

Naltrexona em baixa dose no manejo da dor na fibromialgia: revisão de ensaios clínicos

Low-dose naltrexone in pain management for fibromyalgia: a review of clinical trials

Ana Luisa Tudesco

Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga - FADIP
E-mail: analuisatudesco@gmail.com

Emilly Maria Soares Oliveira

Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga - FADIP
E-mail: emillymariaems2012@gmail.com

Giovanna Maia Gonçalves

Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga - FADIP
E-mail: gmaia9302@gmail.com

Paula Tuler Lopes

Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga - FADIP
E-mail: paulatulerl@gmail.com

Raissa Nunes Souza

Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga - FADIP
E-mail: raissanunes137@gmail.com

Eustáquio Luiz Paiva de Oliveira

Doutor em Neurociências – Universidade Federal Fluminense – UFF
Docente do Curso de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga - FADIP
E-mail: eustaquioipaiva@hotmail.com

Endereço: Ana Luisa Tudesco

FADIP, Rua G, 205, Bairro Paraíso, Cep: 35430-302,
Ponte Nova/MG, Brasil.

Endereço: Emilly Maria Soares Oliveira

FADIP, Rua G, 205, Bairro Paraíso, Cep: 35430-302,
Ponte Nova/MG, Brasil.

Endereço: Giovanna Maia Gonçalves

FADIP, Rua G, 205, Bairro Paraíso, Cep: 35430-302,
Ponte Nova/MG, Brasil.

Endereço: Paula Tuler Lopes

FADIP, Rua G, 205, Bairro Paraíso, Cep: 35430-302,
Ponte Nova/MG, Brasil.

Endereço: Raissa Nunes Souza

FADIP, Rua G, 205, Bairro Paraíso, Cep: 35430-302,
Ponte Nova/MG, Brasil.

Endereço: Eustáquio Luiz Paiva de Oliveira

FADIP, Rua G, 205, Bairro Paraíso, Cep: 35430-302,
Ponte Nova/MG, Brasil.

Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar Rodrigues

Artigo recebido em 01/11/2025. Última versão recebida em 02/11/2025. Aprovado em 03/11/2025.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação

RESUMO

A fibromialgia é uma condição crônica caracterizada por dor difusa e múltiplos sintomas associados, cuja fisiopatologia permanece parcialmente elucidada. Diante do crescente interesse em terapias alternativas aos opioides, a naltrexona em baixa dose (*Low Dose Naltrexone - LDN*) tem sido investigada como estratégia potencial para o manejo da dor. Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura baseada em ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos cinco anos, identificando três estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Os resultados indicam que, embora a LDN apresente perfil de segurança favorável e potenciais benefícios em domínios específicos, como qualidade de vida, modulação condicionada da dor e aspectos cognitivos, sua eficácia na redução da dor permanece inconsistente e frequentemente não superior ao placebo. Assim, as evidências atuais ainda são insuficientes para recomendar a LDN como intervenção isolada no tratamento da fibromialgia, destacando-se a necessidade de novos estudos com maior padronização metodológica.

Palavras-chave: Fibromialgia. Naltrexona. Dor Crônica. Terapias Alternativas. Ensaios Clínicos.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic condition characterized by widespread pain and multiple associated symptoms, with a still partially understood pathophysiology. Given the growing interest in alternative therapies to opioids, low-dose naltrexone (LDN) has emerged as a potential strategy for pain management. This integrative review evaluated randomized controlled trials published over the last five years, identifying three studies that met the eligibility criteria. Findings suggest that, although LDN demonstrates a favorable safety profile and may provide benefits in specific domains, such as quality of life, conditioned pain modulation, and cognitive complaints, its efficacy in reducing pain remains inconsistent and often not superior to placebo. Current evidence is therefore insufficient to support LDN as a standalone intervention for fibromyalgia, underscoring the need for future studies with standardized methodologies.

Keywords: Fibromyalgia. Low-Dose. Naltrexone. Chronic Pain. Alternative Therapies. Randomized Clinical Trials.

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição crônica marcada por dor difusa, elevada prevalência e repercussões substanciais na qualidade de vida. Embora amplamente estudada, sua fisiopatologia e as abordagens terapêuticas ainda não estão completamente esclarecidas, o que mantém ativo o interesse científico na área. Evidências apontam que alterações no eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) e na atividade do sistema nervoso simpático contribuem para respostas persistentes ao estresse e processos neuroinflamatórios. Estudos de neuroimagem e investigações pré-clínicas reforçam essa perspectiva ao demonstrarem modificações no processamento da dor e do estresse em indivíduos com FM (IANNUCCELLI *et al*, 2025).

Estima-se que o sexo feminino, entre os 30 e 50 anos, estejam mais propensas a apresentar sintomas dessa condição em comparação aos homens. De fato, as mulheres apresentam uma incidência sete a nove vezes maior do que os homens. No entanto, essa condição pode afetar indivíduos de todas as idades, incluindo crianças, adolescentes e idosos. A fibromialgia (FM) afete entre 2% e 8% da população mundial. Apesar de sua ampla distribuição, seu diagnóstico permanece complexo, principalmente porque os critérios utilizados variam significativamente entre diferentes países. Além disso, a FM frequentemente coexiste com outras condições clínicas: aproximadamente 84% dos indivíduos diagnosticados apresentam comorbidades, incluindo doenças musculoesqueléticas (67%), transtornos psicológicos (35%), alterações gastrointestinais (27%), distúrbios cardiovasculares (23,5%) e disfunções endócrinas (19%) (SOROOSH, 2024).

Os sintomas característicos da fibromialgia incluem dor difusa e contínua, fadiga intensa, distúrbios do sono e prejuízos cognitivos. Os pacientes frequentemente relatam aumento da sensibilidade à dor (alodinia e hiperalgesia), além de rigidez muscular e articular, cefaleias recorrentes e síndrome do intestino irritável (SII). Alterações no humor, especialmente quadros de ansiedade e depressão, também são comumente observadas nessa população (GARCÍA-DOMÍNGUEZ, 2025). Embora ainda não exista um tratamento curativo para a fibromialgia, o manejo clínico costuma envolver uma abordagem multidimensional, combinando modificações no estilo de vida com terapias farmacológicas com o objetivo de aliviar os sintomas. Apesar das dificuldades inerentes à condição, diversas estratégias de manejo podem ser eficazes, permitindo que muitos pacientes preservem sua funcionalidade e mantenham uma rotina ativa e satisfatória (RAM *et al*, 2023).

Giorgi *et al* (2024), relatam que o tratamento farmacológico é uma parte crucial dessa abordagem. Embora muitas vezes seja insuficiente sozinho para controlar os sintomas complexos dessa síndrome, ela pode fornecer resultados satisfatórios para alguns pacientes. Esta recente revisão que oferece uma visão geral dos medicamentos usados no tratamento de FM, conclui que existem atualmente várias opções farmacológicas, incluindo antidepressivos, anticonvulsivantes, antagonistas NMDA, tramadol, tapentadol, benzodiazepínicos, cannabis, e principalmente opioides. Embora todos esses medicamentos tenham demonstrado alguns benefícios, a extensão desses benefícios é muitas vezes limitada. Especificamente, eles tendem a abordar apenas alguns domínios da sintomatologia complexa da FM ou ter um efeito limitado na dor.

Tratamentos alternativos aos opioides são de crescente importância e relevância para o gerenciamento da dor crônica. Nesse contexto, a naltrexona, tradicionalmente indicada em doses elevadas para o tratamento da dependência de opioides e álcool, tem sido investigada em doses muito menores, conhecidas como *low dose naltrexone* (LDN), por suas possíveis aplicações no manejo da dor crônica (LEIBER E PARKER, 2025). Um estudo de caso recente com *follow-up* de dois anos sugere que a LDN tem o potencial de controlar efetivamente a dor e melhorar a qualidade de vida em pacientes com FM refratária grave, particularmente quando administrada no cenário de inflamação sistêmica e na ausência de comorbidades psiquiátricas. Contudo, é importante observar que a literatura existente sobre esse assunto ainda é limitada (Moser, 2025).

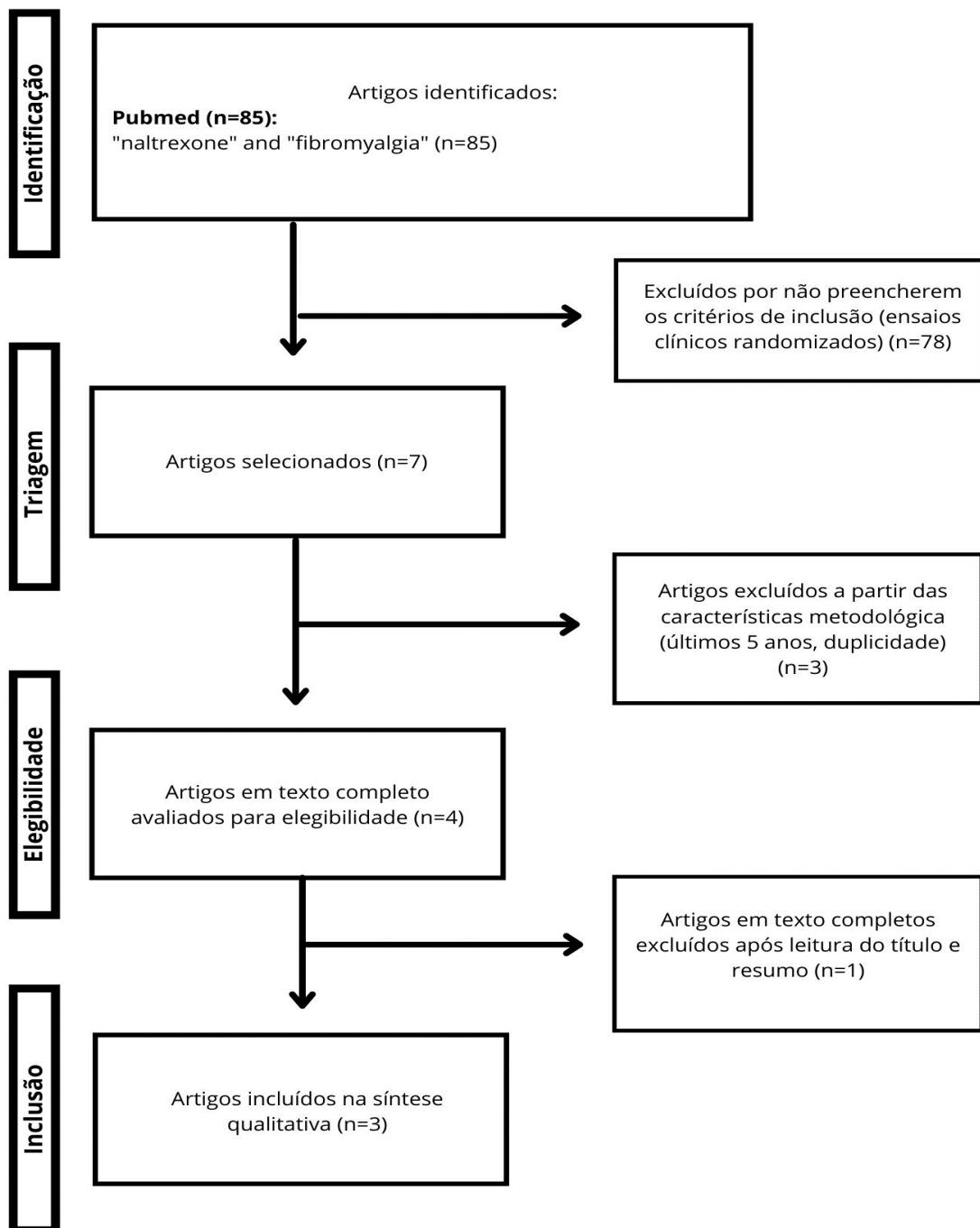
Baseado no exposto e considerando a variedade de opções terapêuticas torna-se importante investigar os efeitos clínicos da naltrexona no manejo da dor, principalmente em pacientes fibromialgicos. Portanto, o objetivo desse estudo é avaliar a eficácia e segurança da naltrexona no manejo da dor em pacientes com fibromialgia.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada em busca na base de dados PubMed. A pesquisa foi realizada utilizando os descritores em inglês “fibromyalgia”, “naltrexone”, combinados com o operador booleano AND. Foram incluídos apenas estudos do tipo ensaio clínico controlado randomizado, publicados entre setembro de 2020 e setembro de 2025, com textos disponíveis na íntegra e em acesso livre, redigidos em língua inglesa. Artigos de revisão, estudos observacionais, relatos de caso, cartas ao editor e publicações que não abordavam diretamente a relação entre o medicamento e a fibromialgia foram excluídos.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados três artigos que atenderam aos critérios estabelecidos (Fluxograma 1). Os dados obtidos a partir dos estudos selecionados foram analisados de forma descritiva e apresentados em formato tabular.

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa de artigos.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2025

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 85 artigos por meio da busca por descritores na base de dados PubMed. Após exclusão dos estudos que não eram ensaios controlados randomizados (n=78) restaram 7 artigos potencialmente relacionados ao tema. Ao aplicar as características metodológicas foram excluídos 3 estudos que não eram dos últimos 5 anos e/ou duplicatas, tornando-se elegíveis 4 estudos. Após análise dos títulos e resumos resultou na exclusão de 1 publicação, totalizando 3 artigos selecionados para leitura na íntegra que foram considerados relevantes e incluídos na versão final da revisão (Tabela I).

Autor/ano	População (N)	Intervenção (dose/duração)	Comparador	Desfechos	Conclusão
Paula et al, 2023	86 mulheres, 18–65 anos, diagnóstico de fibromialgia	4,5 mg/dia por via oral durante 26 dias + tDCS ativa: 2 mA, 20 min, 5 sessões, anodo sobre M1 e cátodo supraorbital contralateral	- LDN + tDCS Sham - Placebo + tDCS ativa - Placebo + tDCS Sham	Primário: Dor. Secundários: Qualidade de vida (FIQ), sintomas depressivos (BDI-II), sintomas de ansiedade (STAI), catastrofização da dor (PCS), impacto funcional da dor (PCP:S) e efeitos adversos (relacionados ao LDN e ao tDCS).	A combinação LDN + tDCS apresentou benefícios na redução da frequência e intensidade da dor, além de melhorias em atividades, emoções e domínios do FIQ. Contudo, houve forte efeito placebo na dor pelo VAS, e o uso combinado não foi superior ao LDN isoladamente. O tratamento foi considerado seguro.
Bruun et al, 2024	99 mulheres, 18–64 anos, com diagnóstico de fibromialgia ; 92 completaram as avaliações (45 LDN; 47 placebo).	Naltrexona 6 mg/dia por 12 semanas, com titulação inicial (1,5 mg → 6 mg em 4 semanas)	Placebo	Primário: mudança na intensidade da dor após 12 semanas. Secundários: sintomas de fadiga, sono, memória, ansiedade, depressão, rigidez; FIQR total; Widespread Pain Index; qualidade de vida; limiar de dor à pressão; índice de respondedores ($\geq 15\%$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$). Segurança: eventos adversos.	A naltrexona 6 mg não foi superior ao placebo para reduzir dor. Pequena melhora apenas em problemas de memória. Perfil de segurança foi semelhante ao placebo. Necessidade de mais estudos.
Bruun et al, 2025	99 mulheres, 18–64 anos, com diagnóstico de fibromialgia ; 92 completaram as avaliações (45 LDN; 47 placebo).	Naltrexona 6 mg/dia por 12 semanas, com titulação inicial (1,5 mg → 6 mg em 4 semanas)	Placebo	Desfechos (exploratórios): Tolerância à dor por pressão com manguito (cPTT), Somação temporal da dor (TSP); Modulação condicionada da dor (CPM); Resistência muscular: teste de sentar-levantar de 30 segundos; teste isométrico de abdução do ombro.	Houve diferença significativa apenas no CPM, favorecendo LDN, mas explicada principalmente por uma redução do CPM no grupo placebo. Não houve associação entre mudança de CPM e melhora clínica da dor. Nenhuma diferença entre grupos foi observada em TSP, tolerância à dor ou testes funcionais.

N = número absoluto; mg = miligramas; Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised (FIQR); FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire, BDI-II = Beck Depression Inventory, STAI = State-Trait Anxiety Inventory, PCS = Pain Catastrophizing Scale, PCP:S = Profile of Chronic Pain Scale, tDCS = Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, LDN = naltrexona em baixa dose, mA = miliamper, M1 = área motora primária; cPTT = Cuff Pressure Pain Tolerance; TSP = Temporal Summation of Pain; CPM = Conditioned Pain Modulation.

Paula *et al* (2023), investigaram a eficácia da combinação entre naltrexona em baixa dose (4,5 mg/dia), administrada por 26 dias, e a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), aplicada em cinco sessões, no manejo da dor e sintomas associados em mulheres com fibromialgia. Participaram 86 mulheres entre 18 e 65 anos, randomizadas em quatro grupos: LDN + tDCS, LDN + tDCS Sham, placebo + tDCS e placebo + tDCS Sham, em um delineamento duplo-cego. O desfecho primário foi a intensidade da dor (VAS), enquanto os desfechos secundários incluíram perfil de dor crônica, qualidade de vida, sintomas depressivos e ansiosos, catastrofização e limiar/modulação de dor. Os principais resultados do estudo mostraram que a combinação LDN + tDCS não se mostrou superior às demais intervenções na redução da dor (VAS), embora três grupos tenham apresentado melhora ao longo do tempo, sugerindo impacto do efeito placebo. Nos desfechos secundários, o grupo LDN + tDCS demonstrou melhora mais ampla no perfil de dor crônica e na qualidade de vida (FIQ), enquanto os demais apresentaram mudanças mais limitadas. Houve redução de sintomas depressivos em três grupos e padrões distintos de melhora da ansiedade e da catastrofização, com destaque para o grupo LDN + tDCS. As medidas experimentais de dor (PPT e CPM) permaneceram inalteradas. Todas as intervenções apresentaram bom perfil de segurança, com efeitos adversos leves e transitórios.

Brann *et al* (2024) apitaram pelo tratamento com uma dose maior e por mais tempo de administração em relação ao estudo anterior, porém a amostra foi composta por mulheres com a mesma faixa etária. Ambos avaliaram como desfecho primário a intensidade da dor. Os autores avaliaram a eficácia da naltrexona em baixa dose (6 mg/dia) durante 12 semanas em mulheres com fibromialgia. Participaram 99 mulheres entre 18 e 64 anos, randomizadas para receber naltrexona ou placebo em regime duplo-cego. O desfecho primário foi a alteração da intensidade da dor, avaliada pela escala numérica (NRS 0–10), enquanto os desfechos secundários incluíram fadiga, sono, rigidez, humor, sintomas cognitivos, qualidade de vida e limiar de dor à pressão. Os resultados demonstraram que a naltrexona não apresentou superioridade em relação ao placebo na redução da dor, que era o principal desfecho do estudo. Ambos os grupos exibiram reduções semelhantes na intensidade dolorosa ao final de

12 semanas, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Da mesma forma, não houve benefício significativo em relação à fadiga, rigidez, sono, humor, limiar de dor ou funcionalidade geral. Entre os desfechos secundários, apenas uma melhora discreta foi observada no domínio de queixas de memória, favorecendo o grupo naltrexona. No entanto, essa diferença perdeu significância após correção para múltiplas comparações, indicando que essa melhora pode ter ocorrido ao acaso. Quanto à segurança, a naltrexona apresentou perfil tolerável e similar ao placebo, sem aumento na ocorrência de eventos adversos relevantes. Esses resultados corroboram com o perfil de segurança encontrado por Paula *et al* (2023).

Brumm et al (2025) ampliaram seus achados e o objetivo das análises secundárias foi explorar os potenciais efeitos da LDN em comparação ao placebo sobre cinco desfechos secundários exploratórios: tolerância à dor, TSP, CPM e resistência muscular dos membros superiores e inferiores. Relatam ainda que desfechos exploratórios adicionais do estudo FINAL, incluindo variação da dor e biomarcadores inflamatórios sanguíneos, serão relatados em publicações subsequentes. Os autores mostraram uma diferença significativa entre grupos apenas para o desfecho CPM, com maior incremento após o tratamento com naltrexona (diferença entre grupos: 2,0 kPa; IC95% 0,4–3,7). A análise intra-grupo mostrou aumento discreto de CPM no grupo LDN (1,2 kPa; IC95% 0,05–2,4) e uma tendência de redução no grupo placebo (–0,8 kPa; IC95% –1,9 a 0,4). Não foram encontradas diferenças entre os grupos para mudanças na tolerância à dor por pressão, somação temporal da dor ou nos testes de resistência muscular.

Embora esta revisão sintetize evidências recentes sobre o uso da naltrexona em baixa dose no manejo da fibromialgia, algumas limitações devem ser consideradas. Primeiramente, apenas três ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão, o que restringe a generalização dos achados. Além disso, os estudos analisados apresentam heterogeneidade metodológica relevante, incluindo diferenças nas doses utilizadas, duração do tratamento, desfechos avaliados e combinações terapêuticas, como a associação com tDCS. Outro ponto é o predomínio de amostras compostas exclusivamente por mulheres, o que limita a extração para a população masculina. Por fim, o desenho dos estudos, apesar de robusto, ainda carece de análises mecanicistas aprofundadas e acompanhamento em longo prazo, dificultando conclusões definitivas sobre a eficácia clínica da naltrexona em baixa dose na fibromialgia. Tais limitações reforçam a necessidade de ensaios maiores, padronizados e metodologicamente rigorosos.

4 CONCLUSÕES

Baseado nos estudos incluídos, conclui-se que a naltrexona em baixa dose apresenta perfil de segurança satisfatório e pode oferecer benefícios limitados em alguns domínios específicos, como qualidade de vida, modulação condicionada da dor e sintomas cognitivos. Destaca-se ausência de superioridade consistente da LDN em relação ao placebo na redução da intensidade da dor, que representa o principal desfecho clínico na fibromialgia. Adicionalmente, intervenções combinadas, não se mostraram superiores às intervenções isoladas. Portanto, considera-se necessários estudos adicionais, com amostras mais amplas, padronização de doses, avaliação de diferentes perfis de pacientes e seguimento em longo prazo, para elucidar seu real potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS

- BRUUN, K. D *et al.* (2025). Effect of Naltrexone on Spinal and Supraspinal Pain Mechanisms and Functional Capacity in Women with Fibromyalgia: Exploratory Outcomes from the Randomized Placebo-Controlled FINAL Trial. **CNS drugs**, 39(7), 685–692. <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01183-7>
- DUE BRUUN, K *et al.* (2024). Naltrexone 6 mg once daily versus placebo in women with fibromyalgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet. Rheumatology**, 6(1), e31–e39. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00278-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00278-3)
- PAULA, T. M. H *et al.* (2023). Association of low-dose naltrexone and transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a randomized, double-blinded, parallel clinical trial. **Brazilian journal of anesthesiology** (Elsevier), 73(4), 409–417. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2022.08.003>
- IANNUCCELLI, C *et al.* (2025). Fibromyalgia: one year in review 2025. **Clinical and experimental rheumatology**, 43(6), 957–969. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/buhd2z>
- Soroosh S. (2024). Epidemiology of Fibromyalgia: East Versus West. **International journal of rheumatic diseases**, 27(12), e15428. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15428>
- GARCÍA-DOMÍNGUEZ M. (2025). Fibromyalgia and Inflammation: Unrevealing the Connection. **Cells**, 14(4), 271. <https://doi.org/10.3390/cells14040271>
- RAM, P. R *et al.* (2023). Beyond the Pain: A Systematic Narrative Review of the Latest Advancements in Fibromyalgia Treatment. **Cureus**, 15(10), e48032. <https://doi.org/10.7759/cureus.48032>

GIORGI, V *et al.* (2024). Pharmacological Treatment of Fibromyalgia Syndrome: A Practice-Based Review. **Current pain and headache reports**, 28(12), 1349–1363. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01277-9>

LEIBER, K. K., & PARKER, R. W. (2025). Therapeutic Uses and Efficacy of Low-Dose Naltrexone: A Scoping Review. **Cureus**, 17(3), e81086. <https://doi.org/10.7759/cureus.81086>

MOSER U. (2025). Low-Dose Naltrexone for Severe Fibromyalgia Syndrome: A Report of a Case With Two-Year Follow-Up. **Cureus**, 17(5), e83824. <https://doi.org/10.7759/cureus.83824>

Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:

A. L. TUDESCO, E. M. S. OLIVEIRA, G. M. CAVALCANTE, P. T. LOPES, R. N. SOUZA, E. L. P. OLIVEIRA. Naltrexona em baixa dose no manejo da dor na fibromialgia: revisão de ensaios clínicos. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 12, n. 3, art. 4, p. 62-71, set./dez. 2025.

Contribuição dos Autores	A. L. Tudesco	E. M. S. Oliveira	G. M. Cavalcante	P. T. Lopes	R. N. Souza	E. L. P. Oliveira
1) concepção e planejamento.	X	X	X	X	X	X
2) análise e interpretação dos dados.	X	X	X	X	X	X
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X	X	X	X	X	X
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X	X	X	X	X	X