Ciência & Saúde Coletiva
cienciaesaudecoletiva.com.br
ISSN 1413-8123. v.31, n.9
DOI: 10.1590/1413-81232026319.05722024

Trazodona para além das finalidades aprovadas: tendência de consumo nos estados brasileiros e Distrito Federal, 2014-2021

Trazodone beyond approved indications: consumption trends in Brazilian states and the Federal District, 2014-2021

Trazodona más allá de las indicaciones aprobadas: tendencia de consumo en los estados brasileños y el Distrito Federal, 2014-2021

Michele Gabriela Schmidt https://orcid.org/0000-0002-7100-0468 [1]; Juvenal Soares Dias da Costa https://orcid.org/0000-0003-3160-6075 [1]; Maria Teresa Anselmo Olinto https://orcid.org/0000-0002-3950-4594 [2]; Vera Maria Vieira Paniz https://orcid.org/0000-0003-3186-9991 [1]

Resumo *Estudo ecológico com o objetivo de determinar o consumo de trazodona em baixa dose (não licenciado/off label) nas macrorregiões, estados e Distrito Federal do Brasil, acompanhar a tendência entre os anos de 2014 e 2021 e avaliar a relação com indicadores de saúde. A coleta de dados da dispensação de trazodona manipulada se deu por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, considerando-se baixa dose prescrições de 0,001 a 49,999 mg. O cálculo do consumo utilizou as estimativas populacionais do IBGE. As tendências observadas foram classificadas em crescentes, estáveis ou decrescentes, com intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%. Os resultados demonstraram maiores coeficientes de consumo na região: Sudeste, Nordeste, Norte, Sul e Centro-Oeste e relação positiva entre o número de médicos e de farmácias magistrais com o consumo de trazodona off-label. Houve consumo crescente em quatro estados, estacionário em 23 e ausência de coeficientes decrescentes. Apesar de evidências limitadas quanto ao consumo off-label de trazodona, observou-se aumento acentuado em 2021 em todas as macrorregiões brasileiras, com maior consumo no Sudeste e relação positiva com o número de médicos e farmácias magistrais.*
Palavras-chave *Anvisa, Trazodona, Uso off-label, Farmacoepidemiologia, Farmacovigilância*

Abstract *Ecological study aimed to determine the consumption of low-dose trazodone (unlicensed/off label) in the Brazilian macro-regions, states, and the Federal District, to monitor the trend between the years 2014 and 2021, and to evaluate the relationship with health indicators. Data collection on the dispensation of manipulated trazodone was carried out through the National System for the Management of Controlled Products, considering low-dose prescriptions from 0.001 to 49.999mg. The calculation of consumption used the population estimates of the IBGE. The observed trends were classified as increasing, stable or decreasing, with a confidence interval of 95% and a significance level of 5%. The results showed higher consumption coefficients in the region: Southeast, Northeast, North, South and Midwest and a positive relationship between the number of physicians and magistral pharmacies with the consumption of off-label trazodone. Was increasing consumption in four states, stationary consumption in 23 and absence of decreasing coefficients. Despite limited evidence regarding the off-label consumption of trazodone, a sharp increase was observed in 2021 in all Brazilian macro-regions, with higher consumption in the Southeast and a positive relationship with the number of doctors and magistral pharmacies.*
Key words *Anvisa, Trazodone, Off-label use, Pharmacoepidemiology, Pharmacovigilance*

Resumen *Estudio ecológico cuyo objetivo fue determinar el consumo de trazodona en baja dosis (no autorizada/off-label) en las macrorregiones, los estados y el Distrito Federal brasileño, acompañar la tendencia entre los años 2014 y 2021 y evaluar la relación con indicadores de salud. La recolección de datos sobre la dispensación de trazodona manipulada se realizó mediante el Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, considerándose como baja dosis las prescripciones de 0,001 a 49,999 mg. El cálculo del consumo utilizó las estimaciones poblacionales del IBGE. Las tendencias observadas se clasificaron en crecientes, estables o decrecientes, con intervalo de confianza del 95% y nivel de significación del 5%. Los resultados mostraron mayores coeficientes de consumo en las regiones: Sudeste, Nordeste, Norte, Sur y Centro-Oeste, y una relación positiva entre el número de médicos y de farmacias magistrales con el consumo de trazodona off-label. Se observó consumo creciente en cuatro estados, estable en 23 y ausencia de coeficientes decrecientes. A pesar de la evidencia limitada respecto al consumo off-label de trazodona, se registró un aumento marcado en 2021 en todas las macrorregiones brasileñas, con mayor consumo en el Sudeste y relación positiva con el número de médicos y de farmacias magistrales.*
Palabras clave *Anvisa, Trazodona, Uso off-label, Farmacoepidemiología, Farmacovigilancia*

[1] Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos. Av. Unisinos 950, Cristo Rei. 93022-750 São Leopoldo RS Brasil. michelegschmidt@gmail.com
[2] Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre RS Brasil.

Introdução

A trazodona, derivada da triazolopiridina (1966), apresenta propriedades farmacológicas e farmacodinâmicas específicas, porém não totalmente estabelecidas, que colaboram para sua classificação antidepressiva atípica – de segunda geração[1]. Clinicamente, na década de 1970 a European Medicines Agency (EMA) e a Food and Drug Administration (FDA) liberaram seu uso para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) em adultos, com doses diárias iniciais de 150 mg e máximas de 400 mg[2]. No Brasil, o registro de uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no final da década de 1980, é mais amplo e vai além do tratamento da depressão maior, destinando-se também ao gerenciamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, da dor associada à neuropatia diabética e de outros tipos de dores crônicas. A dose usual sugerida comoça em 50 mg, podendo ser aumentada até 800 mg ao dia, permitindo-se doses mais elevadas em casos muito graves[3]. O uso em pacientes pediátricos não é aprovado por nenhuma das agências reguladoras de medicamentos[2-5].

Embora aprovada para finalidades que envolvem a modulação serotoninérgica, hoje a trazodona tem sido amplamente utilizada em baixa dose (até 50 mg/dia) no manejo dos distúrbios do sono, condição cada vez mais frequente na população, independentemente da idade e que pode ter se intensificado durante e no pós-pandemia[6-8]. A literatura relata o uso dessa abordagem terapêutica para essa condição clínica em diferentes faixas etárias, inclusive em crianças, configurando-se como uma prática de uso *off-label*, que compreende a utilização não licenciada de fármaco para condições, faixas de idade e em doses diversas daquelas para as quais foi desenvolvido e aprovado[9-13].

O uso *off-label* da trazodona está presumivelmente associado ao seu mecanismo de ação multifuncional e dose dependente hipnótico-serotoninérgico. Altas doses de trazodona modulam a recaptação de serotonina e noradrenalina mediante antagonismo, dessensibilização e diminuição de receptores β-adrenérgicos, 5-HT_{2A} e 5-HT_1, postulando ação antidepressiva. Enquanto doses baixas inibem, além dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_1, receptores H_1 da histamina e α_1-adrenérgicos, com consequente efeito hipnótico[1,14]. É interessante ressaltar que o mecanismo farmacológico da trazodona em baixa dose ainda não está totalmente elucidado, de modo que a prática dessa prescrição pode representar um problema de saúde pública.

Nessa perspectiva, o uso não licenciado de antidepressivos lança luz sobre preocupações de longa data – os efeitos adversos que envolvem o possível papel desses medicamentos na indução do agravamento da depressão e de riscos inerentes ao surgimento do suicídio nas fases iniciais do tratamento, assim como a exposição aos riscos da utilização de um medicamento sem eficácia e segurança reconhecidas pelo órgão regulamentador, que perpassa o uso racional de medicamentos[9,15,16].

Por conseguinte, com base nos registros acessíveis no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) referentes à dispensação de medicamentos com a obrigatoriedade de escrituração nesse sistema, o presente estudo tem como objetivo determinar o consumo de trazodona, em baixa dose – *off label* – nas macrorregiões, estados e Distrito Federal brasileiros, bem como como acompanhar a tendência entre os anos de 2014 e 2021 e avaliar sua relação com indicadores de saúde.

Métodos

Tipo e local do estudo

Foi conduzido um estudo epidemiológico, do tipo analítico e ecológico, sobre o consumo de trazodona manipulada e dispensada em farmácias magistrais dos 26 estados e do Distrito Federal brasileiros. Foram incluídos os dados referentes ao consumo de trazodona manipulada extraídos por meio de consulta retrospectiva aos registros de dispensação armazenados no Painel Gerencial de Dados Públicos de Medicamentos Manipulados do SNGPC da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)[17]. Nesta plataforma são exibidas informações sobre princípios ativos, conselho prescritor, ano, mês, unidade federativa e cidade de venda, bem como a quantidade de vendas e de unidades farmacotécnicas vendidas no Brasil, de 2014 até os dias atuais, com atualização mensal. A série temporal compreendeu os dados anuais, no período de 2014 a 2021, sendo seu início justificado pela liberação da plataforma somente em 2020, com dados disponíveis a partir do ano de 2014.

As informações referentes à dispensação de trazodona manipulada nos estados brasileiros e no DF foram obtidas, primeiramente, por meio da adoção dos filtros: nome do princípio ativo – "trazodona" e "cloridrato de trazodona"; conselho prescritor – "Conselho Regional de Medicina (CRM)" e "Registro do Ministério da Saúde (RMS)"; ano da venda; e quantidade de unida-

des farmacotécnicas (cápsulas e comprimidos) vendidas e estado de venda. Como resultado, o detalhamento da venda de trazodona manipulada foi visualizado na aba "Relatório".

A variável de interesse do presente estudo foi a trazodona manipulada em doses *off-label* (não licenciada). A trazodona possui registro na Anvisa, com dose inicial de 50 mg, dose diária definida (DDD) de 300 mg e indicação de uso no tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, da dor associada à neuropatia diabética e de outros tipos de dores crônicas e no tratamento da depressão maior[3]. Segundo a definição de *off-label*, indicações e dosagens diferentes das aprovadas configuram-se como uso não licenciado[9]. Assim, a partir do detalhamento da quantidade de princípio ativo por unidade farmacotécnica em gramas e por meio do cálculo de conversão para miligramas, consideraram-se *off-label* as vendas de cápsulas e comprimidos de trazodona em doses de 0,001 a 49,999 mg. Com base na literatura, essa faixa posológica tem sido utilizada no manejo dos distúrbios do sono, embora não esteja contemplada nas indicações aprovadas pela Anvisa.

A fonte de informações referente à população utilizou as estimativas anuais do Instituto Brasileiro de Pesquisa Geografia e Estatística (IBGE) para a população com 18 anos ou mais de idade (https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/estimapop/tabelas). As taxas de dispensação de trazodona manipulada em cada estado e no Distrito Federal foram calculadas a partir da construção de uma tabela no programa MS Excel, com a quantidade total de trazodona dispensada, expressa em unidades farmacotécnicas, por mil habitantes com 18 anos ou mais. O cálculo foi efetuado utilizando a fórmula: total de dispensação (em unidades farmacotécnicas) / população residente (maior de 18 anos) X 1.000. Para estimar a variação anual média do consumo de trazodona manipulada, utilizou-se a fórmula da variação percentual anual entre anos consecutivos, calculada como: (taxa do ano atual – taxa do ano anterior) / taxa do ano anterior X 100. Posteriormente, a média das variações anuais foi calculada para cada macrorregião[18].

Os indicadores de saúde incluíram o número de farmácias magistrais – estabelecimentos autorizados a fazer a manipulação de medicamentos conforme prescrição individualizada – segundo a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais[19], e o número de médicos, de acordo com o Conselho Federal de Medicina[20] .

Os dados foram exportados e posteriormente analisados no programa Stata, versão 13.0. As variáveis dependentes dos modelos foram as taxas de utilização de trazodona e a variável independente foi o ano de prescrição. Para a análise de tendência do uso de trazodona, utilizou-se a regressão linear generalizada, com o método de Prais-Winsten, apropriada para séries temporais curtas, visando evitar erros de autocorrelação de primeira ordem[18]. A influência de pontos atípicos (*outliers*) que poderiam distorcer a interpretação das tendências subjacentes ao longo dos anos anteriores foi considerada, a fim de testar a robustez dos modelos estatísticos diante de variações inesperadas e garantir maior confiabilidade às estimativas[18,21].

Os resultados foram expressos em coeficientes de consumo de trazodona e as tendências observadas foram classificadas como crescentes (coeficiente positivo e $p \leq 0,05$), estáveis ($p > 0,05$) ou decrescentes (coeficiente negativo e $p \leq 0,05$), adotando-se intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível de significância de 5%. Como os dados são públicos, oriundos do SNGPC, não foi necessária a aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

Resultados

Entre 2014 e 2021, 48.639.107 unidades de cápsulas e comprimidos de trazodona manipulada foram consumidas nos 26 estados e no Distrito Federal, segundo dados obtidos por meio do Painel Gerencial de Dados Públicos de Medicamentos Manipulados do SNGPC, fundamentados na aplicação dos filtros estabelecidos. Dessas, 37.343.784 (76,8%) unidades farmacotécnicas compuseram a amostra do estudo, mediante a aplicação do critério de inclusão da faixa de dosagem específica ≤ 49,999 mg – *off-label*.

Na análise descritiva foram observadas taxas de consumo de trazodona *off-label* variando de 0,31 a 206,03 por 1.000 habitantes acima de 18 anos nos estados, segundo macrorregiões brasileiras. O agrupamento por macrorregiões permitiu comparabilidade entre as fontes de dados, revelando maiores taxas de consumo de trazodona nos estados localizados nas regiões centro-sul do país, porém com sobreposição nos intervalos de confiança (Tabela 1).

A análise anual do consumo da trazodona *off-label* expôs o aumento acentuado da evolução das taxas de utilização dessa farmacoterapia por 1.000 habitantes acima de 18 anos em 2021 em todas as macrorregiões brasileiras (Figuras 1 e 2).

Tabela 1. Taxas de consumo de trazodona *off-label* (por 1000 habitantes), nas macrorregiões brasileiras, 2014 a 2021.

Macrorregiões	Mínimo	Máximo	Média	Variação anual média	Desvio padrão
Sul	10,51	97,56	23,16	94,53	30,08
Sudeste	8,92	158,69	30,08	134,99	52,00
Centro-Oeste	13,04	206,03	38,07	191,57	67,87
Norte	0,31	40,54	5,67	491,71	14,09
Nordeste	0,62	40,45	6,89	169,05	13,60

Taxas de dispensação: referem-se à quantidade total de trazodona manipulada dispensada (em unidades farmacotécnicas) por mil habitantes com 18 anos ou mais.

Fonte: Autores.

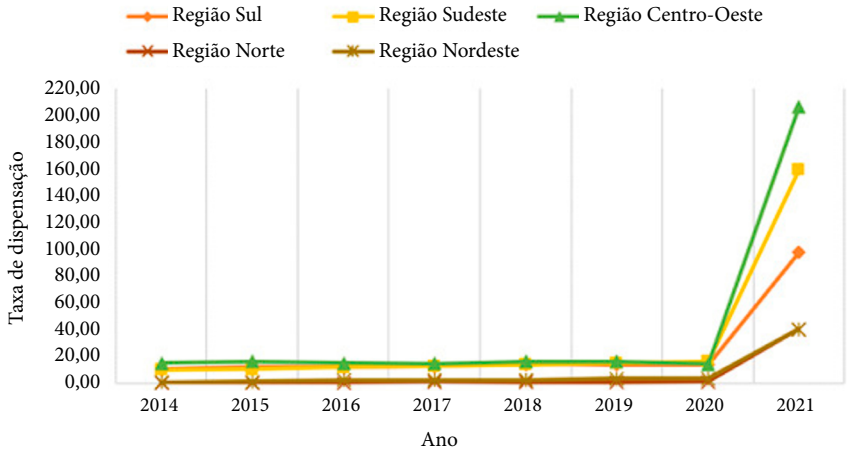


Figura 1. Evolução das taxas de dispensação de trazodona *off-label* (por 1.000 habitantes) ao ano nas macrorregiões brasileiras.

Taxas de dispensação: refere-se à quantidade total de trazodona manipulada dispensada (em unidades farmacotécnicas) por mil habitantes com 18 anos ou mais.

Fonte: Autores.

Na análise de Prais-Winsten, segundo macrorregiões, para o período de 2014 a 2021, observaram-se maiores coeficientes de consumo na região Sudeste, seguida pelas regiões Nordeste, Norte, Sul e Centro-Oeste, respectivamente. A análise estratificada segundo os estados de cada macrorregião brasileira destacou o Distrito Federal com o maior coeficiente de consumo de trazodona em baixa dose do país (30,12), seguido pelos estados de São Paulo (11,42), Tocantins (7,84), Paraná (7,54) e Rio de Janeiro (6,97) (Tabela 2).

Ao se retirar o ano de 2021 das análises (2014-2020), os maiores coeficientes de consumo de trazodona em baixa dose foram verificados na região Sudeste, seguida pelas regiões Sul, Nordeste, Norte e Centro-Oeste, respectivamente. Ao se considerar os estados individualmente em cada macrorregião, São Paulo apresentou o maior coeficiente de consumo (1,66), seguido por Maranhão (1,06), Tocantins (1,00), Santa Catarina (0,99) e Distrito Federal (0,77) (Tabela 3).

Em relação à série temporal, para o período de 2014 a 2021, apesar da tendência estacionária exibida pela maioria dos estados, as macrorregiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Norte apresentaram, cada uma, um estado com tendência crescente de consumo de trazodona em baixa dose, sendo eles: Santa Catarina, Minas Gerais, Goiás e Amazonas. Nos estados da região Nordeste, por sua vez, a tendência de consumo

Tabela 2. Tendência do coeficiente de regressão de Prais-Winsten do consumo de trazodona *off-label* entre os 26 estados brasileiros e Distrito Federal, 2014 a 2021.

Capitais	Coeficiente	IC95%	p-Valor	Descrição
Região* Sul	**0,78**	**0,54; 1,02**	**< 0,001**	**Crescente**
Paraná	7,54	-143; 16,52	0,085	Estacionária
Rio Grande do Sul	0,02	-0,03; 0,08	0,287	Estacionária
Santa Catarina	2,22	1,06; 2,37	0,004	Crescente
Região Sudeste	**8,81**	**-1,24; 18,87**	**0,076**	**Estacionária**
Espírito Santo	4,13	-0,35; 8,62	0,065	Estacionária
Minas Gerais	0,59	0,48; 0,69	< 0,001	Crescente
Rio de Janeiro	6,97	-1,72; 15,66	0,097	Estacionária
São Paulo	11,42	-1,15; 23,99	0,068	Estacionária
Região Centro-Oeste	**0,36**	**-0,42; 0,77**	**0,069**	**Estacionária**
Brasília (Distrito Federal)	30,12	-7,87; 68,10	0,100	Estacionária
Goiás	1,60	0,26; 2,94	0,028	Crescente
Mato Grosso	5,06	-0,81; 10,93	0,079	Estacionária
Mato Grosso do Sul	0,09	-4,93; 5,11	0,964	Estacionária
Região Norte	**2,35**	**-0,51; 5,21**	**0,091**	**Estacionária**
Acre	0,47	-0,05; 0,99	0,068	Estacionária
Amapá	0,57	-0,17; 1,30	0,107	Estacionária
Amazonas	0,10	0,04; 0,17	0,009	Crescente
Pará	1,71	-0,45; 3,88	0,101	Estacionária
Rondônia	6,21	-1,55; 13,97	0,098	Estacionária
Roraima	0,11	-1,20; 1,41	0,850	Estacionária
Tocantins	7,84	-1,06; 16,75	0,074	Estacionária
Região Nordeste	**2,52**	**-0,05; 5,09**	**0,053**	**Estacionária**
Alagoas	1,47	-0,42; 3,36	0,105	Estacionária
Bahia	3,17	-0,92; 7,26	0,706	Estacionária
Ceará	1,10	-0,32; 2,52	0,107	Estacionária
Maranhão	3,87	-1,09; 8,83	0,105	Estacionária
Paraíba	2,96	-0,86; 6,78	0,106	Estacionária
Pernambuco	1,58	-0,39; 3,55	0,097	Estacionária
Piauí	1,40	-0,16; 2,96	0,071	Estacionária
Rio Grande do Norte	1,83	-0,43; 4,10	0,095	Estacionária
Sergipe	3,48	-1,01; 7,97	0,106	Estacionária

*Coeficientes macrorregionais.

Fonte: Autores.

permaneceu estacionária ao longo dos anos analisados. Em nenhum estado brasileiro foi observada tendência decrescente de utilização da farmacoterapia alvo do estudo (Tabela 2).

Já quando a série temporal foi analisada excluindo-se o ano de 2021, a maioria das macrorregiões exibiu tendência crescente, excetuando-se a região Centro-Oeste, que permaneceu com a tendência de dispensação estacionária. As macrorregiões Sul e Centro-Oeste, permaneceram, cada uma, com um estado com tendência crescente de consumo, enquanto a Sudeste teve três estados, e a Norte, quatro. Todos os estados da região Nordeste permaneceram com a tendência de consumo estacionária ao longo do período. Destaca-se que Mato Grosso do Sul foi o único estado a exibir tendência decrescente de utilização da farmacoterapia avaliada. A análise de sensibilidade realizada com a exclusão do ano de 2021 revelou tendência de crescimento mais uniforme no consumo de trazodona *off-label* entre os anos de 2014 e 2020, eliminando o impacto do aumento atípico, observado em 2021 (Tabela 3).

Na análise com indicadores, quando se avaliou o consumo de trazodona *off-label* segundo o número de farmácias magistrais, observou-se a influência negativa do número delas no consu-

mo dessa farmacoterapia para o Sudeste e positiva para as macrorregiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, indicando relação direta do aumento do setor magistral com o consumo das doses individualizadas. O número de estabelecimentos farmacêuticos não exerceu influência sobre o consumo na macrorregião Sul. Em relação ao número de médicos, os coeficientes revelaram a influência direta da distribuição macrorregional de profissionais da classe no consumo da trazodona *off-label* (Tabela 4).

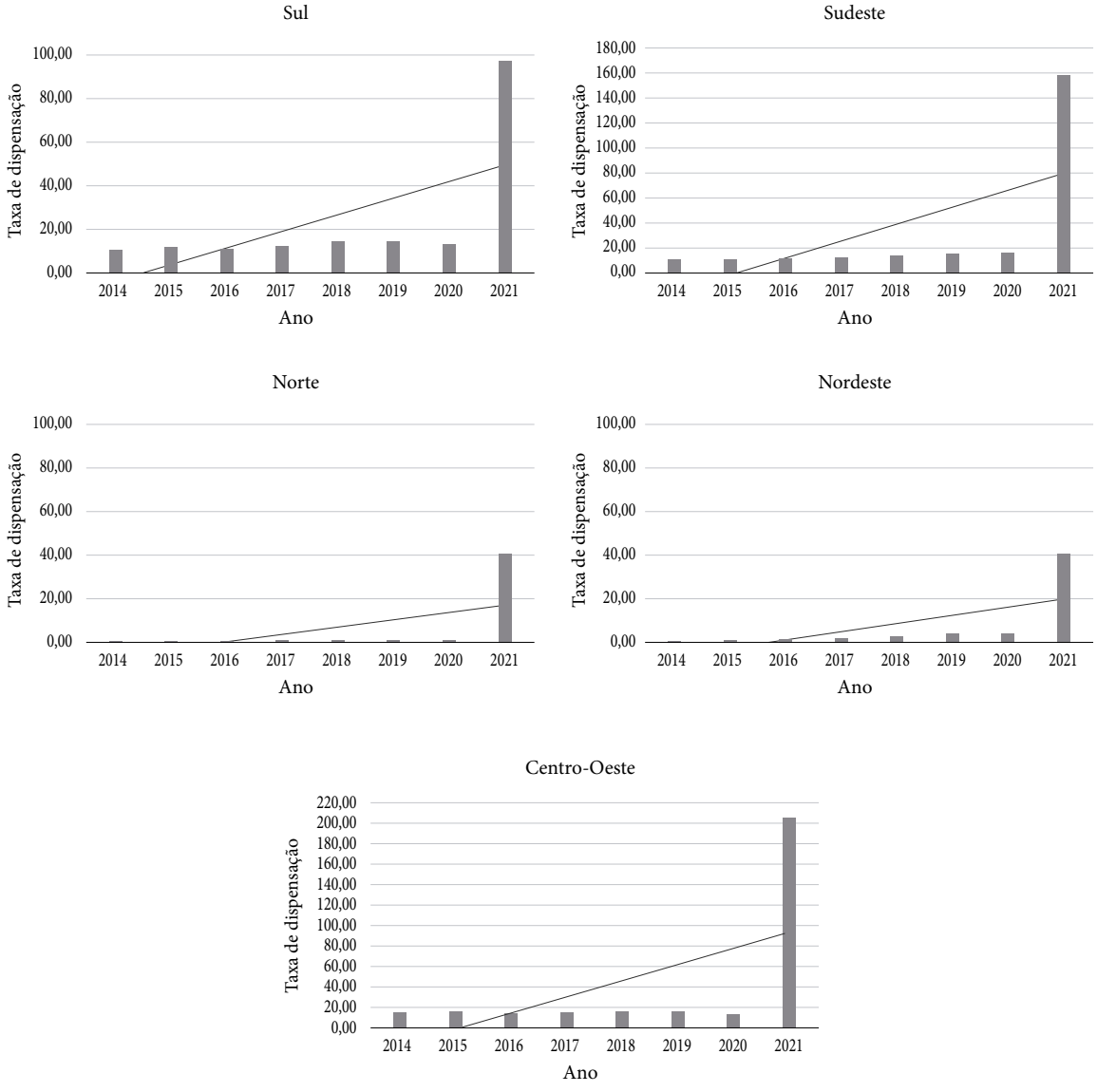


Figura 2. Taxas de dispensação de trazodona *off-label* (por 1.000 habitantes) ao ano nas macrorregiões brasileiras (2014 a 2021).

Taxas de dispensação: refere-se à quantidade total de trazodona manipulada dispensada (em unidades farmacotécnicas) por mil habitantes com 18 anos ou mais.

Fonte: Autores.

Discussão

Ainda que a farmacoterapia da trazodona em baixas doses (≤ 49,999 mg) não seja oficialmente reconhecida no Brasil – *off-label* –, os resultados deste estudo mostraram, quando se observa os coeficientes, maior consumo no Distrito Federal, seguido por São Paulo, Tocantins, Paraná e Rio de Janeiro. Quanto à tendência temporal, identificaram-se quatro estados com coeficientes crescentes de consumo – Santa Catarina, Goiás, Minas Gerais e Amazonas –, 23 com consumo estacionário e a ausência de coeficientes decrescentes de consumo. Todas as macrorregiões expuseram aumento acentuado no consumo no ano de 2021.

As discrepâncias entre os estados, na dispensação de trazodona *off-label* identificadas podem refletir tanto uma maior incidência de condições de saúde, como distúrbios do sono, para os quais a trazodona fora das indicações oficiais tem sido usada, quanto hábitos de prescrição baseados na experiência e no acesso diferenciado a opções terapêuticas, como a manipulação individualizada de trazodona em doses abaixo de 50mg[20,22]. As evidências relacionadas à tendência de consumo ainda são limitadas. Os estudos existentes, em sua maioria, baseiam-se

Tabela 4. Tendência do coeficiente de regressão de Prais-Winsten do consumo de trazodona *off-label* entre os 26 estados brasileiros e Distrito Federal, 2014 a 2020.

Capitais	Coeficiente	IC95%	Descrição
Região* Sul	0,53	0,26;0,81	Crescente
Paraná	0,71	0,19;1,23	Crescente
Rio Grande do Sul	-0,03	-0,09;0,03	Estacionária
Santa Catarina	0,99	-0,72;2,70	Estacionária
Região Sudeste	1,02	0,30;1,15	Crescente
Espírito Santo	0,63	-1,10;2,37	Estacionária
Minas Gerais	0,43	0,21;0,65	Crescente
Rio de Janeiro	0,39	0,19;0,59	Crescente
São Paulo	1,66	1,36;1,96	Crescente
Região Centro-Oeste	0,01	-0,30;0,33	Estacionária
Brasília (Distrito Federal)	0,77	0,68;0,87	Crescente
Goiás	0,60	-0,13;1,33	Estacionária
Mato Grosso	0,51	0,46;0,55	Crescente
Mato Grosso do Sul	-3,39	-4,88;-1,90	Descrescente
Região Norte	0,15	0,08;0,21	Crescente
Acre	0,10	-0,15;0,35	Estacionária
Amapá**	-	-	-
Amazonas	0,05	0,01;0,10	Crescente
Pará	0,08	0,01;0,16	Crescente
Rondônia	0,22	0,15;0,29	Crescente
Roraima	-0,69	-1,93;0,55	Estacionária
Tocantins	1,00	0,70;1,30	Crescente
Região Nordeste	0,53	0,39;0,68	Crescente
Alagoas	0,01	-0,00;0,02	Estacionária
Bahia	0,01	-0,05;0,07	Estacionária
Ceará**	-	-	-
Maranhão	1,06	-3,50;5,62	Estacionária
Paraíba	0,02	0,00;0,03	Crescente
Pernambuco	0,19	-0,05;0,43	Estacionária
Piauí	0,20	-0,17;0,59	Estacionária
Rio Grande do Norte	0,09	-0,05;0,22	Estacionária
Sergipe	0,01	-0,11;0,12	Estacionária

* Coeficientes macrorregionais. ** Não Houve dispensação de trazodona em baixa dose entre os anos de 2014 e 2020.

Fonte: Autores.

Tabela 4. Coeficientes de regressão de Prais-Winsten do consumo de trazodona *off-label* de acordo com o número de farmácias magistrais e de médicos entre as macrorregiões brasileiras, 2014 a 2021.

Macrorregiões	Coeficientes	IC95%
Farmácias magistrais		
Sul	-1193,11	-7002,74; 4616.52
Sudeste	-13708,83	-16967,95; -10449.71
Centro-Oeste	72743,44	34562,58; 110924.30
Norte	2379,86	1324,62; 3435.10
Nordeste	818,55	700,50; 936.60
Médicos		
Sul	79,72	55,72; 103,72
Sudeste	173,50	121,51; 225,49
Centro-oeste	3,14	1,59; 4,69
Norte	43,01	17,62; 68,40
Nordeste	40,01	30,24; 49,78

Fonte: Autores.

na ação hipnótica, no manejo agudo e de longo prazo dos distúrbios do sono[23-26]. Coorte canadense (2002-2013) relatou tendência de mudança no padrão de uso de sedativos em idosos, com o aumento da dispensação dos psicofármacos trazodona e quetiapina em baixas doses, coincidindo com a diminuição da dispensação de benzodiazepínicos ao longo dos anos[23]. Tendências semelhantes também foram encontradas na China[25] e na Bélgica[24].

Nesse sentido, o aumento acentuado no consumo de trazodona manipulada em baixa dose observado em 2021 pode estar relacionado a fatores externos, como a intensificação dos distúrbios do sono durante e após a pandemia de COVID-19, fenômeno documentado na literatura recente[8], mudanças na rotina, isolamento social e aumento da ansiedade que podem ter contribuído para essa demanda. Há, ainda, indícios de substituição de benzodiazepínicos por antidepressivos sedativos, como a trazodona, devido a preocupações com os efeitos colaterais dos primeiros, especialmente nos idosos[23]. A preferência pela trazodona pode refletir seu perfil de segurança presumido em baixas doses e sua plausível eficácia no manejo dos distúrbios do sono[26].

Já a exclusão do ano de 2021 da análise revelou que o aumento abrupto da dispensação naquele ano pode ter neutralizado a tendência crescente dos anos anteriores, expondo uma tendência mais uniforme de crescimento gradual no consumo de trazodona *off-label* entre 2014 e 2020. Esse achado reforça que o pico observado em 2021 possivelmente decorre de fatores externos, como os citados anteriormente[8,23]. A análise robustece que, sem esse evento atípico, o consumo seguia uma trajetória consistente, coerente com o padrão de aumento progressivo do uso *off-label* para os distúrbios do sono e ansiedade[23,25,26].

Quanto ao uso farmacológico, uma metanálise evidenciou a alteração da arquitetura do sono em pacientes com insônia, aumentando o tempo total de sono e reduzindo a latência, os despertares e o tempo de vigília após o início do sono em doses de 25 a 400 mg/dia. Em subgrupos constituídos por doses ≥ 100 mg/dia (alta dose) e ≤ 50 mg/dia (baixa dose), as análises revelaram que a alta dose pode ser mais efetiva na diminuição da latência, no entanto, o nível de dose não exerce diferença significativa no sono de movimento rápido dos olhos (REM). Cabe ressaltar que a avaliação da efetividade da trazodona em relação ao sono REM fisiológico não foi conclusiva[26].

Além da tendência contemporânea de substituição do uso dos sedativos prescritivamente estabelecidos por novas abordagens terapêuticas em idosos, a trazodona em baixa dose também tem emergido como alternativa no manejo dos distúrbios do sono em crianças e adolescentes, configurando uso *off-label* de dose e idade. Oggianu *et al.* (2020) estimaram doses apropriadas para a insônia pediátrica em diferentes faixas etárias por meio de modelagem farmacocinética fisiológica, fundamentando ensaios clínicos iniciais, o primeiro deles atualmente em andamento[12].

Quanto aos hábitos de prescrição da trazodona em baixa dose, a variabilidade entre os estados brasileiros pode refletir a assimetria entre os sistemas de saúde prescritores e dispensadores, a distribuição espacial das especialidades médicas prescritoras, a frequência e motivação da prescrição e as fontes de informações clinicas, bem como o perfil da população que a consome. Embora o custo dos medicamentos seja uma motivação frequente para substituição farmacológica terapêutica, no caso da trazodona não se verificam diferenças expressivas em comparação com outras opções disponíveis[27].

Nesse sentido, a demografia médica poderia ajudar a explicar as diferenças regionais no consumo da trazodona *off-label*. A escassez de políticas públicas que promovam a fixação de profissionais em áreas afastadas acentua a desigualdade na distribuição médica entre regiões,

capitais e municípios interioranos. A última pesquisa demográfica revelou forte disparidade nas regiões Norte e Nordeste[20]. Considerando que a trazodona requer dispensação com retenção de receita, o acesso ao médico torna-se fator determinante de consumo, como evidenciado neste estudo pelos coeficientes positivos e estatisticamente significativos.

Considerando ainda que a baixa dose de trazodona se trata de uma preparação majoritariamente magistral, a distribuição dos estabelecimentos magistrais nas regiões brasileiras torna-se relevante. Até o final de 2021 havia 8.391 estabelecimentos com manipulação, sendo 81,7% no centro-sul, em contraste com 18,3% no Norte e Nordeste. Embora contempladas por um menor número de farmácias magistrais, as regiões Norte e Nordeste apresentaram os maiores crescimentos desde 2016: 38,7% e 70,4%, respectivamente[22]. Ainda que nem todas tenham autorização para aviar a trazodona, observou-se relação direta entre o número de farmácias magistrais e o consumo de trazodona em baixa dose, trazendo à luz a inquietação de que um aumento do número de farmácias possa evidenciar uma maior demanda da população pelo serviço.

Há anos o Brasil tem se empenhado na formulação de diretrizes que assegurarem o acesso à assistência farmacêutica e ao cuidado farmacêutico e a promoção do uso racional de medicamentos. O uso *off-label* da trazodona em baixa dose pode evidenciar um novo padrão de prescrição, porém a segurança clínica é desconhecida. Assim, é importante notabilizar que o desenvolvimento de medicamentos envolve um processo rigoroso e regulamentado, assegurando segurança e eficácia ao propósito para o qual são aprovados, sendo possível ampliar as indicações apenas mediante novos ensaios clínicos, circunstância rara, devido ao alto custo agregado, envolvendo um medicamento já comercializado[28].

A prescrição e uso fora das indicações oficiais não garantem o mesmo nível de eficácia e segurança. Além disso, a escassez de estudos clínicos e dados de acompanhamento para o uso não licenciado de medicamentos por longos períodos[12] levanta preocupações quanto à possibilidade de ocorrência de eventos adversos evitáveis[29] e à falta de evidências sobre os benefícios terapêuticos em comparação com o uso aprovado[30]. Por conseguinte, a emergente substituição de sedativos por trazodona em baixa dose gera preocupações, dado seu impacto no sistema nervoso central. Isso enfatiza a importância da prudência em sua prescrição e reforça a necessidade de diretrizes baseadas em evidências, à semelhança de agências internacionais[31], norteando o uso clínico seguro e a promoção do uso racional de medicamentos[16,23,32]. Adicionalmente, a garantia da qualidade da preparação e a adoção de boas práticas de manipulação são fundamentais, pois interferem diretamente na eficácia e segurança da farmacoterapia[33].

Em contrapartida, os sedativos benzodiazepínicos, amplamente consumidos para os distúrbios do sono no Brasil, apesar da relativa segurança, apresentam contraindicações importantes em idosos, incluindo risco de sonolência diurna, confusão, amnésia, comprometimento motor e aumento do risco de quedas[34]. Já para a trazodona, em dose licenciada, os riscos significativos relatados envolvem a sonolência diurna e a perda de apetite[13,26]. Considerando o uso clinico de baixas doses para o manejo do sono, há que se pensar que a incidência de efeitos colaterais também seja menor[5]. Todavia, apesar de evidências de potenciais benefícios da farmacoterapia com trazodona em baixa dose superarem os riscos[5,10,14,26,35], a carência de evidências científicas sustenta a necessidade de estudos farmacoepidemiológicos de acompanhamento do uso e de seus efeitos no manejo do sono.

Ainda que o SNGPC não distinga a indicação de uso dos medicamentos e que o desenho ecológico do estudo não permita a ilação de associações, o consumo da trazodona *off-label* ecoa preocupações sobre o uso racional de medicamentos, especialmente pela ausência de dados sobre efeitos a longo prazo. Este estudo se destaca pela amplitude nacional, apoiada em um sistema público, com um banco de dados centralizado, abrangente e pouco explorado que engloba todas as regiões do Brasil e permite abordar um tema de extrema relevância e preocupação, especialmente no que diz respeito ao uso *off-label* de medicamentos que afetam o sistema nervoso central. Adicionalmente, dado o impedimento de empregar o cálculo da dose diária definida (DDD), medida amplamente reconhecida em estudos de uso de medicamentos – qualquer cálculo resultaria em dosagem diferente de 49,999 mg –, ressalta-se como ponto forte a construção manual de estratégias eficazes na coleta dos dados *off-label* visando garantir a solidez das informações e subsidiando futuras pesquisas com dados do SNGPC.

Quanto às limitações deste estudo, destaca-se que os dados do SNGPC refletem a dispensação, servindo como um indicador do consumo, mas não garantem o consumo efetivo do

medicamento, nem que o consumo tenha se dado em uma única dose diária. Além disso, o sistema apresenta limitações importantes: (a) o registro facultativo de dados clínicos limita a busca de hipóteses etiológicas, além disso, existe o risco de inconsistências, omissões e erros no preenchimento e alimentação do sistema pelas farmácias; (b) a disposição intrincada dos dados pode dificultar a compreensão farmacoepidemiológica; e (c) a suspensão temporária dos prazos de transmissão dos dados de dispensação de medicamentos sujeitos ao controle especial, impetrada pela RDC 586 de 2021[36], impossibilitou a análise de dados posteriores a 2021; por consequência, para fomentar pesquisas farmacoepidemiológicas futuras, sugere-se o aprimoramento na especificação dos dados de prescrição, dispensação e consumo dos medicamentos incluídos nos sistemas de informação em saúde.

Ressalte-se que este estudo é pioneiro ao utilizar os dados de dispensação de trazodona em baixas doses provenientes de farmácias de manipulação no país. Os resultados denotam a importância de estudos com dados primários que visem o conhecimento da motivação da prescrição por parte dos profissionais e da organização dos sistemas de saúde que influenciam no consumo dos medicamentos, além do desenvolvimento de comissões, diretrizes e estratégias que qualifiquem o uso *off-label* de medicamentos, diminuindo a lacuna entre a aprovação das agências regulamentadoras e as práticas contemporâneas de prescrição de medicamentos, contribuindo assim para o seu uso racional.

Colaboradores

MG Schmidt e VMV Paniz participaram da elaboração da proposta, concepção do estu-do, análise dos dados e elaboração das versões preliminares do manuscrito. MG Schmidt, VMV Paniz, JSD Costa e MTA Olinto contribuíram com as análises revisaram criti-camente o texto, aprovaram a versão final e se apresentam como responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

MTA Olinto recebeu bolsa de produtividade em pesquisa do CNPQ (processo nº 303977/2022-1).

Declaração de disponibilidade de dados

As fontes de dados utilizados na pesquisa estão indicadas no corpo do artigo.

Referências

1. Stefanini S, Fadda F, Medda L, Gessa GL. Selective inhibition of serotonin uptake by trazodone, a new antidepressant agent. *Life Sci* 1976; 18:1459-1466.
2. Food and Drug Administration. Trazodone hydrochloride label [Internet]. 1981 [cited 2023 fev 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/071196s062lbl.pdf
3. APSEN Farmacêutica. Donaren: cloridrato de trazodona. Comprimidos revestidos 50 mg e 100 mg. Bula de medicamento [Internet]. 2020 [acessado 2023 dez 27]. Disponível em: https://www.apsen.com.br/Bula/Donaren/Bula-Donaren-Profissional.pdf
4. Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med* 2017; 129(1):140-148.
5. Bruni O, Angriman M, Melegari MG, Ferri R. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20(18):2257-2271.
6. Zanuto EAC, Lima MCS, Araújo RG, Silva EP, Anzolin CC, Araujo MYC, Codogno JS, Christofaro DGD, Fernandes RA. Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18(1):42-53.
7. Tatineny P, Shafi F, Gohar A, Bhat A. Sleep in the elderly. *Mo Med* 2020; 117(5):490-495.
8. Jahrami HA, Alhaj OA, Humood AM, Alenezi AF, Fekih-Romdhane F, AlRasheed MM, Saif ZQ, Alhaj KH, Alqahtani RS, Pandi-Perumal SR. Sleep disturbances during the COVID-19 pandemic: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med Rev* 2022; 62:101591.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Como a Anvisa vê o uso off-label de medicamentos [Internet]. 2020 [acessado 2020 ago 17]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/
10. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, Abdelmesseh M, Danovitch I, IsHak WW. Trazodone for insomnia: a systematic review. *Innov Clin Neurosci* 2017; 14(7-8):24-34.
11. Bruni O, Angriman M, Calisti F, Comandini A, Esposito G, Cortese S, Ferri R. Practitioner review: treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry* 2018; 59(5):489-508.
12. Oggianu L, Ke AB, Chetty M, Picollo R, Petrucci V, Calisti F, Garofolo F, Tongiani S. Estimation of an appropriate dose of trazodone for pediatric insomnia and the potential for a trazodone-atomoxetine interaction. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020; 9(2):77-86.
13. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management. *Drugs Aging* 2018; 35(9):791-817.
14. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14(10):536-546.
15. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom* 2016; 85(5):270-288.

16. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. Brasília: MS; 2012.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC): painel gerencial de dados públicos de medicamentos manipulados [Internet]. 2021 [acessado 2021 set 19]. Disponível em: https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZjg0ZmFkYjItZmNmOC00M2M1LWI2YjQtMzU4OGMzNjA2NzcwIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9
18. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol Serv Saude* 2015; 24(3):565-576.
19. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG). *Panorama setorial 2021: dados socioeconômicos das farmácias de manipulação*. São Paulo: ANFARMAG; 2021.
20. Conselho Federal de Medicina (CFM), Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Demografia médica no Brasil*. São Paulo: CFM; 2020.
21. Desvars-Larrive A, Dervic E, Haug N, Niederkrotenthaler T, Chen J, Di Natale A, Lasser J, Gliga DS, Roux A, Sorger J, Chakraborty A, Ten A, Dandl G, Boomgaarden HG, Parycek P, Ecker UKH, Thurner S, Klimek P. A structured open dataset of government interventions in response to COVID-19. *Sci Data* 2020; 7:285.
22. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG). *Panorama setorial 2022: dados socioeconômicos das farmácias de manipulação*. São Paulo: ANFARMAG; 2022.
23. Iaboni A, Bronskill SE, Reynolds KB, Wang X, Rochon PA, Herrmann N, Gill SS, Gruneir A, Bell CM, Anderson GM, Seitz DP. Changing pattern of sedative use in older adults: a population-based cohort study. *Drugs Aging* 2016; 33(7):523-533.
24. Pétein C, Spinewine A, Henrard S. Trends in benzodiazepine receptor agonists use and associated factors in the Belgian general older population: analysis of the Belgian Health Interview Survey data. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 11:20451253211011864.
25. Lou G, Yu Z, Chen L, Zhou Y, Zhang L. Trends in prescriptions for insomnia in a province in China between 2015 and 2019. *Front Psychiatry* 2022; 13:839262.
26. Zheng Y, Lv T, Wu J, Lyu Y. Trazodone changed the polysomnographic sleep architecture in insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12:18032.
27. Rumel D. Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view. *Rev Saude Publica* 2006; 40(5):921-927.
28. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Contribuições para a promoção do uso racional de medicamentos*. Brasília: MS; 2021.
29. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016; 176(1):55-63.
30. Dooms M, Killick J. Off-label use of medicines: the need for good practice guidelines. *Int J Risk Saf Med* 2017; 29(1-2):17-23.
31. Health Action International. Regulating off-label use of medicines in Europe [Internet]. 2018 [cited 2023 dez 31]. Available from: https://www.cidp.pt/revistas/rjlb/2023/3/2023_03_1617_1656.pdf
32. Zuo W, Sun Y, Liu R, Du L, Yang N, Sun W, Wang Y, Li H, Zhang Y, Yang M, Li Y, Li X. Management guideline for the off-label use of medicine in China (2021). *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15(11):1253-1268.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. *Diário Oficial União* 2007; 9 out.
34. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(6):679-700.
35. Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(12):1707-1717.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 586, de 17 de dezembro de 2021. Dispõe sobre os critérios para prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição. *Diário Oficial União* 2021; 22 dez.

Artigo apresentado em 04/06/2024
Aprovado em 02/09/2025
Versão final apresentada em 04/09/2025

Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva, Vania de Matos Fonseca

Este é um artigo publicado em acesso aberto sob uma licença Creative Commons