

Caderno de Divulgação Científica**1. Variantes raras do Nav 1.7 associadas à neuropatia diabética periférica**

O Nav 1.7 é um canal de sódio voltagem-dependente codificado pelo gene SCN9A, com papel determinante na excitabilidade de nociceptores. Estudos mostram que mutações de perda de função em Nav 1.7 causam insensibilidade congênita à dor, enquanto mutações de ganho de função são associadas a patologias dolorosas.

A partir disto, foi investigado se variantes raras do Nav 1.7 estariam associadas à dor neuropática em um estudo com 189 pacientes com neuropatia diabética periférica. Os participantes foram divididos em dois grupos: Com dor neuropática (n=111) e sem dor neuropática (n=78). Foram encontradas 12 variantes raras do Nav 1.7 em 10 pacientes com dor neuropática, sendo cinco destas já descritas na literatura em outras desordens de dor neuropática.

Os pacientes com essas variantes raras apresentaram menor tempo de diagnóstico de diabetes, intensidade de dor espontânea superficial e sensibilidade ao estímulo por pressão maiores. A análise eletrofisiológica mostrou que houve mudanças na curva de inativação rápida do canal de sódio Nav 1.7 e também na cinética da inativação (foi mais lenta): desta forma esse canal fica ativo durante mais tempo, e assim aumenta a excitabilidade neuronal e contribui para a sinalização da dor.

Essa descoberta contribuiu para o entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da dor neuropática, o que pode ser relevante para estratégias mais eficazes de tratamento com base em fenótipos específicos.

Referência: Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, Conrad LJ, Ramirez JD, Cox JJ, et al. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. Pain [Internet]. 2017;159(3):1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006396-900000000-99095>

Este alerta foi elaborado na disciplina "395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde" do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 06/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

2. Experiência subjetiva medeia os efeitos do calor nocivo agudo nas respostas autonômicas

Dor é uma experiência subjetiva que pode, ou não, ter origem nociceptiva. Há uma íntima correlação entre sensação dolorosa e estimulação do sistema nervoso autônomo, com desfechos fisiológicos variados, dentre eles a elevação da condutividade elétrica da pele e aumento da dilatação pupilar. Contudo, há uma certa flexibilidade na resposta à sensação da dor, que pode ser afetada por aspectos emocionais, processos psicológicos e experiências prévias. No presente trabalho, os pesquisadores objetivaram avaliar a correlação entre dor e resposta

autônômica, por meio da influência da duração da aplicação de um estímulo térmico em voluntários em duas situações: ausência de conhecimento prévio das temperaturas do ensaio e conhecimento prévio das mesmas. Os voluntários foram submetidos a diferentes estímulos térmicos e tiveram respostas autonômicas avaliadas (condutância elétrica da pele para todos os grupos e dilatação pupilar apenas para o grupo sem conhecimento prévio). Em todos os momentos, aspectos individuais da sensação dolorosa foram mensurados. Observou-se que o aumento do estímulo térmico está intimamente associado à sensação de dor e que o conhecimento prévio, com julgamentos de categoria, modula as respostas autonômicas. Nas avaliações de dor efetuadas, a dor percebida esteve correlacionada com as respostas autonômicas e a experiência da dor foi um importante fator preditivo das mesmas.

Referência: Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC and Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. Pain Journal Online, April 2018, 159 (4), 699 – 711.

Este alerta foi elaborado na disciplina "395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde" do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 13/04/2018 e aceito em 13/04/2018.

3. Cefaléia em salvas

Dor de cabeça é um dos sintomas de dor mais comuns nos humanos. É extremamente raro nunca ter sentido esse incômodo. É uma reação fisiológica normal, no entanto, quando as dores de cabeça ocorrem regularmente e sem desencadeantes adequados, elas deixam de ser consideradas como um sintoma, e passam a ser consideradas como uma doença, cujos exemplos incluem enxaqueca e cefaléia em salvas.

A cefaléia em salvas é uma síndrome excruciante, estritamente unilateral, com ataques que duram entre 15 minutos e 3 horas. Essa dor extremamente intensa em um lado da cabeça geralmente é acompanhada por congestão nasal, olhos vermelhos ou lacrimejantes, sudorese excessiva e edema ocular. Geralmente ocorrem no lado ipsilateral à dor e estão ausentes em apenas 3% dos casos.

A última década obteve progressos consideráveis na compreensão fisiopatológica da cefaléia em salvas e implicou o cérebro, particularmente o hipotálamo, como o gerador da dor e dos sintomas autonômicos. Conexões anatômicas entre o hipotálamo e o sistema trigeminovascular, bem como o sistema nervoso parassimpático, também foram implicados na fisiopatologia da cefaléia em salvas.

O diagnóstico envolve a exclusão de outras cefaléias primárias e cefaléias secundárias e baseia-se principalmente nos sintomas dos pacientes.

O tratamento da cefaléia em salvas fundamenta-se principalmente em dados empíricos e em apenas alguns ensaios clínicos. A maioria dos pacientes recebem tratamento farmacológico preventivo e também no período de dor. Um progresso

notável foi alcançado no desenvolvimento de opções de tratamento eficazes e incluem terapias farmacológicas e neuromodulação.

Referência: Jacqueline Weaver-Agostoni, DO, MPH. Cluster Headache. University of Pittsburgh Medical Center Shadyside Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania

Alerta submetido em 05/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

4. Um novo sistema terapêutico para o alívio da neuralgia pós-herpética

A dor crônica neuropática causada pelo vírus herpes-zoster (HZ) é comumente conhecida como neuralgia pós-herpética (NPH). Essa doença é caracterizada por dores persistente, eritemas e erupções cutâneas. Assim, mesmo após a resolução e cicatrização das lesões na superfície da pele, os sintomas de dor ainda permanecem. Sabe-se que o vírus fica quiescente nos gânglios de nervos sensoriais cranianos e nos gânglios da raiz dorsal espinhais, o qual sensibiliza os neurônios primários. Num estado de depressão da imunidade celular do nosso corpo, o vírus é reativado e migra por meio dos nervos sensitivos até a pele, causando a sintomatologia dolorosa.

Recentemente a empresa Sorrento Therapeutics desenvolveu uma nova abordagem terapêutica para o alívio da dor em pacientes que sofrem com neuralgia pós-herpética. A empresa desenvolveu a ZTlido, um sistema local por meio de um adesivo de lidocaína a 1,8%, que promete oferecer analgesia local durante 12 horas. Com a aprovação e legalização da FDA (Food and Drug Administration), a ZTlido parece ser uma inovação dentre as terapias transdérmicas de uso tópico já existentes, pois ela confere uma maior adesão à pele e com liberação constante ativa em menores concentrações. Estudos clínicos de fase 1 avaliaram a adesão do dispositivo na pele de 54 pacientes saudáveis. Os resultados demonstraram que não houve remoção de adesivo na pele em 87% dos pacientes durante um período de 12 horas, de acordo com a empresa Sorrento. Os outros 13% dos pacientes relataram algumas bordas soltas do adesivo.

Nesse sentido, a utilização da lidocaína tópica para o alívio da dor tem sido bem aceita pelos pacientes, pois apresenta menos efeitos adversos quando comparada com medicamentos administrados sistemicamente, como por exemplo o uso de analgésicos opioides. A ZTlido promete ser uma opção viável para os profissionais a área da saúde no tratamento da neuralgia pós-herpética, mas não excluem os tratamentos primários. Por isso, as diretrizes de controle e prevenção de doenças de tratamentos não-opioides para dor crônica reconhece a lidocaína tópica como uma terapia alternativa.

Fonte: <https://www.specialtypharmacytimes.com/news/non-opioid-pain-patch-approved-for-post-herpetic-neuralgia>

Alerta submetido em 05/03/2018 e aceito em 10/04/2018.

5. Opioides versus não-opioides no tratamento da dor lombar crônica ou dor na osteoartrite do quadril ou do joelho

Os opioides são extensamente utilizados para analgesia de dores moderadas a fortes, entretanto acarretam diversos efeitos adversos, podendo levar à morte. Porém, pesquisadores apontam que essa classe de medicamentos pode não ser a opção mais eficaz para dores nas costas severas e da osteoartrite de joelho e quadril.

Os opioides são drogas analgésicas extensamente utilizadas para dores moderadas a graves no mundo inteiro. Por outro lado, muitas vezes retiradas de uso para determinados pacientes devido seus inúmeros efeitos adversos como constipação, vício, tolerância e até parada respiratória.

Por muitos anos, os opioides estavam presentes nos guias mais renomados de tratamento de diversos tipos de dores, como a dor neuropática. Entretanto, o alto poder de adicção bem como as mortes causadas pelo uso indevido dos mesmos têm preocupado os estudiosos, desencorajando a sua prescrição. Em paralelo, uma meta-análise apontou que os benefícios de analgésicos opioides sobre os não-opioides no tratamento de dor crônica nas costas e artrite é pequeno.

O estudo foi guiado por 240 pacientes portadores de dor crônica severa nas costas (65%) e dor de osteoartrite de joelho e quadril (35%) tomando analgésicos, os quais foram acompanhados por mais de 2 anos. O protocolo de tratamento utilizou 3 etapas, as quais foram supervisionadas por um farmacêutico.

Os autores observam que a medicação foi administrada usando uma estratégia de tratamento para alvo que envolveu um farmacêutico, que revisou as metas individuais de tratamento do paciente e o histórico de medicação do passado. Todos os pacientes receberam drogas em 3 etapas e o estudo foi duplo-cego. No grupo dos opioides, a 1ª etapa foi constituída de administração de morfina de liberação imediata, paracetamol com hidrocodona ou oxicodona de liberação imediata. A 2ª etapa desse grupo foi embasada na administração da morfina de liberação prolongada ou oxicodona de liberação prolongada e a 3ª etapa fentanil transdérmico. No grupo dos não opioides, a 1ª etapa foi constituída de administração de paracetamol ou um anti-inflamatório não esteroideal, a 2ª etapa com medicamentos orais adjuvantes, como nortriptilina, amitriptilina – antidepressivos – e gabapentina – anticonvulsivante – e analgésicos tópicos, como capsaicina ou lidocaína. E, por fim, a 3ª etapa desse grupo houve a administração de drogas que incluem pregabalina (anticonvulsivante), duloxetina (antidepressivo) e tramadol (analgésico potente não opioide).

Após 12 meses de tratamento e acompanhamento desses pacientes, os não-opioides apresentaram maior eficazes na redução da intensidade da dor, inclusive mais de 60% dos pacientes do grupo dos não-opioides relataram uma melhora funcional da dor contra apenas 30% dos pacientes do grupo dos opioides. Por outro lado, os opioides demonstraram maior eficácia na redução da ansiedade, sendo explicada claramente pelo seu mecanismo depressor do sistema nervoso central, mas também apresentaram mais efeitos adversos.

Dado o exposto, o estudo é bastante pertinente, mas há necessidade de estudos mais aprofundados e conclusivos à respeito, haja vista que os analgésicos opioides muitas vezes, dependendo da intensidade da dor, são os medicamentos de primeira escolha, levando ao paciente muitos efeitos adversos, além do alto potencial de abuso e risco de morte.

Referência: Krebs EE1,2, Gravelly A1, Nugent S1, Jensen AC1, DeRonne B1, Goldsmith ES1,3, Kroenke K4,5,6, Bair MJ4,5,6, Noorbaloochi S1. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Mar 6;319(9):872-882.

Alerta submetido em 03/01/2018 e aceito em 10/04/2018.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. Dor induzida pela quimioterapia é promovida pelo aumento de adenosina quinase na medula espinhal dependentes de astrócitos

O desenvolvimento da neuropatia periférica, dor crônica que acomete o sistema nervoso periférico, nervos e gânglios, pode ser induzida pela quimioterapia, comprometendo a continuidade do tratamento e também levar a diminuição e até o término do uso de quimioterápicos, afetando milhares de vidas. As alterações neuropatológicas que ocorrem dentro do sistema nervoso central durante a neuropatia, incluindo neuroinflamação e aumento da excitabilidade neuronal, são causadas por alterações nas comunicações entre neurônios e suas células de suporte, as células da glia (astrócitos, micróglia e oligodendrócitos); mas as vias de sinalização molecular permanecem ainda desconhecidas. A adenosina é um nucleosídeo de purina neuroprotetor potente libertado como contrapartida aos efeitos das alterações neuropatológicas. Nos astrócitos, a sinalização da adenosina em seus receptores é ditada pela adenosina quinase (ADK). Walhman e seu grupo demonstrou que a quimioterapia com oxaliplatina em roedores pode causar aumento da expressão de ADK em astrócitos reativos, o que gera uma redução na sinalização da adenosina no subtipo A3AR (A3AR) dentro da medula espinhal. A desregulação da sinalização ADK e A3AR está associada ao aumento da expressão de interleucina-1 β , uma citocina pró-inflamatória e neuroexcitatória, e também a desregulação está associada à ativação do inflamassoma de receptor NLRP3, presentes em doenças neurodegenerativas, mas não da suposta regulação transcricional da GSK3 β associada à oxaliplatina. A administração intratecal do agonista para receptor A3AR, altamente seletivo, reduziu a produção de IL-1 β e aumentou a expressão de IL-10 que possui ação anti-inflamatória e neuroprotetora. Os efeitos do agonista foram bloqueados quando se tem diminuição na sinalização de IL-10 em ratos, causada pela administração intratecal de anticorpo neutralizante

para IL-10; os bloqueios também foram observados em camundongos knockout para IL-10. Estes resultados permitem uma nova percepção molecular da ação dos quimioterápicos como a oxaliplatina, que é resultado da alteração na relação entre a adenosina quinase e adenosina que ocorre nos astrócitos, modificando o desenvolvimento da dor periférica neuropática e desregulação de IL-10 no mecanismo de ação dos agonistas A3AR. Esse trabalho busca justificar de modo farmacológico a utilização clínica de agonistas A3AR como agentes anticancerígenos auxiliares durante a quimioterapia.

Referência: Wahlman C., Doyle T. M., Little J. W., Luongo L., Janes K., Chez Z. Chemotherapy-induced pain is promoted by enhanced spinal adenosine kinase levels via astrocyte-dependent mechanisms. PAIN, 2018.

Alerta submetido em 04/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

7. Alterações cognitivas em um modelo de dor neuropática em ratos - papel da estabilidade de microtúbulos

Evidências clínicas indicam que alterações cognitivas são comorbidades comuns à dor crônica. Contudo, as bases celulares relacionadas às alterações cognitivas mediadas pela dor crônica ainda não são completamente conhecidas. Esse estudo mostrou que ratos exibiram déficit de memória após serem submetidos ao modelo de dor neuropática SNI (Spared Nerve Injury) e que os níveis de estabilidade dos microtúbulos foram aumentados no hipocampo de ratos com déficit de memória. Tal aumento na estabilização de microtúbulos é marcado por hiperacetilação da α -tubulina. Paclitaxel, um estabilizador farmacológico de microtúbulos, aumentou os níveis de microtúbulos estáveis no hipocampo, induziu déficits de memória e aprendizagem, reduziu a potenciação de longo prazo em preparações hipocâmpais e elevou a hiperacetilação da α -tubulina em células neuroniais do hipocampo de ratos. A infusão intra-cerebroventricular de nocodazol, um desestabilizador de microtúbulos, melhorou os parâmetros de memória em ratos submetidos ao modelo de dor neuropática nesse estudo. A expressão de HDAC6, um deacetilador de α -tubulina, foi reduzida no hipocampo de ratos com prejuízo cognitivo. Os achados desse grupo indicam que a lesão de nervos periféricos afeta o equilíbrio dinâmico dos microtúbulos, que por sua vez é crítico para a estrutura neuronal e plasticidade sináptica.

Referência: Zerong You; Shuzhuo Zhang; Shiqian Shen; Jinsheng Yang; Weihua Ding; Liuyue ang; Grewo Lim; Jason T Doheny; Samuel Tate; Lucy Chen; Jianren Mao. Cognitive Impairment in a rat model of neuropathic pain: Role of Hippocampal Microtubule Stability. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001233

Alerta submetido em 08/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

8. Aversão à dor e o comportamento do tipo ansioso ocorre em decursos temporais diferentes durante a dor crônica

A dor é considerada uma experiência multidimensional que compreende um componente sensorial (i.e. a percepção da severidade e localização da dor) e um

componente afetivo-motivacional (i.e. aversão à dor e aspecto emocional). Na clínica, os pacientes com dor crônica geralmente desenvolvem graus variáveis de sintomas afetivos como ansiedade, depressão e aversão à dor associada com ambientes específicos. Esse componente afetivo-motivacional negativo da dor amplifica a experiência dolorosa.

Neste estudo, os autores investigam a presença de componentes afetivo-motivacionais da dor utilizando o teste da aversão condicionada ao lugar (CPA) para avaliação da aversão a dor e para avaliação do comportamento tipo ansioso utilizam os testes de labirinto em zero elevado (LZE) e campo aberto (CA) em modelo de dor inflamatória crônica (CFA). Os resultados demonstram que os animais que receberam CFA na pata desenvolveram hiperalgesia mecânica até a quarta semana após a injeção comparado com os animais que receberam salina. O teste do CPA mostrou que os animais com dor inflamatória crônica apresentam uma aversão ao compartimento pareado com o CPA, entretanto essa aversão diminui com o tempo, sendo mais significativa na primeira semana e gradativamente menor, na segunda, terceira e quarta semana. Esses achados sugerem que a associação entre a aversão ao estímulo doloroso e o contexto ambiental enfraquece ao longo do tempo. Por outro lado, o comportamento do tipo ansioso foi detectado pela diminuição da distância percorrida e tempo de permanência no centro do CA e nos braços abertos no LZE na terceira e quarta semana após a injeção de CFA. Entretanto, não foi detectado o comportamento do tipo ansioso na primeira e segunda semanas. Esses dados reforçam a ideia de que o aspecto negativo da dor está relacionado com a hiperalgesia. Apesar disso, as manifestações afeto-negativas podem ocorrer em diferentes decursos temporais, o qual enfatiza que a terapia utilizada durante a dor crônica deveria ser específica para cada estágio da dor.

Referência: Wu Y, Yao X, Jiang Y, et al. Pain aversion and anxiety-like behavior occur at different times during the course of chronic inflammatory pain in rats. *Journal of Pain Research*. 2017;10:2585-2593. doi:10.2147/JPR.S139679.

Alerta submetido em 10/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

9. Identificação de estabilizadores ativos na estrutura do receptor Kappa-opioide

Os receptores kappa-opioide (KOP) pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) os quais são ativados por peptídeos endógenos, tais como: dinorfinas, endorfinas e encefalinas. O KOP foi originalmente identificado como um receptor para alucinógenos sintéticos, tendo na verdade como função primordial um alvo molecular alternativo para a criação de analgésicos mais seguros, visando a diminuição dos efeitos colaterais associados ao uso de agonistas opioides. Dentre estes efeitos adversos destacam-se depressão respiratória, tolerância, dependência e constipação.

Che Tao e colaboradores publicaram recentemente na revista *Cell* a identificação estrutural dos KOP estabilizado por nanocorpos no estado ativo, fornecendo assim

maiores detalhes moleculares sobre a capacidade na ativação do receptor, seletividade e sinalização dos KOP. No desenvolvimento desse estudo foi utilizado uma combinação de análises estruturais, docking molecular, estudos de ligação e funcionais. As análises tiveram como objetivo a identificação de novos resíduos importantes presentes na estrutura dos KOP. Assim, foi demonstrado que a substituição do resíduo Y7.35 de ligação pelo W7.35 transforma o equilíbrio do agonista para os KOP. Essa constatação na modificação do resíduo estrutural dos receptores confere padrões de sinalização diferencial resultando em diferentes atividade entre os receptores da classe dos opioides.

O resultado desse estudo explora a concepção que os estudos futuros com novos alvos farmacológicos podem ser personalizados para cada alvo, investigando isoladamente a atividade intrínseca de cada ligante. Em conjunto, esses achados visam a preocupação no desenvolvimento de medicamentos opioides mais seguros, investindo principalmente no design de novos ligantes específicos para os KOP através da análise das estruturas conservadas.

Referência: Che T, Majumdar S, Zaidi SA, Ondachi P, McCorvy JD, Wang S, Mosier PD, Uprety R, Vardy E, Krumm BE, Han G W, Lee M-Y, Pardon E, Steyaert J, Huang X-P, Strachan RT, Tribo AR, Pasternak GW, Carroll IF, Stevens RC, et al. Structure of the Nanobody-Stabilized Active State of the Kappa Opioid Receptor . Cell. 2018 Jan 11; 172(1-2):55-67.e15. <https://www.painresearchforum.org/news/93114-kappa-opioid-receptor-takes-shape>

Alerta submetido em 05/03/2018 e aceito em 10/04/2018.

10. Um trio de canais TRP

O organismo humano apresenta um dos sistemas sensoriais mais complexos na natureza, sendo dotado da capacidade de distinção fina e acurado de alterações ambientais, de modo a melhor se adaptar. Uma das principais modalidades sensorial é a termoccepção, que nos permite detectar variações ambientais na faixa de 0.4°C, possibilitando a fuga de locais nocivamente quentes, mas também garantindo o aconchego de uma lareira em uma noite fria. Sabe-se que existem em nossos gânglios da raiz dorsal (DRG – dorsal root ganglia) uma subpopulação de neurônios dotados de termoccepção, devido a expressão de diferentes receptores pertencentes a família de Receptores de Potencial Transitório (TRP - transient receptor potential), sensíveis tanto a temperaturas inócuas e nocivas, ao frio e ao calor.

Há mais de 20 anos foi descrito o primeiro receptor ativado por calor nocivo. Devido a sua sensibilidade por produtos de origem natural com estrutura química vaniloide este subgrupo foi batizado de Vaniloide (vanilloid): Nascia então o TRPV1. Este receptor é classicamente um homotetrâmero formado por 6 domínios transmembrana, capaz de permear cátions, principalmente cálcio, quando ativado por calor (> 42°C), acidificação (pH < 5.5), lipídios bioativos, agentes oxidantes e mediadores inflamatórios. Devido a essa gama ampla de estímulos, este receptor (TRPV1) já foi descrito como importante ou crucial para diferentes patologias,

principalmente de origem inflamatória e dolorosa. Acreditava-se então, que este seria o receptor pivô para termo-deteccção (nociva e iniqua). Contudo, trabalhos utilizando camundongos transgênicos apresentando a deleção total do TRPV1 apresentam apenas uma perda parcial da capacidade de deteccção de estímulos térmicos.

Durante esse tempo, muitos outros membros da família TRP foram descritos, sendo que a maioria apresenta alguma capacidade de reconhecimento térmico, desde o frio extremo ao calor intenso. Apesar disso, tanto ferramentas farmacológicas quanto genéticas foram incapazes de apontar qual o responsável pela deteccção primordial destes estímulos: muitas linhagens de camundongos transgênicos portadores de deleção gênica total para um ou dois receptores da família TRP foram descritos, mas nenhuma dessas linhagens apresentou uma perda total na capacidade de termo-deteccção. Contudo, recentemente, Vandewauw e colaboradores desenvolveram uma nova linhagem de animais apresentando a deleção total e simultânea de três diferentes membros da família TRP: Vaniloide subtipo 1 (TRPV1), Anquirina subtipo 1 (TRPA1) e Melastatina subtipo 3 (TRPM3). Aparentemente, as deleções individuais destes receptores, bem como deleções duplas são suficientes apenas para diminuir a capacidade de deteccção de estímulos térmicos. Contudo, quando os três receptores são deletados simultaneamente dos camundongos, os experimentos comportamentais demonstraram que esses animais não apresentam qualquer comportamento defensivo quando estimulados com calor nocivo, fato comprovado por experimentos eletrofisiológicos que demonstram a não responsividade de neurônios sensoriais frente a estimulação com calor. Contudo, em testes de preferência ambiental, estes animais apresentam a mesma preferência por ambientes inócuos (aprox. 30°C) em comparação a ambientes aversivos (aprox. 45°C), demonstrando ainda uma clara distinção entre estes dois eventos.

Referência: Ine Vandewauw^{1,2} , Katrien De Clercq^{1,2,3}, Marie Mulier^{1,2} , Katharina Held^{1,2,3}, Silvia Pinto^{1,2} , Nele Van Ranst^{1,2} , Andrei Segal^{1,2} , Thierry Voet⁴, Rudi Vennekens^{1,2} , Katharina Zimmermann⁵, Joris Vriens^{3§} & Thomas Voets¹. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. Letter. doi:10.1038/nature26137.

Alerta submetido em 05/04/2018 e aceito em 10/04/2018.