

Divulgação Científica**1. Trajetória da dor pós operatória em crianças**

Os processos cirúrgicos, em sua grande maioria, levam à uma reação dolorosa logo após a cirurgia. Entretanto, os processos cirúrgicos mais dolorosos – tanto o pré quanto o pós-operatório – são as cirurgias ortopédicas. O estudo deste alerta mostra como crianças reagem a essas cirurgias, principalmente as realizadas no externo e na coluna vertebral. Tanto as crianças quanto seus pais foram avaliados física e psicologicamente por 12 meses após as cirurgias, visto que estudos prévios já haviam demonstrado que a catastrofização (comportamento que superestima as consequências negativas de ações ou situações, pensamento em forma de catástrofe) dos pais leva a uma piora na recuperação dos filhos.

Os resultados deste estudo demonstrou a presença de dois grupos: o de recuperação tardia e o de recuperação rápida. Os pacientes da recuperação tardia não seguiram o padrão de dor que se dá após os dias e meses da cirurgia; Nestes pacientes, a dor aumentou após os quatro meses, acompanhada de menor qualidade de vida, menos continuidade nas tarefas cotidianas e seus pais tinham problemas de catastrofização. Visto que este comportamento dos pais é prejudicial – de forma direta- à qualidade de vida relacionada à saúde, os pesquisadores entenderam como um agravante este na situação pós-cirúrgica dos filhos.

Para evitar este tipo de situação é necessário um acompanhamento psicológico nos hospitais, incluindo no nosso SUS (Sistema Único de Saúde). Este acompanhamento deve ser integral, oferecendo suporte psicológico às crianças e aos pais, que também se desgastam muito com o processo da cirurgia. É um fato a importância de uma preparação completa para lidar com as dificuldades provindas da recuperação pós-cirúrgica e esta preparação deve ser feita por um profissional da saúde que observa o paciente e sua família diariamente e acompanha o seu quadro.

Referência: Jennifer A. Rabbitts, Chuan Zhou, Cornelius B. Groenewald, Lindsay Durkin, Tonya M. Palermo. Trajectories of postsurgical pain in children: risk factors and impact of late pain recovery on long-term health outcomes after major surgery. *Pain*. 2015; 156(11):2383-9.

Alerta submetido em 28/11/2015 e aceito em 01/12/2015.

2. Interação de laser com neurônios

A utilização de Terapia com Laser de Baixa Intensidade (TLBI) é uma importante alternativa às drogas analgésicas e tem sido amplamente estudada; porém, ainda há muito para pesquisar, desenvolver e criar.

Dentre os objetivos dessa pesquisa, os autores buscaram avaliar a alteração no limiar de dor obtida com TLBI transcraniana em camundongos e avaliar a generalidade da ação desta terapia na redução da dor.

Para avaliar a fotoneuromodulação da dor foi utilizado um laser de diodo de 810 nm; a ponta da fibra óptica foi colocada em contato com a pele do animal e posicionada perpendicularmente sobre o crânio. Os grupos foram separados de acordo com a intensidade de luz que cada animal recebeu. Os animais tratados com iluminação transcraniana por 24 segundos foram denominados como grupo tratado com laser #1 (GL24); os animais tratados com iluminação transcraniana durante 120 segundos foram denominados como grupo tratado com laser #2 (GL120) e os que não receberam iluminação fizeram parte do grupo controle (GC). Cada grupo foi composto por 15 animais, subdivididos de forma que 5 animais foram usados para quantificar o limiar de dor; 5 para os testes de nocicepção; e 5 para os ensaios bioquímicos e histoquímicos.

Os resultados demonstram a relevância e a eficácia da fotoneuromodulação proveniente de iluminação transcraniana com laser para suprimir a nocicepção em camundongos. Além de mostrar que a fotoneuroinibição da dor é um processo temporário e reversível, com pico entre 2-3 horas, e que cessa 24 horas depois da iluminação transcraniana. A fotoneuromodulação nos próximos anos poderá ser estudada e desenvolvida como uma modalidade complementar para tratar diversos tipos de dores em humanos e animais.

Referência: Sousa, Marcelo Victor Pires. Interação de laser com neurônios: óptica de tecidos e fotoneuromodulação da dor. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2014.

Alerta submetido em 29/01/2016 e aceito em 02/02/2016.

3. Construir, testar e validar um conjunto de filamentos de von Frey caseiros

Os monofilamentos von Frey são ferramentas fundamentais para a avaliação da dor tanto em animais quanto em humanos e é vendido comercialmente por cerca de 500 dólares. Neste trabalho, o grupo de pesquisa demonstrou como ele pode ser feito artesanalmente por menos de 5 dólares. Os monofilamentos artesanais foram feitos com linha de nylon cortada em diferentes comprimentos e os suportes com palitos de picolé. Alguns deles tinham duas ou três linhas de nylon coladas para aumentar a intensidade da pressão. Cinco ratos foram testados com os monofilamentos von Frey e outros cinco com os monofilamentos artesanais. Ambos foram pressionados contra a pele de pata traseira dos ratos e pressão foi mantida durante cerca de 3 segundos até que os monofilamentos dobrassem ligeiramente. Os resultados sugerem que não há diferença estatística entre os testes realizados com os dois monofilamentos, demonstrando, portanto, a precisão e eficácia de ambos. Desta forma, na falta de recursos financeiros, apenas com linha de nylon e palitos de picolé é possível fazer um von Frey caseiro!

Referência: de Sousa MV, Ferraresi C, de Magalhães AC, Yoshimura EM, Hamblin MR. Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. *J Neurosci Methods*. 2014; 232:1-5.

Alerta submetido em 29/01/2016 e aceito em 02/02/2016.

4. Ano mundial contra a dor nas articulações

Anualmente, a IASP – *International Association for the Study of Pain* (USA) elege um tema para incentivar e promover o desenvolvimento de estudos e novas terapias para o tratamento de diferentes tipos de dor. Em 2016, o foco da Associação americana são as dores articulares, que afetam milhões de pessoas em consequência de uma variedade de doenças, especialmente as reumatológicas. As dores reumatológicas são de extrema relevância, visto que estas doenças e suas comorbidades tendem a aumentar com o aumento do envelhecimento populacional, o estilo de vida sedentário e a obesidade.

A campanha de sensibilização pública centra-se na educação para os profissionais de saúde. O objetivo é chamar a atenção dos estudiosos no assunto e também de órgãos governamentais para a necessidade de políticas de combate e esclarecimento sobre estes tipos de dores.

As dores articulares podem ser originadas das mais diversas doenças ou de traumas mecânicos, sendo que são reconhecidas mais de 100 doenças reumáticas. Estas doenças são caracterizadas pela dor e comprometimento físico progressivo de articulações e tecidos moles que as rodeiam. O comprometimento físico atinge funções musculoesqueléticas básicas como locomover-se, afetando por sua vez, atividades diárias básicas como comer, vestir-se e sair de casa. Em decorrência do comprometimento físico surge, então, o comprometimento social e o indivíduo com alguma doença reumática encontra dificuldades em interagir com outras pessoas. Desta forma, as doenças reumáticas atingem não só os

portadores, mas também suas famílias e a sociedade em geral, no âmbito econômico e social, devido às limitações que a doença impõe. Desta forma, a escolha do tema da campanha deste ano da IASP foi mais do que significativa.

Referência: International Association for the Study of Pain [Internet] USA; [atualizado em 2016, citado em 2/19/2016]. Disponível em: 2016 Global Year Against Pain in the Joints <http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/JointPain>

Alerta submetido em 09/02/2016 e aceito em 16/02/2016.

5. Febre Chikungunya e dor

Preterida em função das consequências do Zika vírus (casos de microcefalia e síndrome de *Guillan-Barré*), a febre Chikungunya tem relatos de dores quase insuportáveis. A febre Chikungunya geralmente começa 2 a 4 dias após a infecção pelo vírus, provoca calafrios e agitação do corpo e é acompanhada de dor e inchaço nas articulações. A dor articular é uma característica mais distintiva da Chikungunya; geralmente é paralisante devido a grande intensidade da dor. As principais áreas afetadas são as articulações dos dedos, que ficam inchados e doloridos. Outras áreas afetadas incluem pulso, cotovelos e quadris. Na verdade, é comum para o paciente sentir dor em todo o corpo. Em muitos pacientes, o movimento é severamente restrito devido à dor e inchaço nas articulações. Em crianças, a dor articular é geralmente de natureza leve; no entanto outras complicações, como vômitos, convulsões e dores abdominais são relatadas. Em alguns pacientes, as dores nas articulações podem persistir por longos períodos, de meses a anos. Estas dores articulares crônicas são vistas em cerca de 1 em cada 10 casos de infecção da Chikungunya e podem ser confundidas com artrite reumatóide. Alguns estudos sugerem que o tratamento de dor nas articulações induzida por Chikungunya deve ser diferente do que a da artrite reumatoide.

Na literatura Brasileira ainda não se encontram artigos científicos falando sobre a correlação entre dores causadas por esta epidemia; a grande maioria dos artigos que relacionam esta epidemia e dor são encontrados na África e Ásia. Segundo um estudo publicado na revista *BioMed Central Infectious Diseases* ("A dor crônica associada com a febre Chikungunya: Carga de longa duração de uma doença aguda" Título original em inglês), as consequências relacionadas com o quadro de dores nas articulações ainda prevalece por longo período após a resolução da doença aguda. Além disso, a resiliência de muitos pacientes ao efeito de analgésicos sugere um componente neuropático, além do nociceptivo. Desta forma, mais estudos são necessários para avaliar a prevalência desta possível dor persistente na população em geral afetada para determinar a carga real da doença. Até que isto ocorra, a única certeza que temos é: elimine os focos do mosquito da sua região! Se o mosquito *Aedes aegypti* pode matar, devemos combatê-lo fazendo o que está ao nosso alcance!

Referência: de Andrade DC1, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:31.

Alerta submetido em 02/02/2016 e aceito em 02/02/2016.

Ciência e Tecnologia

6. Contribuição de piezo2 à dor endotélio-dependente

O presente estudo fornece evidências de que canais iônicos ativados por estímulo mecânico, os Piezo2, podem contribuir no aumento induzido por estímulo mecânico da hiperalgesia induzida pelos mediadores pró-nociceptivos e vasoativos, endotelina-1 e epinefrina. Além disso, uma vez que síndromes de dor neuropática afetam a função vascular e que o endotélio vascular desempenha uma função em mecanismos de dor periféricos, o papel do endotélio vascular e do piezo2 foram avaliados em um modelo de neuropatia periférica dolorosa produzida por oxaliplatina.

Foram usados ratos machos e o teste de reflexo de flexão nociceptiva foi quantificado com um analgesímetro. As medições deste teste foram realizadas antes da injeção intradérmica de endotelina-1 e a partir dos 15 minutos (15-20-25-30 min) após a administração do mediador. Além da endotelina-1, foi utilizado oxaliplatina para induzir neuropatia dolorosa periférica e octoxinol-9 para avaliar a contribuição do endotélio para mecanismos nociceptivos. Uma técnica de terapia gênica, a administração de oligodeoxinucleotídeos anti-senso (ODN-AS), utilizada para inibir a tradução de uma proteína-alvo que esteja ligada a uma determinada doença, através da administração de uma sequência de DNA que se liga ao RNAm do gene-alvo, desativando-o, foi utilizada. Uma mistura de ODN-AS para o RNAm do Piezo2 foi utilizada para diminuir a expressão deste canal, a fim de demonstrar seu papel funcional em neurônios sensoriais. Análises utilizando PCR em extratos de RNA de células endoteliais da aorta de ratos foram feitas para confirmar a presença de piezo2 em células endoteliais.

Na avaliação da contribuição do piezo2 na hiperalgesia dependente de estímulo foi injetada uma mistura de ODN-AS no local do teste nociceptivo e 6 horas mais tarde foi administrado por via intradérmica no dorso da pata traseira do animal endotelina-1. Os resultados do teste de reflexo de flexão evidenciaram que foi praticamente eliminada a diminuição sequencial no limiar nociceptivo por cada estímulo mecânico subsequente, apoiando o papel do Piezo2 como transdutor mecânico na hiperalgesia dependente de endotelina-1. Para comprovar que Piezo2 tem função na hiperalgesia periférica sem interferência de neurônios do gânglio da raiz dorsal, foi administrada a mistura de ODN-AS por via intratecal e verificou-se que não houve diminuição da hiperalgesia dependente de estímulos, sugerindo que o ODN-AS administrado periféricamente tem a capacidade de atenuar a hiperalgesia, mas não por ação sobre nociceptores aferentes primários, mas sim por sua ação sobre piezo2 presente nas células endoteliais.

No que se refere ao papel do endotélio vascular na neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, testou-se o efeito do ODN-AS e do octoxinol-9. Este último, em experimentos prévios, foi capaz de diminuir a função das células endoteliais. A injeção intravenosa de oxaliplatina induziu hiperalgesia mecânica que foi inibida por injeção pela mesma via de octoxinol-9. Para avaliar se a hiperalgesia dependente de estímulo contribui para a hiperalgesia mecânica induzida pela oxaliplatina, foi administrado ODN-AS no local do teste nociceptivo e observou-se que a hiperalgesia mecânica provocada pela oxaliplatina foi fortemente atenuada, corroborando a sugestão de que o canal piezo2 em células endoteliais possui um papel nesta forma de dor neuropática.

Este estudo demonstrou que a administração de ODN-AS para o canal Piezo2 é capaz de atenuar a hiperalgesia mecânica vascular dependente de estímulos pró-nociceptivos e vasoativos, indicando que o canal Piezo2 pode funcionar como um mecanotransdutor na célula endotelial. Tais dados sugerem que antagonistas do canal Piezo2 poderiam ser eficazes no tratamento de síndromes de dor com envolvimento de células endoteliais.

Referência: Ferrari LF, Bogen O, Green P, Levine JD. Contribution of Piezo2 to endothelium-dependent pain. *Mol Pain*. 2015;11:65.

Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 02/02/2016.

[7. Ausência do canal de sódio Nav1.7 e a insensibilidade a dor](#)

Nos últimos anos o canal Nav1.7, um subtipo de canal de sódio voltagem-dependente e sensível à tetrodotoxina (TTX), vem ganhando destaque no mundo científico e estudos demonstrando sua participação na dor são cada vez mais constantes. O Nav1.7 é expresso em neurônios nociceptivos e possui um importante papel na regulação da excitabilidade neuronal. A ausência de expressão deste canal em algumas pessoas leva a uma doença genética congênita que torna estes indivíduos insensíveis à dor; o que, por incrível que pareça, não é uma vantagem, já que muitos pacientes acabam se machucando gravemente

sem sentir nenhum sinal de dor. No final do ano passado mais um artigo científico foi publicado e vem a contribuir para nossa melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na insensibilidade à dor e o papel do Nav1.7. O grupo liderado pelo pesquisador John Wood, do University College London, demonstrou que a mutação no gene SCN9A (gene que codifica o canal Nav1.7) tanto em humanos como em camundongos altera a expressão de outros genes. Os autores observaram uma supra-regulação na expressão do RNAm da PENK, precursor da encefalina, bem como da proteína met-enkefalina, em neurônios sensoriais. Além disso, a administração do antagonista não-seletivo de receptores opioides naloxona reduziu a analgesia mecânica e térmica em camundongos com mutações no canal Nav1.7, sugerindo uma participação dos opioides endógenos na modulação da insensibilidade à dor decorrente da mutação no gene SCN9A. O mesmo efeito foi confirmado em estudos eletrofisiológicos em neurônios periféricos de camundongos. Corroborando com os dados em animais, a administração de naloxona em paciente com mutação do Nav1.7 reverteu drasticamente a analgesia neste paciente. Antes o paciente era completamente insensível ao estímulo nocivo térmico e após a injeção de naloxona o mesmo foi capaz de sentir e detectar um único estímulo nocivo térmico, sendo que sua capacidade em detectar este estímulo aumentou de 0 a 80%. O paciente relatou dores em uma perna que já tinha sofrido várias faturas. Assim, com base nas observações presentes nesse estudo, sugere-se que o uso de bloqueadores seletivos de Nav1.7 em associação com opioides já disponíveis no mercado é útil para o tratamento da dor crônica.

Referência: Minett MS, Pereira V, Sikandar S, Matsuyama A, Lolignier S, Kanellopoulos AH, Mancini F, Iannetti GD, Bogdanov YD, Santana-Varela S, Millet Q, Baskozos G, MacAllister R, Cox JJ, Zhao J, Wood JN. Endogenous opioids contribute to insensitivity to pain in humans and mice lacking sodium channel Nav1.7. *Nat Commun.* 2015; 6:8967.

Alerta submetido em 08/12/2015 e aceito em 02/02/2016.

8. Alterações epigenéticas e dor crônica

Há tempos buscamos entender os mecanismos que levam à cronificação da dor, ou seja, à persistência do quadro doloroso mesmo depois de resolvida a lesão inicial. Dentre as hipóteses mais aceitas está a interação neuro-imune-gliar, em que estes três sistemas interagem, levando a uma hipersensibilização neuronal. Além disso, acontecem alterações na expressão de receptores e canais iônicos ao longo da via de transmissão do impulso nervoso, como no nervo periférico, gânglio da raiz dorsal e medula espinal. Não apenas em nível periférico ou espinal, mas também cerebral, essas mudanças acontecem, levando não somente à sensibilização da via, mas também ao surgimento de co-morbidades psicológicas que seguem a dor crônica, como ansiedade e depressão. Nesse contexto, o córtex pré-frontal (CPF) é uma estrutura crucial.

Recentemente, tem sido investigada também a hipótese de que alterações epigenéticas possam participar das alterações celulares que levam à cronificação da dor. Já sabemos, por exemplo, que modelos experimentais de dor nas costas induzem a metilação do DNA, inclusive no CPF e amígdala, favorecendo o estresse e a memória negativos associados à dor intensa e persistente.

Um trabalho publicado neste mês de fevereiro reforça o papel da metilação do DNA na dor crônica. Usando o modelo experimental de neuropatia periférica SNI, os autores mostraram que 9 meses após a lesão do nervo há alteração nos níveis de metilação do DNA em milhares de promotores no CPF e que surpreendentemente, estão diretamente relacionados à intensidade da dor. Não apenas isso, mas essas alterações estão também diretamente relacionadas a alterações observadas em células T circulantes. O trabalho identificou que a avaliação de apenas 11 promotores é capaz de identificar um animal com dor crônica com 80% de precisão, e que dois desses genes são capazes de prever a intensidade da dor com a certeza de 99%.

A metilação do DNA nesses locais pode inibir ou ativar genes, regulando assim, inúmeros eventos de alteração celular que acontecem durante a dor crônica. Por exemplo, a metilação do DNA pode favorecer a expressão de proteínas inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , ou, ainda, inibir a expressão de canais de potássio, relacionados à hiperpolarização celular e inibição da transmissão nervosa. No CPF, a metilação do DNA induz a expressão de genes relacionados à morte e estresse celulares, estresse emocional, ansiedade, depressão, déficits cognitivos e dependência. Relacionados à intensidade da dor, estão alterações em promotores de proteínas que envolvem a sinalização de NF κ B e neurotransmissão opioidérgica, glutamatérgica e dopaminérgica. Em células T, podem-se encontrar alterações epigenéticas nos promotores de proteínas inflamatórias e de morte celular diretamente relacionadas à intensidade da dor. Cerca de 72% dos promotores metilados em células T estão igualmente metilados no CPF, revelando uma interação direta e importante entre ambos, principalmente em promotores de proteínas MAPK e de canais de cálcio.

Este artigo reforça a interação neuroimune na dor crônica, inclusive em estruturas cerebrais, além de propor biomarcadores não apenas para o surgimento da dor, mas também para sua intensidade e co-morbidades, permitindo estudos que levem à identificação dessas alterações antes que a dor se instale. É uma proposta bastante ousada, mas que nos dá um caminho a mais para tentar impedir que as alterações celulares aconteçam e resultem em dor crônica.

Referência: Renaud Massart, Sergiy Dymo, Magali Millecamps, Matthew Suderman, Stephanie Gregoire, Kevin Koenigs, Sebastian Alvarado, Maral Tajerian, Laura S. Stone & Moshe Szyf. Overlapping signatures of chronic pain in the DNA methylation landscape of prefrontal cortex and peripheral T cells. *Sci Rep.* 2016;6:19615.

Alerta submetido em 02/02/2016 e aceito em 02/02/2016.

[9. A famosa teoria do portão revisada](#)

Em 1965, a teoria do portão proposta por Melzack e Wall, postulava que estímulos dolorosos provenientes das fibras normalmente condutoras desses estímulos, as fibras C (amielinizadas) ou A δ (finamente mielinizadas), sofrem modulação negativa no corno dorsal da medula espinhal, contando com a participação de interneurônios inibitórios para controlar a transmissão do estímulo. Assim, os estímulos nociceptivos podem ser ou não compreendidos como dolorosos. Entretanto, no trabalho deste alerta, Francisco Javier Ropero Peláez e Shirley Taniguchi, pesquisadores do Centro de Matemática, Computação e Cognição da Universidade Federal do ABC e do Hospital Albert Einstein, respectivamente, revisitaram a teoria do portão e propuseram dois mecanismos de regulação neuronal: originados da plasticidade sináptica dos receptores de glutamato NMDA e da plasticidade intrínseca.

Na teoria original, Mezack e Wall afirmavam que os neurônios nociceptivos provocam efeitos opostos, inibindo um neurônio e ativando o outro, com intensidade não variável de um neurônio para outro; ainda, que a sensibilidade dos neurônios não se alterava. Por outro lado, propuseram que os estímulos nociceptivos apenas ativam os neurônios e que a intensidade do estímulo pode sofrer alteração ao chegar a outro neurônio, bem como a sensibilidade neuronal pode também ser alterada. Na revisão desta teoria, os pesquisadores desenvolveram um modelo neurocomputacional. Entre outras hipóteses, esses pesquisadores apontaram que a sensação de dor ao tato é possivelmente devida a uma redução/perda do revestimento dos neurônios condutores desse estímulo, fazendo com que os sinais sejam processados mais lentamente, além do interneurônio poder perder seu poder de seletividade. Referência: Peláez, FJR, Taniguchi, S. The Gate Theory of pain revisited: Modeling different pain conditions with a parsimonious neurocomputational model. *Neural Plasticity.* v. 752807, p. 1. 2015.

Alerta submetido em 31/01/2016 e aceito em 02/02/16.

10. Regulação positiva de receptores TRPA1 e TRPV1 no endométrio de ratas dependente de estrogênio

Receptores de potencial transitório com domínios Anquirina 1 (TRPA1) e Vaniloide 1 (TRPV1) são canais catiônicos não seletivos, predominantemente localizados em neurônios peptidérgicos sensitivos, ativados por estímulos inflamatórios e, portanto, participam em processos de inflamação e dor. TRPA1 é ativado por estímulos químicos, baixas temperaturas (<17°C) e ligantes endógenos, enquanto TRPV1 é ativado por calor extremo (>43°C), acidez (pH<5,5), bradicinina, entre outros. Apesar de terem sido identificados no endométrio humano, sua regulação e função neste tecido são desconhecidas. A quantificação nos níveis de expressão destes TRPs dependente de estrogênios e progesterona em endométrio de ratas foi avaliada em comparação com o fator inibidor da migração de macrófagos (MIF), uma citocina inflamatória regulada por estrogênios que participa em respostas imunes e dor. O MIF encontra-se constitutivamente expresso em macrófagos e células T, neurônios, células do endotélio vascular e células do músculo liso, sendo um biomarcador da endometriose. Este estudo apresenta a primeira evidência de que 1) receptores TRPA1 e TRPV1 estão expressos no endométrio de ratas, 2) Estas expressões estão reguladas por estrogênio e, possivelmente, correlacionadas com o fator MIF na regulação do ciclo hormonal, 3) O MIF aumenta significativamente a expressão de TRPA1 e TRPV1, 4) A ação crônica de estrogênios aumenta a ativação de TRPA1 e TRPV1, resultando na indução de expressão de mediadores inflamatórios iNOS e IL-1 β , os quais estão envolvidos na homeostase do endométrio.

Referência: Pohóczky K, Kun J, Szalontai B, Szőke É, Sághy É, Payrits M, Kajtár B, Kovács K, Környei JL, Garai J, Garami A, Perkecz A, Czeglédi L, Helyes Z. Estrogen-dependent up-regulation of TRPA1 and TRPV1 receptor proteins in the rat endometrium. *J Mol Endocrinol.* 2016, 56(2):135-49.