

## Células GABAérgicas e dor neuropática

*A dor é percebida por dois componentes: um componente sensório-discriminativo que processa a localização e intensidade do estímulo nocivo, e um componente afetivo / emocional que é crítico para a qualidade aversiva / desagradável de uma exp*

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

A dor é percebida por dois componentes: um componente sensório-discriminativo que processa a localização e intensidade do estímulo nocivo, e um componente afetivo / emocional que é crítico para a qualidade aversiva / desagradável de uma experiência de dor. O componente sensório-discriminativo é compreendido no córtex somatossensorial primário, enquanto que o córtex rostral anterior (CRA), o córtex insular e a amígdala estão implicados no processamento do componente afetivo da experiência da dor. Devido ao envolvimento do CRA com a via afetiva da dor, pacientes que apresentam danos nessa região tipicamente acham os estímulos dolorosos não mais incômodos. Curiosamente, a estimulação cerebral profunda do CRA também se mostrou eficaz inibindo o componente afetivo em pacientes com uma variedade de condições de dor neuropática. Uma visão da contribuição da atividade relacionada à dor no CRA é que a adversidade resultante da atividade do CRA serve como um sinal de ensino que molda o comportamento. No entanto, quando a aversão persiste, mesmo quando a lesão se resolve, a dor perde esse valor, torna-se crônica e agora é mal adaptativa. Sabendo-se que a aversão que ocorre em vários modelos de dor neuropática tem relação com a hiperatividade induzida por lesão e à perda de controles inibitórios GABAérgicos, e está diretamente relacionada com a contribuição do CRA para a

aversão à dor. Estudos relataram que a injeção de agonistas do receptor GABA no CRA de camundongos que sofreram lesão no nervo leva a redução à aversão à dor. Sugerindo que um aumento prolongado da sinalização mediada por GABA no CRA deve aliviar um estado tônico de aversão associado a dor neuropática. Contudo, as abordagens farmacológicas tradicionais para restabelecer os controles inibitórios não são de longo prazo e, nem exercidas dentro dos circuitos definidos

do CRA. Uma nova abordagem de transplante de células que aumenta a inibição GABAérgica local vem sendo proposta. Estudos anteriores do grupo do professor Basbaum, demonstram que o transplante de células progenitoras GABAérgicas derivadas da eminência ganglionar medial (EGM) para o corno dorsal de camundongos que possuíam hipersensibilidade mecânica produzida em diferentes modelos de dor neuropática, foi capaz de não só se integrar sinapticamente em circuitos hospedeiros de camundongos, mas também reverter completamente a hipersensibilidade mecânica. Sendo assim, o presente trabalho busca demonstrar que o bloqueio da hipersensibilidade mecânica pelo transplante de células EGM não altera o componente sensorio-discriminativo da dor. Para isso foi usado o modelo de dor neuropática induzida por quimioterapia (paclitaxel), que é associada a profunda hipersensibilidade mecânica e térmica e para a documentação a aversão à dor, foi usado um paradigma de preferência de lugar condicionado (CPP) induzido por analgesia em que os animais experimentam dor associada a um lado de um aparelho com um agente analgésico, a gabapentina. É importante ressaltar que a gabapentina não é inerentemente gratificante. Assim, apenas no cenário de dor contínua dos animais, há uma preferência pela gabapentina, pois é o efeito de alívio da dor que fornece a recompensa. O transplante foi feito com 50.000 células EGM obtidas de camundongos doadores saudáveis para o CRA de camundongos com 6-8 semanas de idade após a indução da neuropatia por quimioterápico. É importante ressaltar que nenhum dos

animais transplantados apresentou sinais de comprometimento motor. Juarez—Salinas e colaboradores demonstraram que os transplantes de células EGM é capa de aumentar o controle inibitório GABAérgico no CRA e assim, reduzir a aversão à dor. Eles também demonstraram que a aversão à dor persiste quando há inibição concorrente (ou ablação) do CRA e do córtex rostral posterior (CRP), o que leva a crer que há uma nova contribuição do CRP para a aversão à dor no cenário de dor persistente (neuropática) o que ainda é pouco descrito. Em conjunto, os dados do grupo de pesquisa da Universidade da Califórnia (São Francisco) demonstram que a introdução de transplantes de células para o gerenciamento de longo prazo da aversão à dor em andamento é uma terapia inovadora e que pode vir a se tornar viável. Sendo assim, como a perda de inibição GABAérgica dentro do córtex rostral anterior (CRA) é um dos principais contribuintes para a dor neuropática em curso, em suas características aversivas, o aumento das concentrações GABAérgico no CRA é uma abordagem lógica para o tratamento da dor neuropática. Contudo, a administração sistêmica ou mesmo local de um analgésico que atinja o CRA pode ser terapêutica, mas não ideal. O que faz da abordagem baseada em transplante de células EGM uma terapia mais eficaz e com menos efeitos adversos. Referência: Juarez-Salinas DL, Braz JM, Etlin A, Gee S, Sohal V, Basbaum AI. GABAergic cell transplants in the anterior cingulate cortex reduce neuropathic pain aversiveness. Brain. 2019 Jul 18. pii: awz203. doi: 10.1093/brain/awz203. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 16/08/2019 e aceito em 16/08/2019.

---

Fonte: [novo.dol.inf.br/materia/celulas-gabaergicas-e-dor-neuropatica](http://novo.dol.inf.br/materia/celulas-gabaergicas-e-dor-neuropatica) · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.