

USO DE BAIXAS DOSES DE NALTREONA EM FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO

Tania Maria Hendges de Paula e Andressa Souza (orientadora)
Universidade La Salle-Canoas RS

RESUMO

O estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura a fim de avaliar a eficácia do uso de baixas doses de naltrexona no tratamento da fibromialgia. Foi realizada uma revisão bibliográfica e qualitativa em artigos científicos, dos últimos 10 anos. A literatura mostrou-se escassa para esse tipo de intervenção farmacológica, embora estes poucos estudos demonstrem que a naltrexona se apresenta como uma alternativa em protocolos terapêuticos adicionais ao tratamento.

Palavras-chave: *Dor, Fibromialgia, Naltrexona.*

Área Temática: Ciências Médicas da Saúde

1 INTRODUÇÃO

A Fibromialgia é uma síndrome de dor crônica cuja fisiopatologia parece envolver alteração nos sistemas corticais responsáveis pelo processamento da dor. Atualmente o tratamento para fibromialgia tornou-se um grande desafio visto que os medicamentos disponíveis apresentam efeitos adversos que limitam a adesão aos mesmos. O uso de baixas doses de naltrexona nesta condição apresentou efeitos analgésicos, o que parece ser interessante de acordo com o perfil farmacodinâmico deste medicamento, onde o mecanismo de ação *up regulation* de receptores opióides contribuirá para o aumento de opióides endógenos. O objetivo deste artigo de revisão foi avaliar a eficácia do uso de baixas doses de naltrexona no tratamento da fibromialgia baseada em evidências de estudos recentes.

2 REVISÃO

A dor crônica é um processo mal adaptativo que se manifesta como disfunção do sistema nervoso. Embora sejam conhecidos os mecanismos fisiopatogênicos múltiplos que desencadeiam e sustentam este processo, ainda não está claro o real impacto das estratégias terapêuticas nos mecanismos de neuroplasticidade na neuromatriz da dor. Dentre as condições de dor crônica de difícil tratamento encontra-se a fibromialgia, caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, acompanhada de fadiga, alterações de sono e de humor (Wolfe, 2016).

A fibromialgia cursa com profundo impacto sobre as atividades e produtividade na vida diária do indivíduo. Mais de um terço dos pacientes são forçados a reduzir a jornada de trabalho ou o nível de trabalho fisicamente exigente, envolvendo custos adicionais à sociedade em geral. Nos EUA, por exemplo, 15% da população com fibromialgia está aposentada por invalidez (Russell, 2011).



Uma opção terapêutica ainda em estudo para o tratamento da fibromialgia é o uso de baixas doses de naltrexona. O antagonista dos receptores opioides, naltrexona é utilizado no tratamento de dependência à opioides e ao álcool. Sua estrutura e mecanismo de ação são semelhantes aos do antagonista opioide, naloxona. No entanto, naltrexona apresenta maior biodisponibilidade por via oral e maior tempo de meia-vida (Younger et al., 2013).

Naltrexona atua bloqueando receptores opioides μ levando ao aumento compensatório na produção de opioides endógenos que ativam receptores opioides κ . A ativação de receptores κ induz efeito anti-inflamatório, diminuindo os níveis de IL-6 e migração de neutrófilos (Dan Segal et al., 2013).

Outro mecanismo potencial para os efeitos do uso de baixas doses de naltrexona, ocorre por meio do antagonismo em receptores não opioides, como o *Toll like Receptor 4* (TLR4) (Brown e Panksepp, 2008), encontrados em macrófagos. O bloqueio de TLR4 inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, substância P, óxido nítrico, aminoácidos excitatórios e TNF conduzindo à regulação negativa da expressão do receptor de quimiocina e da molécula de adesão (Jarred et al., 2014).

3 METODOLOGIA

O referido estudo caracteriza-se por ser descritivo de revisão bibliográfica e qualitativa da literatura internacional referente à fibromialgia e baixas doses de naltrexona. Pesquisou-se nas bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE, COCHRANE, com o intuito de obter as mais atualizadas evidências científicas.

Neste sentido, a estratégia de busca foi desenvolvida para que houvesse a inclusão dos artigos publicados nos últimos 10 anos (2008 a 2018), os quais estão disponíveis integralmente nas bases consultadas.

Os descritores escolhidos e utilizados nas bibliotecas virtuais foram determinados com base nos Descritores em Ciências da saúde (DeCS), sendo localizados 16 artigos que contemplavam os dados descritos. Após leitura sistemática dos mesmos, selecionamos cinco artigos com base na qualidade, relevância e grau de atenção recebido previamente. Os dados coletados dos artigos selecionados foram organizados em um quadro com as seguintes informações: autores e ano do estudo, título, intervenções e conclusões, conforme quadro abaixo.

Autores/ Ano	Título	Objetivos	Tipo de estudo	Principais resultados e conclusões
Parkitny,Luke; Younger, Jarred 2017	Citosinas Pró Inflamatórias reduzidas, após oito semanas de baixa dose de naltrexona para fibromialgia	Testar os efeitos imunológicos de oito semanas de administração oral de baixa dose de naltrexona (LDN)	Ensaio clínico	Os achados deste estudo piloto sugerem que o tratamento com LDN na fibromialgia está associado à redução de várias citosinas e sintomas pró-



				inflamatórios importantes.
Jarred Younger, PhD, Sean Mackey, MD 2014	Os sintomas da Fibromialgia são reduzidos pela baixa dose de naltrexona	Testar a eficácia da baixa dose de naltrexona no tratamento dos sintomas da fibromialgia.	Ensaio clínico	A baixa dose de naltrexona pode ser eficaz, altamente tolerável e tratamento barato para fibromialgia.
Seethalakshmi Ramanathan, M.D, Jaak Panksepp, PhD, Brian Johnson, MD 2012	A fibromialgia é um distúrbio do déficit endócrino / endorfina? A baixa dose de naltrexona é uma nova opção de tratamento?	Discutir o curso de tratamento de um indivíduo com fibromialgia (com VHS normal).	Estudo de Caso	O tratamento com LDN diminuiu significativamente sua dor e melhorou sua qualidade de vida.
Guttorm Raknes, Lars Småbrekke 2016	Baixa dose de naltrexona e consumo de opióides	Examinar as mudanças no consumo de opióides após iniciar o tratamento com LDN.	Estudo de Coorte	Os efeitos terapêuticos do LDN que contribuem para reduzir o consumo de opióides não podem ser descartados.
Jarred Younger, Noorulain Noor, Rebecca McCue, and Sean Mackey 2012	Naltrexona de baixa dose para o tratamento da fibromialgia	Determinar se doses baixas (4,5 mg/dia) de naltrexona reduzem a gravidade da fibromialgia em comparação com os efeitos do placebo.	Ensaio Clínico	A evidência preliminar mostra que a baixa dose de naltrexona tem um impacto específico e clinicamente benéfico na dor da fibromialgia. A medicação é amplamente disponível, barata, segura e bem tolerada.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na análise dos artigos atinentes ao referido tema, concluímos que dos cinco estudos avaliados, três foram de ensaio clínico, um de estudo de caso e um estudo de corte.

No que se refere ao período de publicação, observamos que dois foram do ano de 2012 e um correspondia aos anos de 2014, 2016 e 2017, respectivamente.

Neste contexto, ressaltamos que fibromialgia (FM) é uma condição de múltiplos sintomas com uma prevalência mundial de cerca de 3%. Os indivíduos afetados são predominantemente femininos e apresentam dor musculoesquelética generalizada e uma série de sintomas concomitantes, como problemas cognitivos, fadiga, sono prejudicado, desconforto gastrointestinal e desregulação do humor. A fisiopatologia da FM pode envolver sensibilização do sistema nervoso central, que se manifesta como uma mudança pró-analgésica nas respostas aos estímulos (Parkitny et al., 2017).

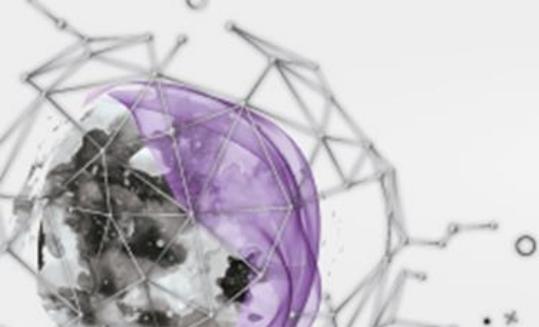
Desta forma, se faz necessário aprofundarmos o conhecimento de que as mudanças funcionais e estruturais substanciais, ou plasticidade, no sistema nervoso central (SNC) estão associadas a muitas síndromes de dor crônica. Um grupo de regiões cerebrais corticais e subcorticais, muitas vezes referidas como “matriz da dor”, frequentemente apresentam anormalidades nos estudos de imagem funcional em pessoas com dor crônica, mesmo com diferentes localizações e etiologias da dor. Algumas dessas alterações do SNC retornam a um estado normal com resolução da dor (Henry et al., 2011).

Podemos, ainda, relatar que o quadro de fibromialgia possui relação com anormalidades neuropeptídicas, onde estariam envolvidos a Substância P, a serotonina e os opioides endógenos, e que baixas doses de naltrexona proporcionariam uma redução significativa de 30% nos sintomas, particularmente dor, fadiga e estresse (Ramanathan et al., 2012).

Explorando este mecanismo de ação da naltrexona, estudos sugerem que o LDN pode atuar como um novo sistema nervoso anti-inflamatório e imunomodulador. Além disso, através da modulação da sensibilidade à dor, o LDN também pode servir como analgésico, além desses efeitos anti-inflamatórios. O resultado desses mecanismos é que o LDN é proposto para reduzir a gravidade dos sintomas em uma ampla condição de sensibilização dolorosa inflamatória (Patten et al., 2018).

Diante dos fatos expostos, é notório relatar que são necessários mais estudos para determinar a eficácia da baixa dose de naltrexona devido à evidência insuficiente que sustenta seu uso nesse estado de doença. Entretanto, ressaltamos que o tratamento com LDN na fibromialgia está associado à redução de várias citocinas e sintomas pró-inflamatórios importantes (Patten et al., 2018).

Sendo assim, ratificamos que o papel potencial do LDN como medicação anti-inflamatória atípica deve ser explorado ainda mais e espera-se que este conhecimento leve a tratamentos mais eficazes ou até mesmo a realização de novas medidas preventivas.



REFERÊNCIAS

DAN SEGAL, A., John, K., Nilesh, C. **Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease.** *Funct. Bowel Disord.* 2013; 28, 23–34.

JARRED, Y., Luke, P., David, M., 2014. **The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel antiinflammatory treatment for chronic pain.** *Clin. Rheumatol.* 33 (4):451–459.

RUSSELL, I.J. and K.G. Raphael, **Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability.** *CNS Spectr*, 2008. 13(3 Suppl 5): 6-11.

RUSSELL, I.J., **Future perspectives in generalised musculoskeletal pain syndromes.** *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011. 25(2): 321-31.

WOLFE F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, Mease PJ, Russel AS, Russel IJ, Walitt B. 2016 revisions to the 2010/2011 **Fibromyalgia Diagnostic Criteria.** *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329.

YOUNGER, J., Noor, N., McCue, R., & MacKey, S. (2013). **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 and Rheumatism*, 65(2):529–538.

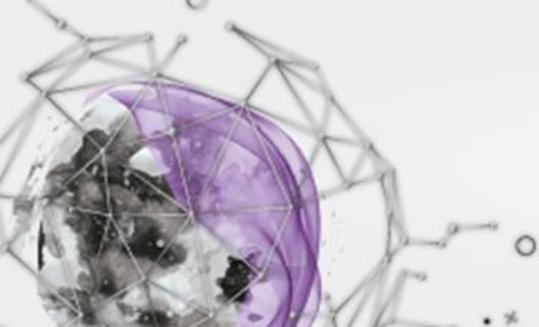
HENRY DE, Chiodo AE, Yang W. **Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review.** *PM R.* 2011 Dec;3(12):1116-25. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.05.018. Review. PubMed PMID: 22192321.

PARKITNY L, Younger J. **Reduced Pro-Inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia.** *Biomedicines.* 2017 Apr 18;5(2). pii: E16. doi: 10.3390/biomedicines5020016. PubMed PMID: 28536359; PubMed Central PMCID: PMC5489802.

RAMANATHAN S, Panksepp J, Johnson B. **Is fibromyalgia an endocrine/endorphin deficit disorder? Is low dose naltrexone a new treatment option?** *Psychosomatics.* 2012 Nov-Dec;53(6):591-4. doi: 10.1016/j.psym.2011.11.006. Epub 2012 Apr 4. PubMed PMID: 22480625.

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 Mar;38(3):382-389. doi: 10.1002/phar.2086. Epub 2018 Feb 23. Review. PubMed PMID: 29377216.

RAKNES G, Småbrekke L. **A sudden and unprecedented increase in low dose naltrexone (LDN) prescribing in Norway. Patient and prescriber characteristics,**



SEFIC2018
UNILASALLE

CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA A
REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES

22 A 27
DE OUTUBRO

and dispense patterns. A drug utilization cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Feb;26(2):136-142. doi: 10.1002/pds.4110. Epub 2016 Sep 26. PubMed PMID: 27670755; PubMed Central PMCID: PMC5298009.