

Naltrexona em baixa dose (LDN): tendência de consumo nas capitais brasileiras e Distrito Federal, 2014-2020

Low-dose naltrexone (LDN): consumption trend in Brazilian capitals and the Federal District, 2014-2020

Michele Gabriela Schmidt (<https://orcid.org/0000-0002-7100-0468>)¹

Iraci LS Torres (<https://orcid.org/0000-0002-3081-115X>)²

Douglas Nunes Stahnke (<https://orcid.org/0000-0002-6871-4355>)¹

Vera Maria Vieira Paniz (<https://orcid.org/0000-0003-3186-9991>)¹

Abstract *The scope of this paper is an ecological study to determine the consumption of low-dose naltrexone (LDN) in the 26 Brazilian capitals and the Federal District and monitor the trend between the years 2014 to 2020. Data collection on the dispensation of manipulated naltrexone was done through the National Management System of Controlled Products, published in 2020, considering low-dose prescriptions of up to 5 mg. The calculation of the dispensation coefficients used the population estimates of the Brazilian Institute of Geography and Statistics. Descriptive statistical analysis and generalized Prais-Winsten regression analysis were used for the time series analysis. The trends observed were classified as increasing, stable, or decreasing, with a 95% confidence interval and 5% significance level. The results showed higher LDN consumption coefficients in the Mid-West, South and Southeast regions and lower coefficients in the North and Northeast. Increasing dispensation of LDN was observed in 55.6% of the capitals, being stationary in 44.4%, with no decreasing coefficients. Despite the limited evidence regarding LDN pharmacotherapy and its off-label prescription, the data show that prescription, dispensing, and consumption have been on the increase in Brazil, with emphasis on the central-south regions of the country.*

Key words ANVISA, Off-label use, Pharmacoepidemiology, Pharmacovigilance, Drug use

Resumo *Estudo ecológico com objetivo de determinar o consumo de naltrexona em baixa dose (LDN) nas 26 capitais brasileiras e Distrito Federal e acompanhar a tendência entre os anos de 2014 e 2020. A coleta de dados da dispensação de naltrexona manipulada, se deu por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, publicizado em 2020, considerando-se baixa dose prescrições de até 5 mg. O cálculo dos coeficientes de dispensação utilizou as estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Pesquisa Geografia e Estatística. Utilizou-se análise estatística descritiva e de regressão generalizada de Prais-Winsten para a série temporal. 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 de LDN nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste e menores nas Norte e Nordeste. Observou-se dispensação de LDN crescente em 55,6% das capitais, estacionária em 44,4% e ausência de coeficientes decrescentes. Apesar das evidências limitadas quanto à farmacoterapia de LDN e da sua prescrição off-label, os dados demonstram que a prescrição, dispensação e consumo vem crescendo no Brasil, com ênfase nas regiões centro-sul do país.*

Palavras-chave ANVISA, Uso off-label, Farmacoepidemiologia, Farmacovigilância, Uso de medicamentos

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 Laboratório de Farmacologia e Neuromodulação da Dor: Investigação Pré-Clinica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre RS Brasil.

Introdução

Naltrexona, análogo sintético (1963) da oximorfona e antagonista não seletivo opióide, apresenta estrutura e mecanismo de ação semelhantes à naloxona, no entanto, com maior biodisponibilidade por via oral e maior tempo de meia-vida^{1,2}. Para além disso, é utilizada clinicamente no tratamento de dependência ao álcool e opióides¹. Inicialmente, a *European Medicines Agency* (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) liberaram seu uso para o tratamento do alcoolismo, em doses diárias de 50 mg a 100 mg. Posteriormente, o FDA aprovou também o seu uso em associação com a Bupropiona para o tratamento de obesidade, em doses de 8 mg/90 mg/dia a 32 mg/360 mg/dia, em indivíduos com ao menos uma comorbidade relacionada ao excesso de peso³⁻⁵. Essa última indicação, provavelmente está relacionada ao seu efeito na compulsão alimentar⁶. No Brasil, o registro de uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), se destina ao tratamento do alcoolismo e à reabilitação de adictos em opióides, na profilaxia da recaída, também em doses diárias de 50 mg a 100 mg.

Atualmente, a naltrexona tem sido utilizada em baixa dose (até 5 mg/dia) no tratamento de dor crônica e doenças autoimunes, sendo essa terapia, conhecida como baixa dose de naltrexona (LDN, do inglês, *low dose naltrexone*), uma prática de uso *off-label*, que compreende a utilização de fármaco para condição diversa da que foi desenvolvido e aprovado⁷. No entanto, essa prática começou na década de 1980 (1985), quando o médico Bernard Bihari utilizou LDN para tratar imunodepressão de pacientes com HIV⁸. A partir desse evento, o uso *off-label* da LDN emergiu como uma farmacoterapia promissora para o tratamento de doenças autoimunes, tumores malignos, doenças inflamatórias intestinais e dermatológicas, quadros muitas vezes acompanhados de dor crônica⁹⁻¹⁶.

A LDN apresenta efeito paradoxal em relação a doses usuais, pois promove analgesia e efeito anti-inflamatório^{11,17}. É interessante ressaltar que o mecanismo farmacológico da naltrexona em baixa dose ainda não está totalmente elucidado.

Os opióides atuam por meio dos receptores mu (μ), Kappa (κ), delta (δ) e zeta (ζ), amplamente distribuídos no sistema nervoso central periférico¹⁸. O receptor ζ tem função principal relacionada ao desenvolvimento e crescimento, sendo conhecido como receptor opióide de fator de crescimento (OGFr). OGFr também é expresso em células imunes, indicando a atuação imu-

nomodulatória de seus agonistas e antagonistas. É importante salientar que a naltrexona é um forte antagonista do OGFr induzindo a diminuição da proliferação celular B e T de células imunológicas e macrófagos⁹. O bloqueio do receptor mu pela LDN promove aumento compensatório na produção de opióides endógenos que ativam receptores opióides kappa. A ativação de receptores kappa induz efeito anti-inflamatório, diminuindo os níveis de interleucina 6 (IL-6) e migração de neutrófilos, já no receptor δ , a naltrexona atua de forma seletiva e potente, esse tipo de receptor é relacionado à analgesia, funções cognitivas e de dependência física^{10,19}.

Em baixas doses (até 5 mg/dia) a naltrexona também atua como modulador glial^{11,17,20}, mais especificamente via antagonismo de receptor Toll like 4 (TLR4). Esse receptor está presente na micróglia, que compõe cerca de 70% do sistema nervoso central²¹. Seu bloqueio pela LDN inibe a liberação de citocinas e a sinalização macrófaga Toll-like (TRL4) da micróglia, com supressão da liberação de citocinas pró-inflamatórias, substância P, óxido nítrico, glutamato, e diminuição da expressão do receptor de quimiocina e da molécula de adesão^{11-14,17}.

Além disso, considerando uma possível indicação de uso, com proposta de poucos efeitos adversos, alta adesão, baixo custo e eficácia da janela de dosagem específica LDN^{11,13} essa abordagem terapêutica pode representar uma opção para pacientes não responsivos aos fármacos convencionais diante a uma infinidade de condições crônicas de saúde.

Assim, apoiando-se em dados crescentes sobre o efeito imunomodulador da LDN e evidências contínuas sobre o impacto clínico em diversas condições crônicas, o principal objetivo deste estudo é determinar o consumo de LDN nas capitais brasileiras e Distrito Federal e acompanhar a tendência entre os anos de 2014 e 2020.

Métodos

Tipo e local do estudo

Foi conduzido um estudo epidemiológico, do tipo descritivo e ecológico sobre o consumo de naltrexona em baixa dose, manipulada e dispensada em farmácias magistrais das 26 capitais e Distrito Federal brasileiros. A série temporal compreendeu os dados anuais, no período de 2014 a 2020, sendo seu início justificado pela liberação dessa plataforma somente em 2020, com dados disponíveis a partir do ano de 2014.

Fontes de dados e mensuração

A variável de interesse do presente estudo, LDN manipulada, foi definida assumindo-se uma faixa de dosagem compreendida entre 0,001 e 5 mg. A Naltrexona possui registro na ANVISA, com dose diária definida (DDD) de 50 mg e indicação de uso destinada ao tratamento do alcoolismo e dependência de opióides exógenos. Segundo a definição de *off-label*, indicações e dosagens diferentes dessa, configuram-se como uso não licenciado^{7,22}.

Os dados referentes ao consumo de Naltrexona manipulada foram extraídos por meio de consulta retrospectiva aos registros de dispensação armazenados no Painel Gerencial de Dados Públicos de Medicamentos Manipulados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)²³. Nessa plataforma são exibidas informações sobre os 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, desde o ano de 2014 até os dias atuais, com atualização mensal.

As informações referentes à dispensação de naltrexona em baixa dose manipuladas, entre as capitais brasileiras e Distrito Federal, foram obtidas, primeiramente, por meio da aplicação dos filtros: nome do princípio ativo: “naltrexona” e “cloridrato de naltrexona”; conselho prescritor: “Conselho Regional de Medicina (CRM)” e “Registro do Ministério da Saúde (RMS)”; ano da venda; filtrar apenas capitais; quantidade de unidades farmacotécnicas vendidas e cidade de venda. Como resultado, o detalhamento da venda de naltrexona manipulada foi visualizada através da aba Relatório. Posteriormente, a partir do detalhamento de quantidade de princípio ativo por unidade farmacotécnica em gramas, assumindo-se a faixa de dosagem de interesse, apenas as vendas de cápsulas e comprimidos de naltrexona em baixa dose foram selecionadas, por meio do cálculo de conversão para miligramas.

A fonte de informações referente à população utilizou as estimativas anuais do Instituto Brasileiro de Pesquisa Geografia e Estatística (IBGE) (<https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/estimapop/tabelas>). As taxas de dispensação de LDN manipuladas em cada capital e Distrito Federal foram calculadas, a partir de construção de tabela no programa MS Excel, equacionando-se: total de dispensação LDN/população residente X 1.000.

Os dados foram exportados e posteriormente analisados no programa Stata versão 13.0. Para

análise de tendência do uso de naltrexona em baixa dose (LDN), utilizou-se a regressão generalizada de Prais-Winsten, apropriada para séries temporais curtas, visando evitar erros de autocorrelação de primeira ordem²⁴. As variáveis dependentes dos modelos foram as taxas de utilização de naltrexona em baixa dose (LDN), enquanto a variável independente correspondeu ao ano de prescrição.

Os resultados foram expressos em coeficientes de uso de LDN e as tendências observadas 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%. Sendo os dados abertos, oriundos do SNGPC, não foi necessária a aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

A análise dos dados disponibilizados no Painel Gerencial de Dados Públicos de Medicamentos Manipulados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados identificou, com base nos filtros aplicados, a dispensação de 64.700.297 unidades de cápsulas e comprimidos de naltrexona entre as 26 capitais e Distrito Federal brasileiros. Após a aplicação do critério de inclusão de faixa de dosagem específica LDN, 34.546.088 unidades farmacotécnicas compreenderam a amostra do estudo.

Na análise descritiva, se observou taxas de uso de LDN variando de 18,14 a 201,33 por 1.000 habitantes entre as capitais, segundo macrorregiões brasileiras. O agrupamento por macrorregiões permitiu comparabilidade entre as fontes de dados, revelando taxas de dispensação de LDN mais elevadas nas capitais localizadas entre as regiões centro-sul do país (Tabela 1).

Tabela 1. Taxas de dispensação de naltrexona em baixa dose (LDN) (por 1.000 habitantes), nas macrorregiões brasileiras, 2014 a 2020.

Macrorregiões	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Sul	57,71	172,53	128,74	47,39
Sudeste	99,09	151,87	132,17	20,68
Centro-Oeste	50,32	201,33	142,54	59,11
Norte	27,24	71,25	49,60	15,78
Nordeste	18,14	36,17	18,14	55,35

Fonte: Autores.

Na análise de Prais-Winsten, segundo macrorregiões, observou-se consumo de LDN crescente, destacando-se maior coeficiente de dispensação na região Centro-Oeste, seguida das regiões Sul, Sudeste, Norte e Nordeste, respectivamente (Figura 1).

Quando se estratificou por capitais, na análise de regressão generalizada de Prais-Winsten, manteve-se a tendência de maior utilização de LDN nas regiões centro-sul do Brasil, entre os anos de 2014 e 2020, mesmo com algumas capitais tendo apresentado comportamento distinto (Tabela 2).

A análise estratificada da região Norte do país revelou, para a maioria das capitais, tendências estacionárias de utilização de LDN. A capital Palmas teve significativa tendência de crescimento de dispensação, alcançando um coeficiente de 100,54. Ademais, a capital Rio Branco, apesar dos intervalos de confiança que perpassam a unidade, também exibiu p significativo, sugestivo de crescente utilização de LDN (Tabela 2).

A região Nordeste, por sua vez, composta por nove capitais, expôs tendência crescente de dispensação de LDN em cinco delas, quatro das quais (Fortaleza, João Pessoa, Maceió e Aracaju) com coeficientes claramente crescentes e a ca-

pital São Luiz com intervalos de confiança perpassando a unidade, todavia, com p significativo, demonstrando uma tendência crescente de dispensação de LDN. Nas demais capitais da região Nordeste, a dispensação de LDN permaneceu estacionária ao longo dos anos analisados. Em nenhuma capital brasileira foi observada tendência decrescente de utilização da farmacoterapia alvo do estudo (Tabela 2).

Discussão

Embora a LDN seja, no Brasil, ainda um tratamento considerado *off-label*, os resultados do presente estudo demonstraram um aumento crescente em sua dispensação em todas as macrorregiões brasileiras, com destaque para o centro-sul do país. Entre as 26 capitais e Distrito Federal analisadas, 15 revelaram coeficientes crescentes de dispensação, enquanto 12 apresentaram dispensação estacionária. Cabe ressaltar a ausência de coeficientes decrescentes de dispensação.

As diferenças macrorregionais na dispensação de LDN identificadas neste estudo podem estar relacionadas tanto à maior prevalência de condições de saúde para as quais LDN é indicada, quanto a iniquidades no diagnóstico e no acesso à novas possibilidades de tratamento, como a manipulação individualizada de LDN, nas macrorregiões do Brasil²⁵⁻²⁷. Salienta-se que a prescrição/dispensação/consumo da naltrexona em seu uso aprovado pela Anvisa, como também para o tratamento da obesidade não serão discutidos neste estudo, uma vez que estes não integram a faixa de dosagem específica de LDN.

Atendo-se exclusivamente ao uso *off-label* de LDN (até 5 mg/dia), poucos estudos têm avaliado a tendência de uso dessa farmacoterapia. Uma coorte sobre utilização de medicamentos, na Noruega, evidenciou um aumento repentino e sem precedentes da prescrição deste fármaco, após um documentário televisivo relacionado à supostos efeitos de LDN, em ampla gama de indicações não aprovadas²⁸. Quanto ao uso farmacológico, a literatura indica sua utilização no tratamento de doenças autoimunes, dor crônica, tumores malignos, doenças inflamatórias intestinais e dermatológicas, quadros estes, geralmente acompanhados de dor crônica¹⁰⁻¹⁶. No entanto, sabe-se que para uma farmacologia clínica segura e eficaz da LDN, há a necessidade de desenvolvimento de ensaios clínicos robustos que estabeleçam evidências das corretas indicações clínicas e de aspectos indispensáveis, como via de admi-

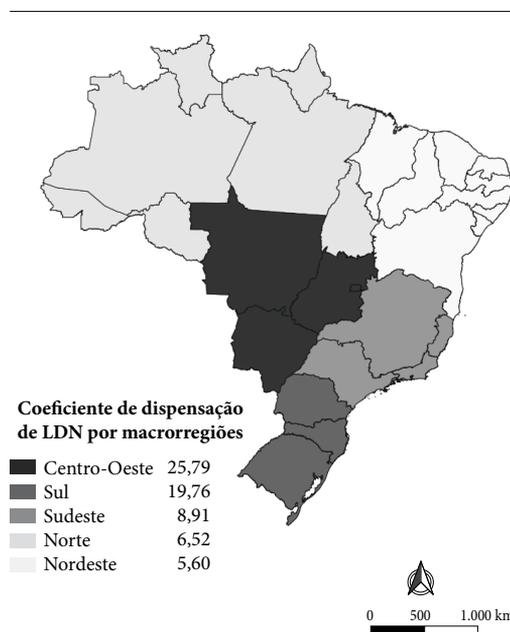


Figura 1. Coeficiente de dispensação de LDN por macrorregiões 2014-2020.

Fonte: Autores.

Tabela 2. Tendência do Coeficiente de Regressão de Prais-Winsten do uso de naltrexona em baixa dose entre as 26 capitais brasileiras e Distrito Federal, 2014 a 2020.

Capitais	Coeficiente	IC95%	p-valor	Descrição
Região Sul				
Porto Alegre	9,26	3,74;14,79	0,008	Crescente
Florianópolis	18,12	-3,06;39,31	0,079	Estacionária
Curitiba	28,58	13,84;43,32	0,004	Crescente
Região Sudeste				
São Paulo	8,86	6,73;10,99	<0,001	Crescente
Rio de Janeiro	6,66	-0,54;13,86	0,063	Estacionária
Vitória	35,63	11,54;59,71	0,013	Crescente
Belo Horizonte	13,32	5,55;21,09	0,007	Crescente
Região Centro-Oeste				
Brasília (Distrito Federal)	25,18	14,86;35,51	0,002	Crescente
Goiânia	24,67	20,69;28,66	<0,001	Crescente
Cuiabá	14,44	-19,89;48,78	0,329	Estacionária
Campo Grande	40,31	25,62;55,01	0,001	Crescente
Região Norte				
Rio Branco	1,72	0,17;3,26	0,035	Crescente
Macapá	0,75	-0,42;1,92	0,159	Estacionária
Manaus	1,65	-7,25;10,56	0,215	Estacionária
Belém	2,29	-1,99;6,56	0,227	Estacionária
Porto Velho	5,25	-3,11;13,61	0,167	Estacionária
Boa Vista	1,80	-3,72;7,32	0,441	Estacionária
Palmas	100,53	58,17;142,90	0,002	Crescente
Região Nordeste				
São Luís	4,90	0,66;9,15	0,031	Crescente
Teresina	0,79	-4,27;5,84	0,706	Estacionária
Fortaleza	6,01	1,96;10,05	0,012	Crescente
Natal	1,29	-3,20;5,78	0,495	Estacionária
João Pessoa	11,56	3,62;19,51	0,016	Crescente
Recife	3,70	-2,64;10,04	0,194	Estacionária
Maceió	13,27	9,69;16,84	>0,001	Crescente
Aracaju	6,52	4,27;8,77	0,001	Crescente
Salvador	3,96	-3,69;11,60	0,241	Estacionária

Fonte: Autores.

nistração e posologia, o que torna esse processo difícil e dispendioso¹⁷. Assim, revisões atuais têm apontado a utilização da farmacoterapia de LDN em pacientes com fibromialgia, doenças inflamatórias intestinais e síndromes relacionadas à dor, ainda que com evidências de eficácia e perfil de segurança limitados^{13,17}.

Nesse sentido, recente revisão sistemática, incluindo estudos de desenho transversal, identificou a ocorrência da dor crônica nas macrorregiões do Brasil, revelando prevalências mais altas nas regiões Centro-Oeste (56,25%), Sul (46,70%) e Sudeste (42,2%)²⁹. Estes dados vêm ao encontro dos resultados do presente estudo que demonstram as maiores tendências de dispensa-

ção de LDN nestas mesmas macrorregiões, com coeficientes de 25,79 (Centro-Oeste), 19,76 (Sul) e 8,91 (Sudeste).

Entre as condições mais estudadas na prescrição de LDN, estão as doenças neuroinflamatórias como a fibromialgia, esclerose múltipla e doença de Crohn¹⁴. Em relação à fibromialgia, evidências apontam a LDN como uma estratégia eficaz^{30,31}, tendo um estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo, mostrando que pacientes fibromiálgicos tratados com LDN (4,5 mg/dia) apresentaram melhora na dor e no humor, sem alteração da fadiga e da qualidade do sono³¹. No entanto, de acordo com a Sociedade Brasileira de Estudos para a Dor, trata-se de uma condição de

difícil diagnóstico, o que limita a obtenção de dados acurados sobre a sua magnitude no Brasil³². Na literatura disponível, não foram identificados estudos de abrangência nacional investigando a prevalência de fibromialgia, e os existentes foram realizados em municípios e regiões específicas. Contudo, um estudo que utilizou dados secundários provenientes de uma pesquisa maior sobre prevalência de dor crônica no Brasil, revelou, entre os anos de 2015 e 2016, prevalência de 2% de fibromialgia na população brasileira, sem demonstrar dados estratificados por macrorregiões³³. Assim, o que se sabe até o momento é que a fibromialgia afeta populações em todas as idades, grupos étnicos e culturais, e que sua fisiopatologia não está completamente elucidada, dificultando hipotetizar uma possível correlação entre o aumento de LDN e essa condição crônica no Brasil.

Ainda nesse sentido, a LDN é uma proposta farmacológica emergente também na esclerose múltipla considerando a imunomodulação do eixo OGF-OGFr. Esta é uma condição crônica com maior ocorrência em indivíduos situados geograficamente em áreas mais distantes da linha do equador, correspondendo, no caso do Brasil, às regiões situadas mais ao sul do país. Desta forma é plausível inferir que nessas regiões, essa condição seja mais prevalente, possivelmente conduzindo a um aumento na prescrição de LDN em comparação às regiões Nordeste e Norte, essa última cortada pela linha do equador no ponto em que se localiza Macapá, capital do estado do Amapá. Corroborando, estudo envolvendo essa condição crônica, aponta taxas de ocorrência de 18, 15 e 27 por 100 mil habitantes em cidades das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, respectivamente³⁴.

Quanto à epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais e dermatológicas atribuídas à farmacoterapia com LDN^{12,16,35-37}, revisões sistemáticas da literatura indicam que a incidência de doença de Crohn e colite ulcerativa tem aumentado significativamente no Brasil nas últimas duas décadas^{35,36}, contudo a literatura disponível é ainda limitada e não foram encontrados dados sobre a distribuição da ocorrência nas macrorregiões do país. No que tange a literatura referente à dermatologia, esta também é limitada, contudo, um levantamento geográfico, que utilizou inquérito telefônico para estimar a prevalência da psoríase no país, expressou maiores prevalências nas regiões Sul e Sudeste, associada à ascendência européia característica da colonização dessas regiões³⁸.

Todavia, maiores prevalências de condições crônicas de saúde relacionadas à farmacoterapia, bem como de dispensação de LDN nas regiões centro-sul do país também poderiam ser explicadas por meio de indicadores socioeconômicos e de acesso à diagnóstico e tratamento. Contemplado por uma área territorial estimada em mais de 8,5 milhões de quilômetros quadrados e subdividido em cinco macrorregiões agrupadas por características comuns entre si, o Brasil possui desigualdades regionais evidenciadas pelo índice de desenvolvimento humano (IDH), que reúne três principais indicadores: educação, saúde e renda. Dados do último recenseamento demográfico elencam as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul, com IDHs de, nessa ordem, 0,766, 0,757 e 0,754, como as mais favorecidas, em contraste às regiões Norte e Nordeste onde os IDHs são de 0,667 e 0,663 respectivamente³⁹. Ainda que o último dado desse indicador seja respectivo ao ano de 2010, não há expectativas de que essas desigualdades tenham se modificado, o que pode, em aspectos econômicos e sociais, contextualizar os achados do estudo.

Além do IDH, outro indicador que poderia, de certa forma, explicar as diferenças das tendências de consumo das regiões Norte e Nordeste, em relação às centro-sul, é a demografia médica. Dados da última pesquisa demográfica médica indicam no Norte e Nordeste uma acentuada desproporção de médicos em relação às outras regiões da federação²⁵, sendo plausível pensar que um menor número de prescritores habilitados, acarrete um menor número de prescrições. Cabe ressaltar, que este estudo descreve um comportamento de prescrição/dispensação/consumo de LDN, não sendo um estudo de associação com os indicadores citados, contudo, a hipótese da correlação entre eles não pode ser descartada.

Além disso, em se tratando, a LDN, de uma preparação individualizada e exclusivamente magistral, há também que se considerar o número de estabelecimentos magistrais e sua distribuição nas regiões brasileiras. Até o final de 2020, o comércio varejista com manipulação de fórmulas totalizava 82,7% dos estabelecimentos situados nas regiões centro-sul, em contraste a 17,3% nas regiões Norte e Nordeste^{26,27}. Ainda que não seja possível afirmar que todos os estabelecimentos possuam autorização para aviar a naltrexona, a distribuição geográfica brasileira de farmácias magistrais traz à luz a inquietação de que um maior número de estabelecimentos aptos à manipulação de LDN, possa evidenciar uma maior demanda da população em busca do serviço.

Cabe salientar, que o desenvolvimento de fármacos compreende uma série de avaliações que garantam que o mesmo seja seguro e eficaz para a finalidade para o qual foi aprovado, a prática *off-label* não garante que o fármaco manterá esses aspectos. Ainda, outra reflexão relaciona-se à escassez de dados de acompanhamento do uso *off-label* de medicamentos por longos períodos. A literatura imputa, nesse uso, contribuição à eventos adversos evitáveis⁴⁰ e potencial inexistência de ganho terapêutico em comparação ao uso licenciado⁴¹. Nesse sentido, o uso emergente de dosagens ainda carentes de evidências científicas, de LDN, gera preocupações, especialmente pela sua ação no sistema nervoso central, sinalizando, além de cautela na sua indicação, a necessidade do desenvolvimento de diretrizes norteadoras de práticas de prescrição que assegurem a segurança do paciente, em consonância ao uso racional de medicamentos.

Por outro lado, o uso de medicamentos é considerado racional quando este atende às necessidades individuais do paciente, em período de tempo adequado e com menor custo agregado⁴². Assim, a prescrição *off-label* de LDN pode representar uma opção para indivíduos não responsivos aos fármacos convencionais, na presença de condições graves ou com risco de morte, e em doenças raras, que não tenham tratamentos regulamentados. Contudo, apesar da possibilidade de mais benefícios do que riscos^{11,13,41}, a carência de evidências científicas relacionadas ao tema sustenta a necessidade de estudos que avaliem esse tipo de prescrição e consumo de medicamentos, com diretrizes bem definidas.

Embora o sistema do SNGPC não contemple os motivos da prescrição de LDN e o desenho ecológico do estudo não permita a inferência de associações, a utilização da naltrexona em baixas doses aponta para uma preocupação de saúde pública que perpassa pelo uso racional de medicamentos, uma vez que não se dispõe de dados de efeitos em longo prazo do consumo de LDN. Dessa forma, estudos com coletas de dados primários avaliando os possíveis efeitos do uso dessa dosagem específica de naltrexona são necessários para a elucidação da indicação e determinantes do uso deste fármaco em baixas doses.

O presente estudo tem como ponto positivo a cobertura nacional, baseada em um sistema pu-

blicizado, com um banco de dados centralizado, amplo, constantemente atualizado e ainda pouco explorado, que abarca todas as regiões brasileiras e possibilita a abordagem de um assunto de grande importância e preocupação, no que tange ao uso *off-label* de medicamentos com ação no sistema nervoso central. Além disso, devido a impossibilidade da utilização do cálculo da dose diária definida (DDD), universalmente aceita em estudos de utilização de medicamentos – qualquer cálculo significaria uma dosagem distinta a 50 mg – pode-se destacar como ponto forte deste estudo, a construção manual de estratégias exitosas adotadas na coleta dos dados *off-label* para comportar a robustez dos dados de naltrexona em baixas doses que poderão subsidiar novos estudos com dados do SNGPC.

Com relação às limitações do estudo, relata-se que os dados referentes à naltrexona manipulada, obtidos via painel de dados públicos manipulados do SNGPC, equivalem ao medicamento dispensado, gerando uma *proxy* para o consumo, porém não é imperativo que o medicamento tenha sido, de fato, consumido. Além disso, a inoperabilidade de exportação dos dados pela fonte de dados consultada impossibilitou a coleta para o Brasil em sua totalidade devido ao grande volume de informações. No entanto, essa dificuldade foi minimizada ao analisarmos os dados por macrorregiões e em extratos por capitais, conferindo uma visão de todo o território brasileiro. Assim, no sentido de estimular futuros estudos farmacoepidemiológicos utilizando sistemas de informação em saúde como o Painel Gerencial de Dados Públicos de Medicamentos ou subsequentes, é fundamental um detalhamento maior e com dados exportáveis para softwares estatísticos.

Em conclusão destaca-se que este é o primeiro estudo com dados de dispensação de LDN provindos de farmácias magistrais do país. Os achados fornecem a apresentação de dados inovadores e importantes para a saúde pública, com uma melhor visualização da extensão da prescrição de LDN na população brasileira, e revelam a tendência crescente dessa abordagem terapêutica em todas as macrorregiões. Espera-se que os resultados subsidiem o planejamento de estratégias voltadas ao uso de LDN para condições específicas e contribuam para o seu uso de forma racional.

Colaboradores

MG Schmidt, ILS Torres e VMV Paniz participaram da elaboração da proposta, concepção do estudo, análise dos dados e elaboração das versões preliminares do manuscrito. DN Stahnke contribuiu com a coleta de dados e revisão das análises estatísticas. MG Schmidt, ILS Torres e VMV Paniz revisaram criticamente o texto, aprovaram a versão final e se apresentam como responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Agradecimentos e financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- Gutstein HB A. Opioid Analgesics. In: Hardman JG, Limbird LL, editors. *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10ª ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 569-619.
- Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, Thomas M. Studies of EN-1639A (Naltrexone): A New Narcotic Antagonist. *Am J Psychiatry* 1974; 131(6):646-650.
- World Health Organization (WHO). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019* [Internet]. 2019 [cited 2019 set 11]. Available from: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:4nUjL1baoBsJ:https://www.whocc.no/atc_ddd_index/+&cd=4&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br.
- Naltrexone/bupropion for obesity. *Drug Ther Bull* 2017; 55(11):126-129.
- European Medicines Agency. *Procedure Management and Committees Support Division List of nationally authorised medicinal products Active substance: naltrexone* [Internet]. 2016 [cited 2019 set 11]. Available from: www.ema.europa.eu/contact.
- Grilo CM, Lydecker JA, Morgan PT, Gueorguieva R. Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Clin Ther* 2021; 43:112-122.e1.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Naltrexona. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União* [Internet]. 2015 [acessado 2019 set 11]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d3042d804a-a6f0c3a1c5b7218f91a449/LISTA+CONFORMIDA>.
- Bihari B. Low-dose Naltrexone for Normalizing Immune System Function Conversations. *Alt Therap* 2013; 19(2):56-65.
- Li Z, You Y, Griffin N, Feng J, Shan F. Low-dose naltrexone (LDN): A promising treatment in immune-related diseases and cancer therapy. *Int Immunopharmacol* 2018; 61:178-184.
- Segal D, Macdonald JK, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD010410.
- Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol* 2014; 33(4):451-459.
- Lie MRKL, van der Giessen J, Fuhler GM, Lima A, Peppelenbosch MP, van der Ent C, van der Woude CJ. Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J Transl Med* 2018; 16(1):55.
- Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. The Safety and Efficacy of Low-Dose Naltrexone in the Management of Chronic Pain and Inflammation in Multiple Sclerosis, Fibromyalgia, Crohn's Disease, and Other Chronic Pain Disorders. *Pharmacotherapy* 2018; 38(3):382-389.
- Kim PS, Fishman MA. Low-Dose Naltrexone for Chronic Pain: Update and Systemic Review. *Curr Pain Headache Rep* 2020; 24(10):64.
- Albers LN, Arbiser JL, Feldman RJ. Treatment of Hailey-Hailey disease with low-dose naltrexone. *JAMA Dermatol* 2017; 153:1018-1020.
- Ba JJ, Lio P. Low Dose Naltrexone in Dermatology. *J Drugs Dermatol* 2019; 18(3):235-238.

17. Toljan K, Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN)—Review of Therapeutic Utilization. *Med Sci (Basel)* 2018; 6(4):82.
18. Gozzani J. Opióides e Antagonistas. *Rev Bras Anestesiologia* 1994; 65-73.
19. Pierzchała-Koziec K, Dziedzicka-Wasylewska M, Oeltgen P, Zubel-Łojek J, Latacz A, Ocloń E. The effect of CRH, dexamethasone and naltrexone on the mu, delta and kappa opioid receptor agonist binding in lamb hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Folia Biologica (Poland)* 2015; 63:187-193.
20. Agarwal D, Toljan K, Qureshi H, Vrooman B. Therapeutic value of naltrexone as a glial modulator. *GLIA* 2017; 65(51):E103-E578.
21. Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. *Med Hypotheses* 2009; 72:333-337.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ministério da Saúde (MS). *Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos* [Internet]. 2020 [acessado 2020 ago 17]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
23. 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>
24. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol Serv Saude* 2015; 24:565-576.
25. Conselho Federal de Medicina (CFM). Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP. *Demografia no Brasil Médica* [Internet]. 2020 [acessado 2021 set 19]. Disponível em: www.portal-medico.org.br.
26. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG). *Anfarmag_PANORAMA_SETORIAL_2020* [Internet]. [acessado 2021 set 19]. Disponível em: www.anfarmag.org.br.
27. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG). *Dados Socioeconômicos das Farmácias de Manipulação* [Internet]. [acessado 2021 set 19]. Disponível em: www.anfarmag.org.br.
28. Raknes G, Småbrekke L. A sudden and unprecedented increase in low dose naltrexone (LDN) prescribing in Norway. Patient and prescriber characteristics, and dispense patterns. A drug utilization cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26:136-142.
29. Aguiar DP, Souza CPQ, Barbosa WJM, Santos-Júnior FFU, Oliveira AS. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. *Braz J Pain* 2021; 4(3):257-267.
30. Colomer-Carbonell A, Sanabria-Mazo JP, Hernández-Negrín H, Borràs X, Suso-Ribera C, García-Palacios A, Muchart J, Munuera J, D'Amico F, Maes M, Younger JW, Feliu-Soler A, Rozadilla-Sacanell A, Luciano JV. Study protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial examining the add-on efficacy, cost-utility and neurobiological effects of low-dose naltrexone (LDN) in patients with fibromyalgia (INNOVA study). *BMJ Open* 2022; 12(1):e055351.
31. Younger J, Noor N, McCue R, MacKey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: Findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum* 2013; 65:529-538.
32. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED). *Publicação da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor-Ano XVI-3º* [Internet]. 2016; 59 [acessado 2021 set 19]. Disponível em: www.sbed.org.br.
33. Souza JB, Perissinotti DMN. The prevalence of fibromyalgia in Brazil – a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. *Braz J Pain* 2018; 1(4):345-348.
34. Finkelsztejn A, Lopes JS, Noal J, Finkelsztejn JM. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72:104-106.
35. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, Iade B, Bosques-Padilla F, Teixeira FV, Juliao-Banos F, Simian D, Ghosh S, Panaccione R, Ng SC, Kaplan GG. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:304-312.
36. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, Leong RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2019; 25(47):6866-6875.
37. Beltran Monasterio EP. Low-dose Naltrexone: An Alternative Treatment for Erythrodermic Psoriasis. *Cureus* 2019; 11(1):e3943.
38. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *Int J Dermatol* 2017; 56(8):e167-e168.
39. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). *Índice de Desenvolvimento Humano 2021* [Internet]. 2021 [acessado 2022 fev 11]. Disponível em: <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0.html>.
40. Egale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblin R. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016; 176(1):55-63.
41. 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.
42. Holloway K. *The World Medicines Situation 2011: Rational Use of Medicines*. 3ª ed. Geneva: WHO: 2011.

Artigo apresentado em 29/03/2022

Aprovado em 16/06/2022

Versão final apresentada em 18/06/2022

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva

