

Papel dos receptores GABA e suas subunidades na modulação da dor na fibromialgia: Uma revisão sistemática das evidências e do seu potencial como alvos farmacológicos

Lima, M. H. S.¹; Queiroz, J. R. L.²; Patriota, L. S.³

¹Laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental, Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); ²Laboratório de Bioquímica de Proteínas, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); ³Docente do Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

A fibromialgia (FM) é classificada como uma dor nociplástica, caracterizada por um estado crônico de hiperalgesia e alodinia, com maior prevalência em mulheres. A origem da FM é amplamente investigada e envolve disfunções no processamento da dor, mediada pela diminuição da neurotransmissão inibitória do Ácido gama-Aminobutírico (GABA) e hiperatividade excitatória do glutamato, entretanto, esses mecanismos ainda não estão totalmente elucidados. O estudo objetivou investigar a contribuição dos receptores GABA nos mecanismos relacionados à dor associada a fibromialgia e o seu potencial como alvos farmacológicos. Essa revisão sistemática seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, Web of Science e Embase, utilizando descritores indexados no DeCS, combinados com operadores booleanos “AND” e “OR”, conforme a expressão: *Fibromyalgia AND (gaba OR "gamma-Aminobutyric Acid") AND receptor**. Foram incluídos estudos experimentais e clínicos publicados entre 2015 e 2026. Duplicatas, capítulos de livros, revisões de literatura, artigos indisponíveis e fora do escopo foram excluídos. A busca resultou em 196 trabalhos, e após a triagem, 4 foram selecionados e incluídos nesta revisão. Pacientes com fibromialgia apresentam maior concentração cortical de receptores GABA_A, esse aumento não se limita a regiões envolvidas no processamento da dor e sugere uma disfunção sistêmica do sistema nervoso central (SNC). Em modelo experimental de fibromialgia induzida por reserpina em ratos Wistar, há evidências de que a ativação de receptores $\alpha 6$ -GABA_A espinais contribua para a indução de efeitos anti-alodínicos e a sua expressão depende da presença do 17 β -estradiol e do seu receptor (receptor de estrogênio- α). Curiosamente, os receptores $\alpha 5$ -GABA_A apresentam uma alteração funcional paradoxal, passando a exercerem um efeito pró-alodínico e pró-hiperalgésico. Essa inversão funcional está associada a alterações no padrão de despolarização neuronal, relacionadas à diminuição da expressão do cotransportador KCC2 nos neurônios do gânglio da raiz dorsal. Paralelamente, o receptor GABA_B também desempenha um papel importante na via descendente da dor. Em ratos machos Sprague-Dawley, a modulação alostérica positiva seletiva desse receptor, promoveu um aumento na sensibilidade e responsividade ao GABA, potencializando a sinalização inibitória com menos efeitos indesejados que afetam a coordenação motora. Os receptores GABA apresentam diferentes classes e grande participação na fisiopatologia da doença, desta forma, a compreensão das diferentes formas de atuação desses receptores na FM pode influenciar no desenvolvimento de novos fármacos centrados em efeitos anti-alodínicos, anti-hiperalgésicos e na

recuperação homeostática do SNC, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: GABA_A, GABA_B, dor nociplástica, alodinia, hiperalgesia.