

## **BAIXAS DOSES DE NALTREXONA E EXERCÍCIO FÍSICO NA MODULAÇÃO DA DOR EM FIBROMIALGIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Rafael Augusto Paes Lima Rocha e Andressa Souza (orientadora)  
Universidade La Salle, Canoas-RS

### **RESUMO**

Este estudo busca reunir informações referentes aos efeitos proporcionados pela dor, pelas baixas doses de naltrexona e pelo exercício físico para diminuir os sintomas da fibromialgia. Foi realizada uma revisão bibliográfica e qualitativa em artigos científicos, dos últimos 10 anos. Constata-se que mais estudos abordando essa temática devem ser realizados para uma melhor elucidação deste tema.

**Palavras-chave:** *Fibromialgia, Naltrexona, Exercício Físico.*

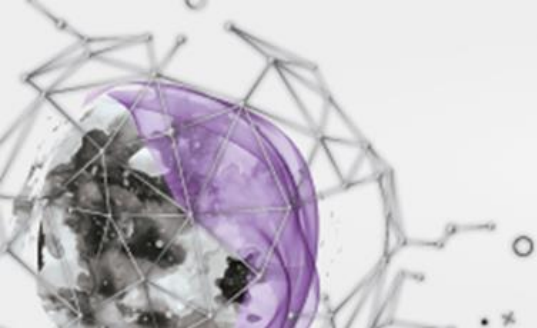
**Área Temática:** Ciências Médicas e da Saúde

### **1 INTRODUÇÃO**

A síndrome fibromiálgica se caracteriza por dor crônica generalizada, fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos, acometendo principalmente mulheres, e atingindo cerca de 2% da população mundial. As intervenções farmacológicas incluem analgésicos simples, sedativos, e relaxantes musculares, objetivando controle sintomático, assim como antidepressivos e anticonvulsivantes, tentando a dita modificação na neuromatriz da dor, que muitas vezes apresenta resultados não satisfatórios. Neste contexto, identificamos que baixas doses de naltrexona poderiam reduzir a gravidade dos sintomas na fibromialgia, e a síndrome da dor regional complexa. Neste sentido, estudos clínicos sugerem que o exercício físico diminui os sintomas de dor e melhora a função em pacientes com dor crônica, e que isto estaria associado a um componente neuropático. Desta forma, objetiva-se verificar se a atividade física promove efeitos analgésicos em modelo de fibromialgia, e se esse efeito será potencializado pela modulação do sistema opióide com baixas doses de naltrexona.

### **2 REVISÃO**

A fibromialgia é uma síndrome crônica caracterizada por dor generalizada, fadiga, despertar não aliviado e sintomas cognitivos. A miríade de sintomas afeta significativamente a qualidade de vida e resulta em deficiências físicas e psicossociais, com implicações de longo alcance para a família, o emprego e a independência. Além disso, pessoas com fibromialgia são frequentemente intolerantes à atividade física e tendem a ter um estilo de vida sedentário, o que aumenta o risco de morbidade adicional. Como resultado de extensas queixas somáticas e incapacidade, as pessoas com fibromialgia normalmente realizam um maior número de consultas médicas a cada ano e recrutam mais especialistas em seus cuidados. (Bidonde et al. 2017).



A plasticidade do sistema nervoso central (SNC) refere-se à capacidade do SNC de se reorganizar com o tempo e ocorre normalmente ao longo da vida em resposta às experiências, pensamentos e ações de uma pessoa. Os principais mecanismos incluem alterações funcionais ou alterações nas propriedades intrínsecas dos neurônios e mecanismos estruturais, que se referem a mudanças no número ou localização das sinapses entre os neurônios. Embora a plasticidade seja mais bem compreendida no contexto da aquisição de habilidades motoras e da recuperação da lesão do SNC, está ficando claro que a reorganização também ocorre em estados de dor crônica (Henry, et al., 2011).

Diante da habilidade do Sistema Nervoso Central, se faz necessário compreendermos o mecanismo da dor sob os parâmetros periférico e central, além da interação dos sistemas nociceptivos e neuromodulares e do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).

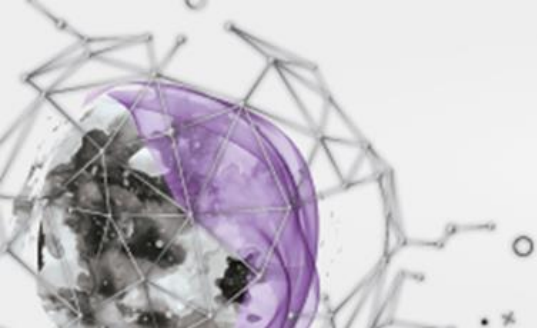
Já a naltrexona é um tipo de antagonista geral dos receptores opioides. Tem um forte efeito de bloqueio no OGFr. Pode ser usado para retirada de medicamentos e prevenção de recidiva na dose de 50 mg / dia. Atualmente, a naltrexona tem sido usada para tratar a síndrome da dor crônica e doenças autoimunes na dose de 5 mg / dia, que é comumente chamada de LDN. (Li et al. 2018).

Por fim, observamos que durante o exercício, o aumento do estresse de cisalhamento causado pelo aumento do fluxo sanguíneo e pela distorção induzida pela contração muscular dos vasos de resistência estimula a eNOS e a nNOS. Além disso, microdano às miofibrilas durante as contrações musculares libera e / ou estimula as células inflamatórias, ativando a iNOS. Os glóbulos vermelhos liberam ATP em ambientes de baixo oxigênio e pela deformação causada por contrações musculares. Assim, o ATP liga-se aos receptores purinérgicos no endotélio, levando a ativação da eNOS e conseqüentemente a produção de NO. (Galdino et al., 2015). Por esses motivos, constata-se que a prática de exercício físico pode contribuir para minimizar a fibromialgia.

### **3 METODOLOGIA**

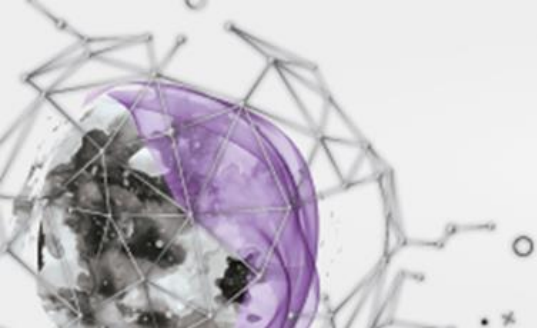
Trata-se de um estudo descritivo de revisão bibliográfica e qualitativa da literatura internacional referente a fibromialgia, a dor, a naltrexona e ao exercício físico. Visando buscar as mais atualizadas evidências científicas, pesquisou-se por artigos científicos indexado na base de dados *PubMed*. A estratégia de busca realizada foi estruturada para a inclusão dos artigos publicados nos últimos 10 anos (2008 a 2018) e disponíveis integralmente na base consultada. Para realização da revisão foram utilizados os seguintes descritores: “fibromialgia”, “dor”, “naltrexona”, e “atividade física”.

Os descritores escolhidos e utilizados nas bibliotecas virtuais foram determinados com base nos Descritores em Ciências da saúde (DeCS), sendo localizados 101 artigos que contemplavam os dados descritos. Foram encontrados 6 artigos relacionado à fibromialgia e dor; 20 artigos relacionados à fibromialgia e naltrexona; 61 artigos relacionados à fibromialgia e exercício físico e nenhum artigo relacionado à fibromialgia, dor, naltrexona e exercício físico. Inicialmente selecionou-se 87 estudos, entretanto, após leitura sistemática dos mesmos obteve-se uma seleção mais criteriosa, resultando em nove artigos. Foram excluídos os artigos que claramente não



se enquadravam no tema proposto para a revisão e os artigos repetidos. Os dados coletados dos artigos selecionados foram organizados em quadro, onde, de forma qualitativa, suas principais informações foram descritas; (autores e ano do estudo, título, delineamento e principais resultados e conclusões), conforme quadro abaixo.

<b>Autores/ Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Principais resultados e conclusões</b>
Ellingson et al.,2012	Physical Activity, Sustained Sedentary Behavior, and Pain Modulation in Women With Fibromyalgia	O objetivo deste estudo foi estender nosso trabalho manipulando a modulação da dor e determinando as relações tanto com a atividade física quanto com o comportamento sedentário sustentado	Estudo Caso- Controle	Estes resultados sugerem que a atividade física e os comportamentos sedentários estão relacionados à regulação do sistema nervoso central da dor na Fibromialgia
Cote et al., 2018	The Use and Utility of Low-dose Naltrexone Capsules for Patients with Fibromyalgia.	Verificar as doses necessárias de naltrexona para o tratamento da fibromialgia, haja vista não existirem dados sobre a estabilidade em longo prazo das cápsulas de naltrexona em baixas doses.	Ensaio Clinico	Baseado no resultado do nosso estudo, a data de uso posterior para formulações de naltrexona de baixa dose, armazenadas à temperatura ambiente e protegidas da luz pode ser estendida para 1 ano.
Parkitny et al., 2017	Reduced Pro- Inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia	Testar os efeitos imunológicos de oito semanas de administração oral de naltrexona de baixa dose (LDN).	Ensaio Clinico	Os achados deste estudo piloto sugerem que o tratamento com LDN na fibromialgia está associado à redução de várias citocinas e sintomas pró-



				inflamatórios importantes.
Metyas et al., 2018	Low-Dose Naltrexone for the Treatment of Fibromyalgia	Determinar se doses baixas (4,5 mg / dia) de naltrexona reduzem a gravidade da fibromialgia em comparação com os efeitos inespecíficos do placebo	Ensaio Clínico.	Evidenciou-se que o tratamento com baixa dose de naltrexona pode ser um tratamento eficaz, seguro e barato para a fibromialgia e que a naltrexona é uma opção de tratamento bem tolerada e provavelmente eficaz no cenário comunitário.
Sanz-Baños et al., 2017	Do woman with fibromyalgia adhere to walking for exercise programs to improve their healthy? Systematic review and meta-analysis	Examinar a adesão às intervenções que incluem a caminhada para a fibromialgia	Ensaio Clínico	As taxas de adesão (frequência às sessões) aos programas com caminhada foram altas.
Ericsson et al., 2016.	Resistance exercise improves physical fatigue in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial	O objetivo deste sub estudo foi examinar os efeitos de um programa de exercícios de resistência progressivos em múltiplas dimensões de fadiga em mulheres com FM, e investigar os mecanismos envolvidos na fadiga	Ensaio clínico	O exercício de resistência progressiva melhorou a fadiga física em mulheres com FM quando comparado a um grupo de controle ativo.





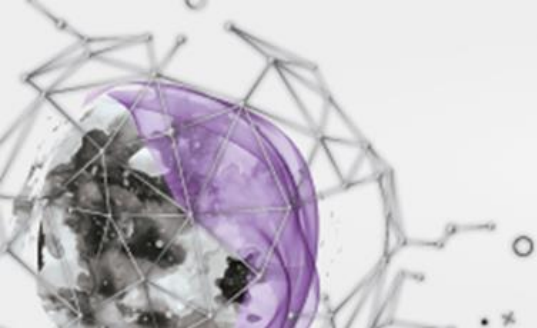
Palstam et al., 2016	Decrease of fear avoidance beliefs following person-centered progressive resistance exercise contributes to reduced pain disability in women with fibromyalgia	Mostrar os efeitos positivos do exercício de resistência em mulheres com Fibromialgia.	Ensaio clínico	A intervenção de exercício de resistência centrada na pessoa, baseada em princípios de auto eficácia, teve um efeito positivo na deficiência recreacional, social e ocupacional.
Rain et al., 2015	Does exercise improve symptoms in fibromyalgia?	O objetivo deste estudo é verificar se a fibromialgia poderia ser tratada por intervenções farmacológicas e não farmacológicas.	Ensaio clínico	Foi concluído que o exercício físico regular provavelmente reduz a dor em pacientes com fibromialgia
López-Pousa et al., Ensaio Clínico 2015	Sense of Well-Being in Patients with Fibromyalgia: Aerobic Exercise Program in a Mature Forest—A Pilot Study	O estudo visa mostrar que a maioria dos pacientes com fibromialgia se beneficiam de diferentes formas de exercício físico.	Ensaio clínico	Os autores confirmaram que um programa de exercícios aeróbicos que consiste em caminhar por uma floresta madura pode fornecer a percepção subjetiva de ter menos dias de dor e insônia e mais dias de bem-estar, em pacientes com fibromialgia.

Fonte: Autoria própria, 2018.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar os tipos de publicações selecionadas para o referido trabalho, verificou-se que dos nove artigos analisados, um dos estudos foi de Caso-Controle e os outros oito foram de Ensaio Clínico.

Quanto ao período de publicação, constatou-se que dos trabalhos selecionados, um correspondia ao ano de 2012, dois correspondiam ao ano de 2015, 2016, 2017 e 2018, respectivamente. A análise dos dados possibilitou a classificação das publicações em três categorias temáticas. A primeira categoria refere-se à fibromialgia associada à dor, já a segunda refere-se à fibromialgia associada à baixa dose de neltrexona e a terceira refere-se à fibromialgia associada ao exercício físico.



No que tange a primeira categoria, salientamos que a dor é um processo complexo, nem sempre proporcional ao dano. Para a compreensão da dor se faz necessário enfatizar os mecanismos neurais centrais, o que culminou com a aceitação por parte das ciências médicas e biológicas de que o cérebro é um sistema ativo que filtra, seleciona e modula aferências nociceptivas. O cérebro possui uma rede neural - a neuromatriz do corpo – onde o processo doloroso ativa muitas áreas cerebrais (Melzack, et al., 1999).

Desta forma, podemos dizer que a dor possui uma ampla dependência de redes neurais cerebrais e deve ser vista como um processo de percepção relacionado à consciência, influenciado por emoções, memórias, doenças, fatores cognitivos e genéticos (Stefani, et al., 2012).

Já a segunda categoria, corresponde aos três estudos do trabalho que o compõem, onde se identificou que baixas doses de naltrexona poderiam reduzir a gravidade dos sintomas na fibromialgia, esclerose múltipla e síndrome da dor regional complexa (Younger, et al., 2014). A naltrexona possui estrutura e funcionamento semelhante ao antagonista opióide naloxona, no entanto, apresenta maior biodisponibilidade oral e maior meia-vida.

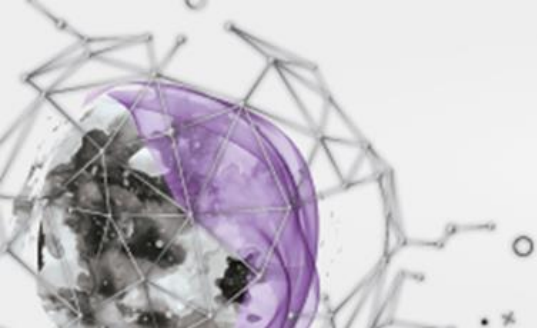
O mecanismo de ação da naltrexona ocorre pelo bloqueio de receptores opióides  $\mu$ , que leva a um aumento compensatório na produção de opióides endógenos, que podem ativar os receptores opióides  $\kappa$ . A ativação de receptores opióides  $\kappa$  tem efeito anti-inflamatório diminuindo os níveis de IL-6 e migração de neutrófilos. (Segal et al. 2014). Em baixas doses, a naltrexona também atua sobre os receptores não opióides, como o receptor *Toll like 4* (TLR4), que são encontrados na micróglia, que constitui cerca de 70% do sistema nervoso central (Brown et al., 2009). O bloqueio de TLR4 inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, substância P, óxido nítrico, aminoácidos excitatórios e TNF e pode conduzir à regulação negativa da expressão do receptor de quimiocina e da molécula de adesão (Younger et al., 2014).

Utilizada em baixas doses, a naltrexona exhibe propriedades paradoxais, como analgesia e efeitos anti-inflamatórios, que não foram relatadas em dosagens maiores. Em doses orais de 50-100 mg, pode reverter dependência a opióides e tratar o alcoolismo. Contudo, a dose ultra baixa de naltrexona (<1  $\mu$ g) aumenta os efeitos dos agonistas opióides (Wang et al., 2008).

Por fim, na terceira categoria o foco das pesquisas apontou para a influência da atividade física, em que a aplicação de exercícios forçados estimula a liberação de beta-endorfina e outros peptídeos opióides endógenos que se acredita serem responsáveis pelo aumento do limiar nociceptivo (isto é, analgesia) pela ativação dos receptores opióides  $\mu$  periféricos e centrais, fatos, estes, relatados após atividades físicas curtas ou duradouras (Shokraviyan et al., 2014).

Nos artigos que fizeram parte deste estudo, não foi possível identificar um estudo específico sobre uma correlação simultânea da fibromialgia com a dor, com baixas doses de naltrexona e com exercício físico.

Conforme as literaturas analisadas nos últimos 10 anos, o presente estudo pretendeu buscar um levantamento das publicações existentes sobre o fenômeno a ser estudado, o qual gerou informações importantes sobre fibromialgia, dor, naltrexona e exercício físico. Desta feita, ainda não foi possível definir a origem da patologia



fibromialgia. Entretanto, buscaram-se alternativas para minimizar a dor e demais sintomas advindos desta doença.

Pode-se concluir, neste trabalho, que os aspectos relacionados à fibromialgia precisam ser ampliados com novas pesquisas científicas.

## REFERÊNCIAS

BIDONDE J, Busch AJ, van der Spuy I, Tupper S, Kim SY, Boden C. **Whole body vibration exercise training for fibromyalgia.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 26;9:CD011755.

SHOKRAVIYAN M, Miladi-Gorji H, Vaezi GH. **Voluntary and forced exercises prevent the development of tolerance to analgesic effects of morphine in rats.** *Iran J Basic Med Sci.* 2014

GALDINO GS, Duarte ID, Perez AC. **Central release of nitric oxide mediates antinociception induced by aerobic exercise.** *Braz J Med Biol Res.* 2015

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 Apr;33(4):451-9.

BROWN N, Panksepp J. **Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life.** *Med Hypotheses.* 2009 Mar;72(3):333-7. doi: 10.1016/j.mehy.2008.06.048. Epub 2008 Nov 28. PubMed PMID: 19041189.

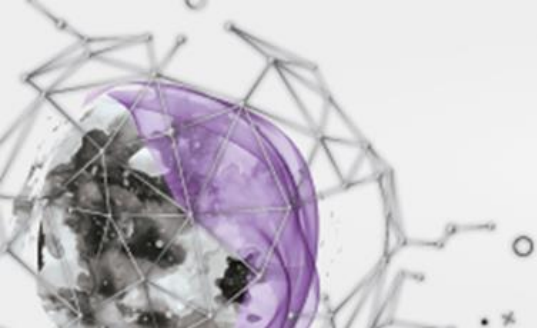
LI Z, You Y, Griffin N, Feng J, Shan F. **Low-dose naltrexone (LDN): A promising treatment in immune-related diseases and cancer therapy.** *Int Immunopharmacol.* 2018 Aug;61:178-184. doi: 10.1016/j.intimp.2018.05.020. Epub 2018 Jun 7. PubMed PMID: 29885638.

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.

STEFANI LPC., **BDNF e efeito dose-resposta da melatonina no limiar de dor em indivíduos saudáveis.** Tese (Doutorado), UFRGS, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012. 2012(131f.)

WANG HY, Frankfurt M, Burns LH. **High-affinity naloxone binding to filamin a prevents mu opioid receptor-Gs coupling underlying opioid tolerance and dependence.** *PLoS One.* 2008 Feb 6;3(2):e1554. doi: 10.1371/journal.pone.0001554. PubMed PMID: 18253501; PubMed Central PMCID: PMC2212716.

ELLINGSON LD, Shields MR, Stegner AJ, Cook DB. **Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia.** *J Pain.* 2012



Feb;13(2):195-206. doi: 10.1016/j.jpain.2011.11.001. Epub 2012 Jan 13. PubMed PMID: 22245361; PubMed Central PMCID: PMC3272134.

COTE B, Ross B, Fortner J, Rao D. **The Use and Utility of Low-dose Naltrexone Capsules for Patients with Fibromyalgia.** Int J Pharm Compd. 2018 May-Jun;22(3):252-256. PubMed PMID: 29878893.

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.

METYAS S, Chen CL, Yeter K, Solyman J, Arkfeld DG. **Low Dose Naltrexone in the Treatment of Fibromyalgia.** Curr Rheumatol Rev. 2018;14(2):177-180. doi:10.2174/1573397113666170321120329. PubMed PMID: 28325149.

SANZ-BAÑOS Y, Pastor-Mira MÁ, Lledó A, López-Roig S, Peñacoba C, Sánchez-Meca J. **Do women with fibromyalgia adhere to walking for exercise programs to improve their health? Systematic review and meta-analysis.** Disabil Rehabil. 2017 Jul 7:1-13. doi: 10.1080/09638288.2017.1347722. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28687050.

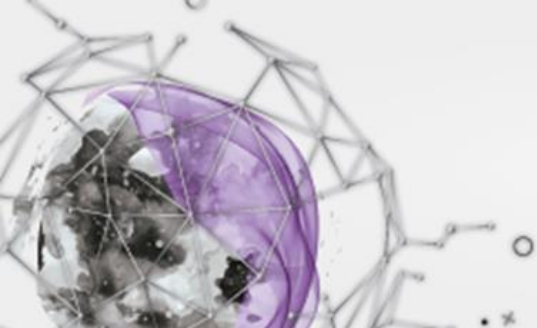
ERICSSON A, Palstam A, Larsson A, Löfgren M, Bileviciute-Ljungar I, Bjersing J, Gerdle B, Kosek E, Mannerkorpi K. **Resistance exercise improves physical fatigue in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial.** Arthritis Res Ther. 2016 Jul 30;18:176. doi: 10.1186/s13075-016-1073-3. PubMed PMID: 27473164; PubMed Central PMCID: PMC4967304.

PALSTAM A, Larsson A, Löfgren M, Ernberg M, Bjersing J, Bileviciute-Ljungar I, Gerdle B, Kosek E, Mannerkorpi K. **Decrease of fear avoidance beliefs following person-centered progressive resistance exercise contributes to reduced pain disability in women with fibromyalgia: secondary exploratory analyses from a randomized controlled trial.** Arthritis Res Ther. 2016 May 21;18(1):116. doi: 10.1186/s13075-016-1007-0. PubMed PMID: 27209068; PubMed Central PMCID: PMC4875714.

RAIN C, Seguel W, Vergara L. **Does exercise improve symptoms in fibromyalgia?** Medwave. 2015 Dec 14;15 Suppl 3:e6335. doi: 10.5867/medwave.2015.6335. English, Spanish. PubMed PMID: 26730713.

LÓPEZ-POUSA S, Bassets Pagès G, Monserrat-Vila S, de Gracia Blanco M, Hidalgo Colomé J, Garre-Olmo J. **Sense of Well-Being in Patients with Fibromyalgia: Aerobic Exercise Program in a Mature Forest-A Pilot Study.** Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:614783. doi: 10.1155/2015/614783. Epub 2015 Oct 18. PubMed PMID: 26557151; PubMed Central PMCID: PMC4628674.





**SEFIC2018**  
**UNILASALLE**

CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA A  
REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES

**22 A 27**  
DE OUTUBRO