral pelo coeficiente de regressão (inclinação) entre fluido oral e sangue
- Dividir as concentrações do fluido oral pela mediana da relação FO/S

- Simulação de Monte Carlo utilizando a distribuição de probabilidade Lognormal
- Simulação de Monte Carlo utilizando a distribuição de probabilidade Weibull

Conforme um estudo realizado Gjerde e colaboradores (Gjerde e Verstraete, 2010), a utilização do coeficiente de regressão deu uma estimativa aceitável de altas concentrações da substância no sangue em uma população e pode, portanto, dar valiosas informações adicionais sobre o eventual comprometimento, por exemplo, em pesquisas na estrada sobre drogas e direção. A simulação de Monte Carlo pode dar uma melhor precisão se relações FO/S representativas para a distribuição em uma população maior estiverem disponíveis.

3.6 Preparo de Amostras

Em geral, é necessário um pré-tratamento da amostra para a análise cromatográfica de substâncias presentes em fluidos biológicos. Frequentemente essa é a etapa mais problemática da análise devido à complexidade das matrizes biológicas a serem analisadas, as quais possuem proteínas que interferem na análise, e às pequenas concentrações das substâncias a serem analisadas. As técnicas de extração e/ou pré-concentração possibilitam a análise dos analitos de interesse através da obtenção de uma subfração da amostra original enriquecida com as substâncias de interesse analítico, de forma que se obtenha uma separação cromatográfica livre de interferentes, com detecção adequada e um tempo razoável de análise (Queiroz, Collins e Jardim, 2001).

As características que influenciam na escolha na técnica são a simplicidade, rapidez, baixo custo, fornecimento de extratos relativamente livres de interferentes, recuperações altas, com boa exatidão e precisão, para os analitos de interesse. As técnicas mais comumente utilizadas para a preparação de amostras biológicas são a precipitação de proteínas, a extração líquido-líquido, a extração em fase sólida, a extração com fluido supercrítico, a extração com membranas sólidas (diálise e ultrafiltração) ou líquidas. Ainda, pode ser necessário a utilização de uma combinação de técnicas (Queiroz, Collins e Jardim, 2001).

3.7 Cromatografia líquida acoplada a detector de massas sequencial (CL-EM/EM)

A CL-EM/EM é uma técnica versátil para análise de compostos mais polares e termolábeis e é utilizada em diversos campos do conhecimento com confiabilidade. Possui alta especificidade e sensibilidade e, em geral, necessita de uma preparação de amostra menos complexa. Contudo, cuidados devem ser tomados em relação ao efeito da matriz analisada em relação à supressão ou ao aumento do sinal. Pode ser utilizada também em procedimentos que necessitam analisar simultaneamente diversos compostos em uma única injeção (Maurer, 2005). Apesar de não ser facilmente encontrada e utilizada nos laboratórios brasileiros devido do alto custo atrelado às análises e especialmente ao custo inicial do equipamento, esse tipo de análise vem crescendo e ganhando espaço, pois algumas análises só obtém um resultado satisfatório ao se usufruir das particularidades da CL-EM/EM.

3.8 Validação de métodos analíticos

Validar um sistema é dar ao mesmo validade, credibilidade, confiança. No caso de um sistema analítico, a validação objetiva confirmar por ensaio e fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido são atendidos, assegurando a confiabilidade dos resultados obtidos (Brasil, 2012).

Os parâmetros precisão, exatidão, linearidade, especificidade, reprodutibilidade, robustez, limites de detecção e/ou quantificação, estabilidade e recuperação devem ser avaliados considerando as recomendações para métodos bioanalíticos de órgãos reguladores nacionais ou internacionais – dependendo do escopo de aplicação – tais como FDA (Food and Drug Administration, 2001), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 2012), *European Medicines Agency* (European Medicines Agency, 2011) e *International Conference on Harmonization* (International Conference on Harmonization, 2005).

Os métodos de preparação da amostra (coleta, extração e concentração) devem ser validados juntamente com os métodos de análise para assegurar a qualidade e confiabilidade de todo o processo (Queiroz, Collins e Jardim, 2001).

**4 CAPÍTULO 1 – LISDEXANFETAMINA: REVISÃO
FARMACOCINÉTICA**

4.1 Manuscrito I

O texto completo do capítulo 1, que no texto integral da tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 75 – 98, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da revisão dos artigos encontrados na literatura referentes à farmacocinética da LDX, focando na farmacocinética clínica deste medicamento.

5.1 Manuscrito II

O texto completo do capítulo 2, que no texto integral da tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 103 – 115, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta revisão dos artigos encontrados na literatura referentes a estudos sobre potencial para abuso da LDX. Este manuscrito será traduzido e adaptado às normas de formatação da revista.

6 **CAPÍTULO 3 – INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS DO DETECTOR
DE MASSAS NA ANÁLISE DA LISDEXANFETAMINA E DA
ANFETAMINA**

6.1 Manuscrito III

O texto completo do capítulo 3, que no texto integral da tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 121 – 139, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da avaliação da fragmentação e da variação de condições de massas para análise da LDX e da ANF em um sistema de cromatografia líquida acoplada a um detector de massas de quadrupolo simples.

7 **CAPÍTULO 4 – VALIDAÇÃO DE MÉTODO E DETERMINAÇÃO DE
LISDEXANFETAMINA E DE ANFETAMINA EM FLUIDO ORAL,
PLASMA E URINA POR CL-EM/EM**

7.1 Manuscrito IV

O texto completo do capítulo 4, que no texto integral da tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 145 – 163, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da apresentação da validação de métodos bioanalíticos para análise simultânea de LDX e ANF em fluido oral, plasma e urina através da técnica de CL-EM/EM, bem como mostra a determinação dessas substâncias nas matrizes citadas.

**8 CAPÍTULO 5 – FARMACOCINÉTICA DA LISDEXANFETAMINA E
ANFETAMINA EM FLUIDO ORAL, PLASMA E URINA APÓS
ADMINISTRAÇÃO CONTROLADA DE LISDEXANFETAMINA**

8.1 Manuscrito V

O texto completo do capítulo 5, que no texto integral da tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 169 – 188, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da descrição da farmacocinética da LDX e de seu produto de biotransformação *d*-ANF após a administração controlada de LDX a voluntários saudáveis utilizando a técnica de detecção descrita no Capítulo 4.

A utilização do novo medicamento estimulante contendo o fármaco LDX está crescendo nos países em que é comercializada, inclusive no Brasil, apesar de seu alto custo. No Brasil, esse fármaco é aprovado somente para o tratamento dos sintomas do TDAH. Porém, o FDA recentemente aprovou a inserção de uma nova utilização para esse medicamento nos Estados Unidos: tratamento dos sintomas do TCAP. Assim, é grande a possibilidade de a ANVISA também seguir esse caminho e inserir essa nova aprovação no Brasil. Por ser biotransformada à molécula psicoativa *d*-ANF, a LDX possui potencial para abuso e dependência, sendo assim, controlada pela Portaria 344/1998, e sujeita ao uso inadequado e desvio para fins não terapêuticos.

Apesar de não ser muito comum, existem dados de apreensão de ANF no Brasil. Em 2012, foram apreendidas 10.000 unidades de ANF. Em geral, as drogas sintéticas não são produzidas no país e sim traficadas da Europa (International Narcotics Control Board, 2014). Esses dados comprovam que podem ser encontrados resultados positivos para ANF em testes toxicológicos no nosso país. Assim, esse resultado pode ser gerado a partir de uma ingestão ilícita de ANF bem como de uma ingestão lícita ou ilícita de medicamentos derivados da ANF aprovados no país. Dentre esses medicamentos, a LDX se caracteriza como mais um possível interferente falso positivo em testes toxicológicos com resultado positivo para ANF devido a essa molécula ser gerada na sua biotransformação.

Uma vez que alguns testes toxicológicos podem detectar ANF devido à utilização de alguns medicamentos dificultando a sua interpretação, são necessários métodos bioanalíticos eficientes de diferenciação. Esse é o caso principalmente quando consequências legais estão envolvidas para que as medidas adequadas sejam tomadas. Dessa forma, para fazer a identificação e a quantificação dos analitos alvo foi escolhida a técnica de cromatografia líquida acoplada à detecção de massas devido a sua confiabilidade para análise de moléculas em fluidos biológicos. Um primeiro passo foi a tentativa da utilização do equipamento *single* quadrupolo que, apesar de ser uma boa técnica, não obteve o desempenho almejado em relação à sensibilidade e à especificidade neste caso. Procurou-se, então, utilizar o equipamento triplo quadrupolo, no qual foi possível alcançar os valores alvo mesmo utilizando diluições e pouca preparação de amostra. Desta forma, a CL-EM/EM foi utilizada devido à alta especificidade e sensibilidade requeridas para o estudo de

quantificação da LDX e seu produto de biotransformação nos fluidos biológicos. A preparação de amostra foi realizada através da precipitação de proteínas para o plasma, com pouca quantidade de solvente orgânico, da diluição para o fluido oral e da filtração para urina, ambas com nenhuma quantidade de solvente orgânico. Assim, o pré-tratamento é simples, pois utiliza uma pequena variedade de reagentes e solventes facilmente encontrados nos laboratórios, exigindo pequena ou nenhuma quantidade de solvente orgânico, e rápido nos casos do fluido oral e urina. Os métodos desenvolvidos para fluido oral e urina possuem um leve efeito matriz, provavelmente devido à baixa complexidade de preparação de amostra. Para amostras que podem ser utilizadas também em triagens há uma grande importância na rapidez e simplicidade de preparação de amostras. Para isso acontecer, às vezes em amostras biológicas precisa-se aceitar a presença de um leve efeito matriz que acompanha uma menor preparação de amostra. No entanto, apesar da presença do efeito matriz de supressão os métodos foram precisos e exatos dentro da legislação utilizada e atingiram a sensibilidade esperada, aceitando-se o resultado do efeito avaliado neste caso. Isso ocorreu provavelmente porque não houve picos de supressão e/ou aumento do sinal, mas supressão na corrida inteira ou zonas de supressão contínua, assim, não prejudicando a quantificação na zona do analito.

É de extrema importância o estudo da origem da ANF encontrada no resultado analítico para, juntamente com outros dados, auxiliar na distinção entre a legalidade e ilegalidade. Para isso, um amplo conhecimento dos precursores da molécula ANF é extremamente necessário. Uma das maneiras de estudar a origem dessa molécula no organismo é a detecção dos seus precursores nos fluidos biológicos e a avaliação das concentrações de ANF que podem ser alcançadas após exposição a certas doses de medicamento. Essas informações são obtidas a partir de estudos farmacocinéticos. No entanto, os dados da literatura mostram a farmacocinética da LDX somente em plasma, de pacientes pediátricos e adultos, analisados apenas de maneira não-compartimental. Além disso, não havia dados farmacocinéticos para outras matrizes biológicas como urina e fluido oral. Considerando a importância do entendimento dos padrões de disponibilidade metabólica para cada substância em cada matriz para a interpretação de resultados analíticos (Cone e Huestis, 2007), esse estudo estabeleceu o perfil farmacocinético preliminar da LDX em plasma, fluido oral e urina utilizando os métodos

desenvolvidos por CL-EM/EM. Também, os dados foram analisados de maneira não-compartimental e compartimental. A LDX e seu produto de biotransformação foram detectados nas três matrizes avaliadas. Embora em baixas concentrações, a LDX estava presente inclusive no fluido oral, apesar das suas características físico-químicas não serem propícias a difusão passiva e sua biotransformação à *d*-ANF ser rápida. No entanto, não podem ser excluídas outras formas de transporte. No caso do fluido oral, através da farmacocinética pode-se verificar se há correlação com o plasma, o que geralmente ocorre para os derivados da anfetamina. Caso a substância de interesse possa ser detectada no fluido oral e seja comprovada uma correlação, essa pode ser monitorada nessa matriz alternativa. Neste estudo verificou-se que há uma correlação entre as matrizes biológicas plasma e fluido oral para *d*-ANF gerada a partir da LDX, mas não para LDX intacta provavelmente devido à rápida biotransformação. Dessa maneira, seria possível utilizar o fluido oral como matriz de análise, assumindo que toda *d*-ANF detectada foi produzida a partir da LDX. Assim, o estudo demonstrou que o fluido oral, o plasma e a urina podem ser utilizados para identificação da LDX e seu produto de biotransformação *d*-ANF, observadas suas características e dependendo do uso pretendido de aplicação.

Um bom toxicologista conhece a utilidade e particularidades de cada matriz, sabendo escolher a melhor para uma dada situação. O sangue e a urina são as matrizes mais amplamente utilizadas e estudadas na detecção de substâncias no organismo. Esse extenso conhecimento das suas características, vantagens e desvantagens passa segurança aos profissionais quanto aos seus usos e suas limitações. O plasma geralmente demonstra correlação com os efeitos da substância no organismo, indicando se o indivíduo estava sob seu efeito no momento da coleta para fins legais. A urina possui concentrações mais altas de substâncias alvo e/ou seus produtos de biotransformação, porém não possui correlação com os efeitos. Assim, observa-se a importância de se estudar não somente as matrizes convencionais, mas também as matrizes alternativas utilizadas corriqueiramente em toxicologia, para verificar se a substância alvo pode ser detectada no fluido biológico de interesse e quais suas particularidades de comportamento. Neste contexto, o fluido oral vem se destacando e assumindo espaço junto as matrizes mais convencionais. Devido as suas diversas vantagens o fluido oral é muitas vezes complementar as matrizes convencionais e algumas vezes até substitutivo – como

vem ocorrendo no trânsito – podendo ser utilizado em situações de triagem e de confirmação. No entanto, assim como as outras matrizes necessita de muito conhecimento para sua utilização e uma boa avaliação e interpretação dos resultados, não esquecendo nunca as suas desvantagens e limitações. A coleta do fluido oral pode ser facilitada utilizando dispositivos de coleta disponíveis comercialmente. Porém, vários fatores devem ser considerados se um dispositivo de coleta comercial for utilizado, tais como a estimulação, o pH, o volume coletado e recuperado bem como a recuperação e estabilidade da substância a partir do dispositivo (Crouch, 2005). Um fator especialmente interessante é o aumento da concentração de moléculas de carácter básico, como é o caso dos analitos estudados, no pH levemente ácido do fluido oral. Ao se utilizar ácido cítrico para estimular a produção de saliva é esperado que a diminuição do pH devido a esse composto resulte no aumento de concentração de substâncias de carácter básico na saliva. Contudo, essa estimulação acaba influenciando mais no volume salivar do que na diminuição do pH, prejudicando as concentrações salivares das anfetaminas (Bosker e Huestis, 2009). Dessa forma, por ser um estudo com poucos voluntários em um ambiente controlado preferiu-se utilizar a técnica de coleta por expectoração (método do cuspe) sem estimulação devido as suas características de não haver diluição da amostra, ser simples e por ser mais adequada às moléculas que seriam analisadas. Ainda, por não ter a necessidade de dispositivos comerciais para auxiliar na coleta, tem baixo custo e menor influência de variáveis que devem ser avaliadas nesses dispositivos passíveis de influência no resultado e sua interpretação.

Como possíveis aplicações do trabalho desenvolvido podem ser citadas:

- 1 Aplicações do estudo de fragmentação da LDX sob diversas condições de detecção de massas:
 - 1.1 Desenvolvimento e ajustes de métodos em diferentes equipamentos;
 - 1.2 Orientação de análises de amostras desconhecidas de toxicologia em métodos de triagem que utilizam detector de massas.
- 2 Aplicações dos métodos validados em CL-EM/EM para matrizes biológicas:
 - 2.1 Análises clínicas e toxicológicas, nas diversas situações em que exista necessidade de se detectar rapidamente e com confiabilidade a ingestão terapêutica, abusiva ou acidental.

2.2 Análises toxicológicas com consequências legais: doping, forense e trânsito.

Essas áreas necessitam de uma análise confirmatória extremamente confiável devido ao alcance das consequências que podem ser geradas para o indivíduo sob análise e para o toxicologista emissor do laudo.

3 Aplicações dos dados farmacocinéticos gerados para fluido oral, plasma e urina:

3.1 Inferência sobre momento do uso e quantidade administrada: esta inferência pode ser feita quando se tem o resultado dos níveis do analito na matriz no momento da coleta e o conhecimento da sua toxicocinética na mesma matriz (Moreau e Siqueira, 2008).

3.2 Economia de recursos humanos e financeiros: antes de se iniciar uma análise toxicológica, para qualquer que seja a sua finalidade, deve-se ter o conhecimento da possibilidade de detecção na matriz a ser analisada e a sua janela de detecção. Assim, por exemplo, não se desperdiçará tempo bem como recursos humanos e materiais analisando uma matriz em que o analito não é detectado ou é detectado por um curto período de tempo sendo que a amostra foi coletada tardiamente.

3.3 Monitoramento

3.3.1 Em pacientes pediátricos: o fluido oral é promissor para o monitoramento nessa população devido à facilidade de coleta e não invasividade. Apesar de a LDX e ANF não se encaixarem nas situações de realização de monitoramento terapêutico clássico, com a facilidade de coleta e análise do fluido oral, podem ser avaliados a adesão ao tratamento vs a imprecisão do relatório dos pais (Marchei *et al.*, 2010).

3.3.2 Testes de abuso de drogas de rotina em clínicas: para evolução do indivíduo é importante que ele não esteja conseguindo nenhum tipo de substância de alguma forma dentro da clínica, em visitas ou em situações de saída de dentro da clínica conforme avançam no tratamento (Bosker e Huestis, 2009). Ao ser liberado também é importante que se saiba que medicamentos que se biotransformam à drogas ilícitas devem ser avaliados com cuidado para evitar recidivas ou novo caso de adição.

- 3.3.3 No controle de dopagem esportiva: o uso de anfetamina tem consequências legais no esporte devido ao seu efeito estimulante. Assim, pode ser necessário diferenciar o uso ilegal do uso legal para verificar se o atleta sofrerá sanções ou não (Thevis *et al.*, 2014). Também, os atletas devem conhecer bem os medicamentos que utilizam para não utilizar fármacos que se biotransformam à substâncias proibidas no esporte, como é o caso da ANF.
- 3.3.4 No trânsito: dirigir sob influência de substâncias psicoativas tem consequências legais. Dessa forma, matrizes como o fluido oral estão sendo cada vez mais utilizadas no mundo inteiro para monitorar esse padrão de consumo pelas facilidades relacionadas à sua coleta neste ambiente não laboratorial. O monitoramento pode ser feito na população em geral e especificamente em empresas de motoristas profissionais como taxistas, transportadoras, vans escolares e especialmente caminhoneiros, que utilizam para manter-se alerta devido a longas jornadas.
- 3.3.5 No local de trabalho: em alguns países é comum trabalhadores serem submetidos a testes de drogas (Bosker e Huestis, 2009). Nesses locais pode ser corriqueiro encontrar indivíduos sob tratamento com diversos fármacos para diversas condições. Dessa forma, a importância do conhecimento de usos de fármacos que geram resultados positivos para substâncias ilegais ganham destaque.
- 3.4 Em testes de intoxicações e de abuso de drogas em situações únicas ou de emergência. Nessas situações frequentemente estão associadas várias substâncias e é importante saber se a pessoa já utiliza um medicamento que se biotransforma à ANF para fazer uma avaliação correta da situação. Um exemplo é a diferenciação entre uma intoxicação acidental ou intencional, que pode ser diferenciada pelos níveis de ANF no organismo. A correta interpretação da situação pode levar o indivíduo a nenhuma ação ou a um acompanhamento psiquiátrico adequado.

As técnicas validadas de detecção aliadas a estudos farmacocinéticos auxiliam na análise e interpretação adequadas de testes toxicológicos nas mais variadas situações. Assim, os dados gerados neste estudo possibilitam a identificação e o conhecimento de mais um interferente derivado da ANF em testes toxicológicos auxiliando os laboratórios de toxicologia e a aplicação da legislação brasileira sobre o uso de substâncias psicotrópicas. Salienta-se a importância deste estudo especialmente para o nosso grupo de pesquisa do Laboratório de Toxicologia (LABTOXICO), contribuindo para o seguimento e a ampliação de uma linha de pesquisa sobre os estimulantes tipo-anfetamínicos, métodos de detecção de massas e análises em fluido oral (Comiran *et al.*, 2012; Mariotti *et al.*, 2014, 2013; Souza *et al.*, 2011, 2012). Ainda, o desenvolvimento de métodos bioanalíticos e geração de conhecimento farmacológico e toxicológico no Brasil são de extrema importância para o crescimento e desenvolvimento da toxicologia como ciência no nosso país.

Os métodos validados neste trabalho permitem a quantificação simultânea da LDX e do seu produto de biotransformação ANF de forma rápida e sensível nas três principais matrizes utilizadas na clínica e em toxicologia. A otimização da preparação da amostra permitiu que o passo de extração dos analitos das amostras biológicas seja feito de maneira simples e, nos casos do fluido oral e urina, rápida. A estabilidade dos analitos também foi avaliada nas três matrizes de estudo e longos períodos de armazenamento antes da análise não são aconselhados.

Os métodos podem ser aplicados em diferentes áreas do conhecimento a fim de certificar os resultados de uma análise de triagem positiva para LDX e ANF. Porém, para interpretação das situações tanto de triagem quanto de confirmação é necessário aliar o conhecimento farmacocinético gerado no trabalho, que demonstra se há a possibilidade de detecção na matriz analisada e por quanto tempo após a administração da LDX a fim de auxiliar na diferenciação do uso de outros medicamentos derivados da ANF e do uso ilegal.

Foi determinada a farmacocinética preliminar da LDX e *d*-ANF após administração oral de LDX em fluido oral, plasma e urina, obtendo-se os perfis de comportamento nas diferentes matrizes. Ambos os analitos foram detectados nas três matrizes. A farmacocinética demonstrou que os analitos obedecem ao modelo de 1 compartimento em plasma e em fluido oral. Verificou-se que há uma correlação entre as matrizes biológicas plasma e fluido oral para *d*-ANF gerada a partir da LDX, mas não para LDX intacta.

Visto as lacunas nos estudos farmacocinéticos e o potencial para abuso da LDX e as dificuldades de análise e interpretação de resultados positivos para ANF, esse estudo trouxe como resultados subsídios para análise e interpretação de mais um derivado da ANF. Isto foi realizado através da revisão e compilação de dados da literatura bem como de desenvolvimentos práticos de métodos bioanalíticos eficientes que devem ser aliados ao conhecimento farmacocinético, todos gerados com êxito neste trabalho.

ADLER, L. A. *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 69, n. 9, p. 1364–73, set. 2008.

_____. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Behavioral and Brain Functions**, v. 5, p. 34, jan. 2009.

_____. A translational approach to evaluate the efficacy and safety of the novel AMPA receptor positive allosteric modulator org 26576 in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, v. 72, n. 11, p. 971–7, 1 dez. 2012.

_____. 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**, v. 13, n. 1, p. 253, jan. 2013.

ADLER, L. A. *et al.* Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 12, p. 1652–1661, 2009.

_____. 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. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 74, n. 7, p. 694–702, 2013.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Pediatrics**, v. 108, n. 4, p. 1033–1044, 1 out. 2001.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

ANIZAN, S.; HUESTIS, M. A. The potential role of oral fluid in antidoping testing. **Clinical Chemistry**, v. 60, n. 2, p. 307–322, 2014.

ANTONUCCI, D.; KUNINS, C.; *et al.* Assessing Effects of Treatment With Lisdexamfetamine Dimesylate for Pediatric ADHD Using a Parental Survey. **CNS spectrums**, v. 15, n. 4, p. 248–256, 2010.

ANTONUCCI, D.; MANOS, M.; *et al.* Patient Experience and Satisfaction with Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with ADHD. **Primary Psychiatry**, v. 17, n. 6, p. 48–57, 2010.

APOSTOL, G. *et al.* Efficacy and safety of the novel $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor partial agonist ABT-089 in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study.

Psychopharmacology, v. 219, n. 3, p. 715–25, fev. 2012.

APS, J. K. M.; MARTENS, L. C. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. **Forensic science international**, v. 150, n. 2-3, p. 119–31, 10 jun. 2005.

ARNSTEN, A. F. T. The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, n. 5, p. S22–S31, 1 maio 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DÉFICIT DE ATENÇÃO. **Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade**. Disponível em: <<http://www.tdah.org.br/>>.

BABCOCK, T. *et al.* Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study. **BMC pharmacology & toxicology**, v. 13, p. 18, 2012.

BAIN, E. E. *et al.* A randomized pilot study of the efficacy and safety of ABT-089, a novel $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor agonist, in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 73, n. 6, p. 783–9, jun. 2012.

BANASCHEWSKI, T. *et al.* Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized, controlled study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. **CNS Drugs**, v. 27, n. 10, p. 829–840, 2013.

____. Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized-Withdrawal Study of Long-Term Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **CNS Drugs**, v. 28, n. 12, p. 1191–1203, 2014.

BANKS, M. L. *et al.* Preclinical Assessment of Lisdexamfetamine as an Agonist Medication Candidate for Cocaine Addiction: Effects in Rhesus Monkeys Trained to Discriminate Cocaine or to Self-Administer Cocaine in a Cocaine Versus Food Choice Procedure. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 8, p. pyv009–pyv009, 2015.

BARKLEY, R. A.; COX, D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. **Journal of safety research**, v. 38, n. 1, p. 113–28, jan. 2007.

BARKLEY, R. A. *et al.* The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 111, n. 2, p. 279–289, 2002.

BIEDERMAN, J.; KRISHNAN, S.; *et al.* Efficacy and Tolerability of Lisdexamfetamine

Dimesylate (NRP-104) in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Forced-Dose, Parallel-Group Study. **Clinical therapeutics**, v. 29, n. 3, p. 450–463, 2007.

BIEDERMAN, J.; BOELLNER, S. W.; *et al.* Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. **Biological psychiatry**, v. 62, n. 9, p. 970–6, 1 nov. 2007.

BIEDERMAN, J.; FRIED, R.; HAMMERNESS, P.; SURMAN, C.; MEHLER, B.; PETTY, C. R.; FARAONE, S. V.; MILLER, C.; BOURGEOIS, M.; MELLER, B.; GODFREY, K. M.; REIMER, B. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on the driving performance of young adults with ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using a validated driving simulator paradigm. **Journal of Psychiatric Research**, v. 46, n. 4, p. 484–91, abr. 2012.

BIEDERMAN, J.; FRIED, R.; HAMMERNESS, P.; SURMAN, C.; MEHLER, B.; PETTY, C. R.; FARAONE, S. V.; MILLER, C.; BOURGEOIS, M.; MELLER, B.; GODFREY, K. M.; BAER, L.; *et al.* The effects of lisdexamfetamine dimesylate on driving behaviors in young adults with ADHD assessed with the Manchester driving behavior questionnaire. **The Journal of Adolescent Health**, v. 51, n. 6, p. 601–7, dez. 2012.

BOELLNER, S. W. *et al.* Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a single-dose, randomized, open-label, crossover. **Clinical therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 252–64, fev. 2010.

BOSKER, W. M.; HUESTIS, M. A. Reviews Oral Fluid Testing for Drugs of Abuse. v. 1931, n. 11, p. 1910–1931, 2009.

BRADLEY, C. The behavior of children receiving benzedrine. **The American Journal of Psychiatry**, v. 94, n. 3, p. 577–85, 1937.

BRASIL. **Lei nº 9.503, de 23 de setembro de 1997 e suas atualizações - Institui o Código de Trânsito Brasileiro**. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 1997.

_____. **Nota técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/Nota_Tecnica_Anorexigenos.pdf>.

_____. **RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus**

sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União, , 2011b.

____. **RDC nº 27 de 17 de maio 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.** Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2012.

____. **Consulta de Produto - Medicamentos.** Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp>. Acesso em: 15 jul. 2014a.

____. **RDC nº50, de 25 de setembro de 2014. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermermediários e dá outras providências.** Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2014b.

BREWER, A. *et al.* Evaluation of lisdexamfetamine alone and lisdexamfetamine+modafinil for cocaine use disorder. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 146, n. 2015, p. e231, 2015.

BROWN, T. E. *et al.* Open-label administration of lisdexamfetamine dimesylate improves executive function impairments and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. **Postgraduate medicine**, v. 122, n. 5, p. 7–17, set. 2010.

BROWN, T. E. *et al.* Clinical utility of ADHD symptom thresholds to assess normalization of executive function with lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults. **Current Medical Research and Opinion**, v. 27, n. S2, p. 23–33, 2011.

BULISANI, A. C. P. *et al.* Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 3, p. 292–297, 2006.

BURGARD, D. A *et al.* Potential trends in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) drug use on a college campus: wastewater analysis of amphetamine and ritalinic acid. **The Science of the total environment**, v. 450-451, p. 242–9, 15 abr. 2013.

CARVALHO, M. *et al.* Toxicity of amphetamines: an update. **Archives of toxicology**, v. 86, n. 8, p. 1167–231, ago. 2012.

CHILDRESS, A. C. *et al.* The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children 6 to 12 years of age with ADHD in a double-blind placebo-controlled trial. **Journal of attention disorders**, v. 18, n. 2, p. 123–32, fev. 2014.

CHRISTENSEN, L. *et al.* PMH34 Treatment burden and costs of lisdexamfetamine

dimesylate users compared with users of other long-acting treatments in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. **Value in Health**, v. 12, n. 3, p. A178–A179, maio 2009.

CITROME, L. Lisdexamfetamine for binge eating disorder in adults: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved indication – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? **International Journal of Clinical Practice**, 2015.

CODY, J. T. Metabolic precursors to amphetamine and methamphetamine. **Forensic Science Review**, v. 5, n. 2, p. 109–127, 1993.

____. Precursor Medications as a Source of Methamphetamine and/or Amphetamine Positive Drug Testing Results. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 44, n. 5, p. 435–450, maio 2002.

CODY, J. T. Amphetamines. *In*: BOGUSZ, M. J. (Ed.). . **Handbook of Analytical Separations**. Volume 6: ed. Amsterdam: Elsevier B.V., 2008. v. 6p. 127–174.

COGHILL, D. *et al.* European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 10, p. 1208–1218, 2013.

COGHILL, D. R. *et al.* Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized-withdrawal study design. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 6, p. 647–657.e1, 2014.

COMIRAN, E. *et al.* Fenproporex and Amphetamine Pharmacokinetics in Oral Fluid After Controlled Oral Administration of Fenproporex. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 34, n. 5, p. 545–553, 2012.

CONE, E. J.; HUESTIS, M. A. Interpretation of oral fluid tests for drugs of abuse. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1098, p. 51–103, mar. 2007.

COWLES, B. J. Update on the management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: patient considerations and the role of lisdexamfetamine. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 5, p. 943–8, jan. 2009.

CROUCH, D. J. Oral fluid collection: the neglected variable in oral fluid testing. **Forensic science international**, v. 150, n. 2-3, p. 165–73, 10 jun. 2005.

DAUGHTON, J. M.; KRATOCHVIL, C. J. Review of ADHD pharmacotherapies: advantages, disadvantages, and clinical pearls. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 48, n. 3, p. 240–8, mar. 2009.

DITTMANN, R. W. *et al.* Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. **CNS Drugs**, v. 27, n. 12, p. 1081–

1092, 2013.

DRUMMER, O. H. Review: Pharmacokinetics of illicit drugs in oral fluid. **Forensic science international**, v. 150, n. 2-3, p. 133–42, 10 jun. 2005.

DUPAUL, G. J. *et al.* Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. **Journal of attention disorders**, v. 16, n. 3, p. 202–20, abr. 2012.

ERMER, J. *et al.* Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. **Journal of clinical pharmacology**, v. 50, n. 9, p. 1001–10, set. 2010.

ERMER, J.; HAFHEY, M. B.; *et al.* An open-label investigation of the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and venlafaxine extended-release, administered alone and in combination, in healthy adults. **Clinical Drug Investigation**, v. 33, n. 4, p. 243–254, 2013.

ERMER, J.; HAFHEY, M. B.; *et al.* Double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover trial to examine the pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy older adults. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 9, p. 219–29, jan. 2013.

ERMER, J. C. *et al.* Intranasal versus Oral Administration of Lisdexamfetamine Dimesylate: A Randomized, Open-Label, Two-Period, Crossover, Single-Dose, Single-Centre Pharmacokinetic Study in Healthy Adult Men. **Clinical Drug Investigation**, v. 31, n. 6, p. 357–70, jan. 2011.

____. Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate after targeted gastrointestinal release or oral administration in healthy adults. **Drug metabolism and disposition**, v. 40, n. 2, p. 290–7, fev. 2012.

ERMER, J.; CORCORAN, M.; MARTIN, P. Lisdexamfetamine Dimesylate Effects on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Healthy Adults in an Open-Label, Randomized, Crossover Study. **Drugs in R&D**, 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on bioanalytical method validation. 2011.

FARAONE, S. V. *et al.* Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1313–23, 1 jun. 2005.

FARAONE, S. V.; GLATT, S. J. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 6, p. 754–763, 2010.

FARAONE, S. V. *et al.* Effect of Stimulants on Height and Weight. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 9, p. 994–1009,

set. 2008.

_____. Effects of Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment for ADHD on Growth. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 1, p. 24–32, jan. 2010.

FINDLING, R. L. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. **Clinical therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 942–57, maio 2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation**. [s.l: s.n.].

_____. **FDA News Release: FDA expands uses of Vyvanse to treat binge-eating disorder**. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432543.htm>>. Acesso em: 3 mar. 2015.

GASIOR, M. *et al.* Maintenance of Wakefulness With Lisdexamfetamine Dimesylate, Compared With Placebo and Armodafinil in Healthy Adult Males Undergoing Acute Sleep Loss. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 34, n. 6, p. 690–696, 2014.

GEHRICKE, J.-G. *et al.* ADHD medication reduces cotinine levels and withdrawal in smokers with ADHD. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 98, n. 3, p. 485–91, maio 2011.

GEORGE, S.; BRAITHWAITE, R. Using amphetamine isomer ratios to determine the compliance of amphetamine abusers prescribed dexedrine. **Journal of analytical toxicology**, v. 24, n. 3, p. 223–7, abr. 2000.

GIBLIN, J. *et al.* P03-332 - Effect of treatment with lisdexamfetamine dimesylate on self-reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Psychiatry**, v. 25, p. 947, jan. 2010.

GIBLIN, J. M.; STROBEL, A. L. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. **Journal of attention disorders**, v. 15, n. 6, p. 491–8, ago. 2011.

GINSBERG, L. *et al.* Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. **Current medical research and opinion**, v. 27, n. 6, p. 1097–1107, 2011.

GJERDE, H.; VERSTRAETE, A. Can the prevalence of high blood drug concentrations in a population be estimated by analysing oral fluid? A study of tetrahydrocannabinol and amphetamine. **Forensic science international**, v. 195, n. 1-3, p. 153–9, 25 fev. 2010.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10 [traduç ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

GOODMAN, D. W. Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 35, n. 5, p. 273–87, maio 2010.

HAFFEY, M. B. *et al.* Effects of omeprazole on the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and extended-release mixed amphetamine salts in adults. **Postgraduate medicine**, v. 121, n. 5, p. 11–19, 2009.

HAILE, C. N. *et al.* Pharmacotherapeutics directed at deficiencies associated with cocaine dependence: focus on dopamine, norepinephrine and glutamate. **Pharmacology & therapeutics**, v. 134, n. 2, p. 260–77, maio 2012.

HEAL, D. J. *et al.* A preclinical evaluation of the discriminative and reinforcing properties of lisdexamfetamine in comparison to D-amphetamine, methylphenidate and modafinil. **Neuropharmacology**, v. 73, p. 348–58, out. 2013.

HEAL, D. J.; CHEETHAM, S. C.; SMITH, S. L. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 7-8, p. 608–18, dez. 2009.

HUTSON, P. H.; PENNICK, M.; SECKER, R. Preclinical pharmacokinetics, pharmacology and toxicology of lisdexamfetamine: A novel d-amphetamine pro-drug. **Neuropharmacology**, v. 87C, p. 41–50, dez. 2014.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Validation of Analytical Procedures**, 2005.

INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD. **Report of the International Narcotics Control Board for 2013**. New York: United Nations, 2014.

JAIN, R. *et al.* Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. **Child and adolescent psychiatry and mental health**, v. 5, n. 1, p. 35, jan. 2011.

JASINSKI, D. R.; KRISHNAN, S. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. **Journal of psychopharmacology**, v. 23, n. 4, p. 410–8, jun. 2009a.

____. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 23, n. 4, p. 419–27, jun. 2009b.

JOHNSON, M. D. *et al.* Meeting Highlights on Psychiatric Clinical Challenges and Advancing the Science of Treatment: The 3rd Annual Chair Summit. **Health Outcomes Research in Medicine**, v. 2, n. 3, p. e169–e182, ago. 2011.

KAPLAN, G.; NEWCORN, J. H. Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. **Pediatric clinics of North America**, v. 58, n. 1, p. 99–

120, mar. 2011.

KATIC, A. *et al.* Clinically relevant changes in emotional expression in children with ADHD treated with lisdexamfetamine dimesylate. **Journal of attention disorders**, v. 16, n. 5, p. 384–97, jul. 2012.

KESSLER, R. C. *et al.* The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 9, p. 904–914, 2013.

KHAN, U.; NICELL, J. A. Refined sewer epidemiology mass balances and their application to heroin, cocaine and ecstasy. **Environment international**, v. 37, n. 7, p. 1236–52, out. 2011.

_____. Sewer epidemiology mass balances for assessing the illicit use of methamphetamine, amphetamine and tetrahydrocannabinol. **The Science of the total environment**, v. 421-422, p. 144–62, 1 abr. 2012.

KOLLINS, S. H. *et al.* A pilot study of lis-dexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. **Journal of attention disorders**, v. 18, n. 2, p. 158–68, fev. 2014.

KOTAGAL, S. Hypersomnia in Children. **Sleep Medicine Clinics**, v. 7, n. 2, p. 379–389, jun. 2012.

KRISHNAN, S. M.; PENNICK, M.; STARK, J. G. Metabolism, Distribution and Elimination of Lisdexamfetamine Dimesylate Open-Label, Single-Centre, Phase I Study in Healthy Adult Volunteers. **Clinical Drug Investigation**, v. 28, n. 12, p. 745–755, 2008.

KRISHNAN, S. M.; STARK, J. G. Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers. **Current Medical Research and Opinion**, v. 24, n. 1, p. 33–40, 1 jan. 2008.

KRISHNAN, S.; MONCRIEF, S. An evaluation of the cytochrome p450 inhibition potential of lisdexamfetamine in human liver microsomes. **Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals**, v. 35, n. 1, p. 180–4, jan. 2007.

KRISHNAN, S.; MONTCRIEF, S. Toxicity profile of lisdexamfetamine dimesylate in three independent rat toxicology studies. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 101, n. 4, p. 231–40, out. 2007.

KRISHNAN, S.; ZHANG, Y. Relative bioavailability of lisdexamfetamine 70-mg capsules in fasted and fed healthy adult volunteers and in solution: a single-dose, crossover pharmacokinetic study. **Journal of clinical pharmacology**, v. 48, n. 3, p. 293–302, mar. 2008.

LASSER, R. A. *et al.* Adjunctive Lisdexamfetamine Dimesylate Therapy in Adult Outpatients With Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia: Open-Label

and Randomized-Withdrawal Phases. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 11, p. 2140–2149, 2013.

LAWSON, K. *et al.* PW01-18 - Utilization and expenditures for lisdexamfetamine dimesylate compared to other attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medications in the Texas Medicaid program. **European Psychiatry**, v. 25, p. 1436, jan. 2010.

LECENDREUX, M. L. *et al.* Psychiatric-related safety outcomes of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase 3, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, placebo- and active-controlled, dose-optimized. **Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence**, v. 60, n. 5, p. S263, jul. 2012.

LEYTON, V. *et al.* Uso de anfetamínicos por motoristas profissionais brasileiros: aspectos gerais. **Saúde, Ética & Justiça**, v. 5/7, n. 1-2, p. 32–36, 2002.

MADHOO, M. *et al.* Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 6, p. 1388–98, maio 2014.

MALI, N.; KARPE, M.; KADAM, V. A review on biological matrices and analytical methods used for determination of drug of abuse. **Journal of Applied Pharmaceutical ...**, v. 1, n. 06, p. 58–65, 2011.

MANOS, M. J. *et al.* Changes in emotions related to medication used to treat ADHD. Part I: literature review. **Journal of attention disorders**, v. 15, n. 2, p. 101–12, fev. 2011.

MARCHEI, E. *et al.* Correlation between methylphenidate and ritalinic acid concentrations in oral fluid and plasma. **Clinical chemistry**, v. 56, n. 4, p. 585–92, abr. 2010.

MARIOTTI, K. D. C. *et al.* Simultaneous Analysis of Amphetamine-type Stimulants in Plasma by Solid-phase Microextraction and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 38, n. 7, p. 432–437, 1 set. 2014.

MARIOTTI, K. DE C. *et al.* Trends in counterfeit amphetamine-type stimulants after its prohibition in Brazil. **Forensic Science International**, v. 229, n. 1-3, p. 23–26, jun. 2013.

MARTIN, P. *et al.* Safety and Pharmacokinetics of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Clinically Stable Schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 34, n. 6, p. 682–689, 2014.

MARTIN, P. T. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts on

cognition throughout the day in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Clinical Drug Investigation**, v. 34, n. 2, p. 147–157, 2014.

MATTINGLY, G. W. *et al.* Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **BMC psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 39, jan. 2013.

MAURER, H. H. Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology. **Clinical biochemistry**, v. 38, n. 4, p. 310–8, abr. 2005.

MCELROY, S. L. *et al.* Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine for Treatment of Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder. **JAMA Psychiatry**, 2015.

MCELROY, S. L. *et al.* Psychopharmacologic Treatment of Eating Disorders: Emerging Findings. **Current Psychiatry Reports**, v. 17, n. 5, p. 1–7, 2015.

MCGOUGH, J. J. *et al.* Sex Subgroup Analysis of Treatment Response to Lisdexamfetamine Dimesylate in Children Aged 6 to 12 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology - Letters to the Editors**, v. 32, n. 1, p. 138–140, 2012.

MICKLE, T. *et al.* **Abuse-resistant amphetamine compounds (US 7,105,486 B2)**United States, 2006.

MOELLER, M. R.; STEINMEYER, S.; KRAEMER, T. Determination of drugs of abuse in blood. **Journal of Chromatography B: Biomedical Applications**, v. 713, p. 91–109, 1998.

MOREAU, R. L. DE M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. DE. **Toxicologia Analítica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008.

MORROW, S. A. *et al.* Lisdexamfetamine dimesylate improves processing speed and memory in cognitively impaired MS patients: A phase II study. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 2, p. 489–497, 2013.

MTA COOPERATIVE GROUP. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 56, n. 12, p. 1073–86, 1 dez. 1999.

MUSSHOFF, F. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. **Drug metabolism reviews**, v. 32, n. 1, p. 15–44, fev. 2000.

NASCIMENTO, E. C. DO; NASCIMENTO, E.; SILVA, J. DE P. Alcohol and amphetamines use among long-distance truck drivers. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, abr. 2007.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem**

Compound Database CID 11597698. Disponível em:
<<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11597698>>.

PENNICK, M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 6, p. 317–27, jan. 2010.

____. Metabolism of the prodrug lisdexamfetamine dimesylate in human red blood cells from normal and sickle cell disease donors. **Journal of Drug Assessment**, v. 2, p. 17–20, 2013.

PETERS, F. T.; MAURER, H. H. Bioanalytical method validation and its implications for forensic and clinical toxicology - A review. **Accreditation and Quality Assurance**, v. 7, n. 11, p. 441–449, 1 nov. 2002.

PETERSON, P. C.; HUSAIN, A. M. Pediatric narcolepsy. **Brain & development**, v. 30, n. 10, p. 609–23, nov. 2008.

PLISZKA, S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 46, n. 7, p. 894–921, jul. 2007.

QUEIROZ, S. C. N.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. MÉTODOS DE EXTRAÇÃO E/OU CONCENTRAÇÃO DE COMPOSTOS ENCONTRADOS EM FLUIDOS BIOLÓGICOS PARA POSTERIOR DETERMINAÇÃO CROMATOGRÁFICA. **Química nova**, v. 24, n. 1, p. 68–76, 2001.

RANG, H. P. *et al.* **Rang and Dale's Pharmacology - 7th Edition**. 7. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2012.

ROESCH, B. *et al.* Pharmacokinetics of coadministered guanfacine extended release and lisdexamfetamine dimesylate. **Drugs in R and D**, v. 13, n. 2, p. 119–128, 2013.

ROWLEY, H. L. *et al.* Lisdexamfetamine and immediate release d-amphetamine - differences in pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships revealed by striatal microdialysis in freely-moving rats with simultaneous determination of plasma drug concentrations and locomotor activity. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 6, p. 1064–74, nov. 2012.

ROWLEY, H. L. *et al.* Differences in the neurochemical and behavioural profiles of lisdexamfetamine methylphenidate and modafinil revealed by simultaneous dual-probe microdialysis and locomotor activity measurements in freely-moving rats. **Journal of psychopharmacology**, v. 28, n. 3, p. 254–69, mar. 2014.

SETYAWAN, J.; HODGKINS, P.; GUERIN, A.; GAUTHIER, G.; CLOUTIER, M.; WU, E. Q.; *et al.* PMH65 Comparison of Deviation Rates from the Labeled Daily Average Consumption in Patients Initiated on Stimulant Medication for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Value in Health**, v. 15, n. 4, p. A93, jun.

2012.

SETYAWAN, J.; HODGKINS, P.; GUERIN, A.; GAUTHIER, G.; CLOUTIER, M.; WU, E.; *et al.* Comparison of discontinuation risk in patients initiated on lisdexamfetamine dimesylate (LDX) vs. other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A retrospective claims analysis.

Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence, v. 60, n. 5, p. S261, jul. 2012.

SHIRE. **Shire Reports Top-line Results from Two Phase 3 Studies for Vyvanse® (lisdexamfetamine dimesylate) Capsules (CII) as an Adjunctive Treatment for Adults with Major Depressive Disorder**. Disponível em:

<<http://www.shire.com/shireplc/en/investors/investorsnews/irshirenews?id=921>>.

Acesso em: 13 out. 2014.

_____. **Highlights and Full Prescribing Information/Medication Guide. Revised 04/2015**. Disponível em:

<http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Vyvanse_USA_ENG.pdf>. Acesso em: 10 set. 2015.

SILVA, O. A. *et al.* Drug Use by Truck Drivers in Brazil. **Drugs: Education, Prevention, and Policy**, v. 10, n. 2, p. 135–139, jan. 2003.

SOUTULLO, C. *et al.* Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with ADHD. **Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence**, v. 60, n. 5, p. S76, jul. 2012.

SOUZA, D. Z. *et al.* Determination of amphetamine-type stimulants in oral fluid by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. **Analytica chimica acta**, v. 696, n. 1-2, p. 67–76, 24 jun. 2011.

_____. Which amphetamine-type stimulants can be detected by oral fluid immunoassays? **Therapeutic drug monitoring**, v. 34, n. 1, p. 98–109, fev. 2012.

SOUZA, J. C.; PAIVA, T.; REIMÃO, R. Sleep habits, sleepiness and accidents among truck drivers. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 925–930, 2005.

SPENCER, T. J. Issues in the Management of Patients with Complex ADHD Symptoms. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, n. 5, p. S4–S12, 1 maio 2009.

STOOPS, W. W. *et al.* Methylphenidate increases choice of cigarettes over money. **Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 13, n. 1, p. 29–33, jan. 2011.

THEVIS, M. *et al.* Isotope-dilution mass spectrometric quantification of the prodrug lisdexamfetamine in human urine in doping control analysis. **Rapid communications in mass spectrometry**, v. 28, n. 7, p. 781–6, 15 abr. 2014.

TOENNES, S. W. *et al.* Driving under the influence of drugs - Evaluation of analytical data of drugs in oral fluid, serum and urine, and correlation with impairment

- symptoms. **Forensic Science International**, v. 152, n. 2-3, p. 149–155, 2005.
- TRIVEDI, M. H. *et al.* A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 74, n. 8, p. 802–9, ago. 2013.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of amphetamines. **NTP CERHR MON**, n. 16, p. vii–III1, jul. 2005.
- U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **ClinicalTrials.gov [Internet]**. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lisdexamfetamine&Search=Search>>. Acesso em: 21 maio. 2015.
- UNITED NATIONS. **Guidelines for testing drugs under international control in hair, sweat and saliva**New YorkUnited Nations, , 2001.
- UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. The non-medical use of prescription drugs, policy direction issues. **United Nations Office on Drugs and Crime**, 2011.
- VANSICKEL, A. R. *et al.* Methylphenidate increases cigarette smoking in participants with ADHD. **Psychopharmacology**, v. 218, n. 2, p. 381–90, nov. 2011.
- VERSTRAETE, A. G. Detection Times of Drugs of Abuse in Blood, Urine, and Oral Fluid. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 26, n. 2, p. 200–205, abr. 2004.
- VIERHILE, A.; ROBB, A.; RYAN-KRAUSE, P. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: closing diagnostic, communication, and treatment gaps. **Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners**, v. 23, n. 1 Suppl, p. S5–23, 2009.
- WALSH, J. M. **A State-by-State Analysis of Laws Dealing With Driving Under the Influence of Drugs (DOT HS 811 236)**. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration, 2009.
- WEISLER, R. *et al.* Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. **CNS spectrums**, v. 14, n. 10, p. 573–85, out. 2009.
- WIGAL, S. B. *et al.* A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. **Journal of attention disorders**, v. 9, n. 1, p. 275–89, ago. 2005.
- ____. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. **CNS drugs**, v. 23 Suppl 1, p. 21–31, jan.

2009.

WIGAL, S. B. Efficacy and Safety Limitations of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Pharmacotherapy in Pediatric Patients. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, n. 5, p. S13–S21, maio 2009.

WIGAL, S. B. *et al.* Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: sex and age effects and effect size across the day. **Child and adolescent psychiatry and mental health**, v. 4, n. 1, p. 32, jan. 2010.

WIGAL, S. B.; MALTAS, S.; *et al.* Reading performance as a function of treatment with lisdexamfetamine dimesylate in elementary school children diagnosed with ADHD. **Journal of attention disorders**, v. 16, n. 1, p. 23–33, jan. 2012.

WIGAL, S. B.; WONG, A. A; *et al.* Adverse events in medication treatment-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a small, controlled trial of lisdexamfetamine dimesylate. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 22, n. 2, p. 149–56, abr. 2012.

WIGAL, T. *et al.* 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 : BBF**, v. 6, p. 34, jan. 2010.

____. Effect size of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Postgraduate medicine**, v. 123, n. 2, p. 169–76, mar. 2011.

WILENS, T. E. *et al.* Safety and efficacy of ABT-089 in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: results from two randomized placebo-controlled clinical trials. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 50, n. 1, p. 73–84.e1, jan. 2011.

WOLRAICH, M. *et al.* ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 128, n. 5, p. 1007–22, nov. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Lisdexamfetamine Pre-Review Report**. [s.l.: s.n.].

YONAMINE, M. **A saliva como espécime biológico para monitorar o uso de álcool, anfetamina, metanfetamina, cocaína e maconha por motoristas profissionais**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2004.

ZUDDAS, A.; BANASCHEWSKI, T.; *et al.* Duration of response of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD. **Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence**, v. 60, n. 5, p. S76, jul. 2012.

ZUDDAS, A.; COGHILL, D. R.; *et al.* Weight-related safety outcomes of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: Post-hoc analysis from a phase 3, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, placebo- and active-controlled, dose-optimized study in Europe. **Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence**, v. 60, n. 5, p. S263, jul. 2012.

10.1 ANEXO I: Documento de aprovação ética e metodológica



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisas e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisas do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 110175

Pesquisador Responsável

FLAVIO PECHANSKY


Título: ESTIMULANTES ANFETAMÍNICOS: desenvolvimento e validação de método por cromatografia líquida utilizando microextração em fase sólida e avaliação farmacocinética.

EMENDA
TCLE

Data da Versão:
04/12/2015
04/12/2015

Este documento referente ao projeto acima foi **APROVADO** em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 15 de Janeiro de 2015.


Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

Data de impressão: 15/01/2015

Página 1 de 1

10.2 ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa "ESTIMULANTES ANFETAMÍNICOS: desenvolvimento e validação de método por cromatografia líquida utilizando microextração em fase sólida e avaliação farmacocinética".

Justificativa e objetivos: faltam dados sobre o intervalo de tempo após administração oral da lisdexanfetamina em que podem ser detectados a lisdexanfetamina e seu metabólito anfetamina na urina e saliva. Assim, o objetivo deste estudo é determinar as concentrações salivares, urinárias e sanguíneas da lisdexanfetamina e anfetamina com o passar do tempo, após administração única, via oral, deste medicamento; bem como comprovar a efetividade de técnicas analíticas previamente desenvolvidas para a detecção destas substâncias. Além disso, caso seja encontrada uma correlação entre os níveis da substância no sangue e na saliva, será possível o futuro monitoramento na saliva refletindo as concentrações encontradas no sangue de forma menos invasiva.

Como será realizado o estudo: você deverá fazer alguns exames dias antes do estudo para garantir que você está apto a participar. No dia marcado para início, você deverá comparecer ao local do estudo na hora agendada. Antes de ingerir o medicamento, você passará por uma anamnese, na qual você responderá um questionário breve, sua pressão será aferida e sua temperatura corpórea medida. Após, você deverá ingerir um comprimido de 70 mg do dimetilato de lisdexanfetamina de especialidade farmacêutica aprovada para comercialização no Brasil e permanecer durante um período de 12 horas para o fornecimento das amostras de fluido oral e sangue com retorno para uma coleta em 24, 48 e 72 horas. Durante o período inicial de coleta de sangue, no qual o intervalo de tempo entre as coletas é pequeno, você ficará com um acesso venoso no braço para evitar a frequente introdução de agulha e tornar a coleta mais confortável. As amostras serão coletadas sob supervisão dos pesquisadores responsáveis em intervalos de tempo pré-estabelecidos. A coleta de toda urina será realizada durante 5 dias, sempre que você tiver vontade de urinar. As amostras de saliva serão coletadas através do método da expectoração ou "método do cuspe". Serão fornecidos aos voluntários todos os materiais (devidamente identificados) e informações necessárias para coleta.

Métodos Alternativos Existentes: não há outra metodologia de estudo para a obtenção dos dados requeridos senão a proposta.

RICPA / GPPG
ERSÃO APROVADA
15/01/2015
MIR 110175

Local e Horário da Realização do Estudo: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, situado na Rua Ramiro Barcelos, 2.350, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre / RS; CEP 90036-903. As análises de doseamento do medicamento serão realizadas na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Assinaturas:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento entendo que minha participação é voluntária. Confirmando que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

Nome do participante

Nome do pesquisador

Assinatura

Assinatura

Local e data: _____

HCPA / UFRS
VERSÃO APROVADA
15 / 01 / 2015
MME AAC/75