

## Receptor S1PR1 contribui para a tolerância e a hiperalgesia induzidas

*por opioides* Muitas pessoas ao redor do mundo sofrem com dores crônicas de difícil manejo. Os opioides, embora empregados há séculos no tratamento da dor, apresentam algumas limitações. Seu uso prolongado pode causar tolerância, ou seja, a

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

por opioides Muitas pessoas ao redor do mundo sofrem com dores crônicas de difícil manejo. Os opioides, embora empregados há séculos no tratamento da dor, apresentam algumas limitações. Seu uso prolongado pode causar tolerância, ou seja, a necessidade de doses cada vez maiores para a obtenção da analgesia. Além disso, o uso de opioides por um período extenso pode até mesmo piorar o quadro de dor, fenômeno conhecido como hiperalgesia induzida por opioides. Pesquisadores dos

Estados Unidos descobriram que a morfina desregula o metabolismo de lipídeos no corno dorsal da medula espinal, resultando na maior produção de um mediador denominado S1P. Eles resolveram, então, investigar se este mediador era importante para a tolerância e a hiperalgesia induzidas pela morfina. A S1P atua em cinco subtipos de receptores, mas o estudo demonstrou que o subtipo S1PR1 é o que contribui para o desenvolvimento de hiperalgesia e tolerância. Para chegar a esta conclusão, os pesquisadores realizaram alguns experimentos em camundongos. No primeiro deles, os animais receberam morfina subcutânea por meio de uma bomba de infusão contínua ao longo de sete dias. Durante o período de infusão, foram feitas três administrações agudas de morfina, o que fez

com que os animais desenvolvessem hiperalgesia, conforme avaliado em testes comportamentais. Os animais pré-tratados com um antagonista de S1PR1 e submetidos ao mesmo protocolo não desenvolveram hiperalgesia, demonstrando a importância da ativação deste receptor para o fenômeno. No segundo experimento, foi utilizado o modelo de dor crônica induzida pela constrição do nervo isquiático. A constrição do nervo causou hiperalgesia nos camundongos, que foi reduzida pelo tratamento diário com morfina. Porém, o efeito da morfina diminuiu dia após dia, indicando o desenvolvimento de tolerância. O pré-tratamento com o antagonista de S1PR1 preveniu a tolerância induzida pelo opioide. O papel do receptor S1PR1 na hiperalgesia e na tolerância induzidas por morfina, foi confirmado por ensaios adicionais como o uso de RNA de interferência, avaliação de marcadores de neuroinflamação e ativação de glia. Esse trabalho representa um avanço na compreensão dos fenômenos de tolerância e hiperalgesia induzida por opioides e pode, no futuro, contribuir para o desenvolvimento de terapias combinadas visando a prevenção destes efeitos indesejados durante o tratamento da dor. Referência: Doyle TM, Janes K, Chen Z, et al. Activation of sphingosine-1- phosphate receptor subtype 1 in the central nervous system contributes to morphine-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance in rodents [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *Pain*. 2020. doi:10.1097/j.pain.0000000000001888 Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020. Escrito por Pedro Santana Sales Lauria.

---

Fonte: [novo.dol.inf.br/materia/receptor-s1pr1-contribui-para-a-tolerancia-e-a-hiperalgesia-induzidas](http://novo.dol.inf.br/materia/receptor-s1pr1-contribui-para-a-tolerancia-e-a-hiperalgesia-induzidas) · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.