

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 21/08/2018.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CAMPUS DE JABOTICABAL

**EXPRESSÃO E QUANTIFICAÇÃO DE RECEPTORES
VANILÓIDES TRPV1 NA DERMATITE DIGITAL BOVINA**

Yuri da Silva Bonacin

Médico Veterinário

2017

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CAMPUS DE JABOTICABAL

**EXPRESSÃO E QUANTIFICAÇÃO DE RECEPTORES
VANILÓIDES TRPV1 NA DERMATITE DIGITAL BOVINA**

Yuri da Silva Bonacin

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Marques

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Britto Garcia

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

2017

B697e Bonacin, Yuri da Silva
Expressão e quantificação de receptores vaniloides TRPV1 na dermatite digital bovina / Yuri da Silva Bonacin. -- Jaboticabal, 2017
xi, 68 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2017
Orientador: José Antonio Marques
Co-orientador: Sérgio Britto Garcia
Banca examinadora: Deborah Penteadó Martins Dias, Paulo
Alécio Canola
Bibliografia

1. Bovino. 2. Dor. 3. Vaniloide. 4. Claudicação. 5. Leite. I. Título. II.
Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:617:636.2

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EXPRESSÃO E QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS TRPV1 NA DERMATITE DIGITAL BOVINA

AUTOR: YURI DA SILVA BONACIN

ORIENTADOR: JOSÉ ANTONIO MARQUES

COORIENTADOR: SÉRGIO BRITTO GARCIA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO MARQUES
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Profa. Dra. DEBORAH PENTEADO MARTINS DIAS
Departamento de Cirurgia Veterinária / Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto/SP


Prof. Dr. PAULO ALÉSCIO CANOLA
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 21 de fevereiro de 2017

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

YURI DA SILVA BONACIN – nascido em Santa Rosa de Viterbo /SP, em 1º de setembro de 1989, filho de Alvaro Antonio Bonacin e Carla Maria da Silva Bonacin. Ingressou no curso de Medicina Veterinária em 2008, pela Universidade Federal do Paraná, *campus* Palotina, recebendo o título de Médico Veterinário em 2012. Conclui o Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública, na área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais, junto ao Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel", com início em fevereiro de 2013 até fevereiro de 2015. Ingressou no curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciência Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), bolsista CAPES, sob orientação do Prof. Dr. José Antonio Marques e coorientação do Prof. Dr. Sérgio Britto Garcia. Atualmente pleiteia uma vaga no Programa de Doutorado em Cirurgia Veterinária, pela mesma Universidade.

“Tudo que está no plano da realidade já foi sonho um dia.”

— Leonardo da Vinci

Dedico,

A Deus por ter iluminado o meu caminho até aqui.

*Aos meus pais Carla e Álvaro por todo o apoio e suporte durante toda a
minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente aos meus pais Carla e Alvaro, pela determinação e luta na minha formação pessoal e profissional, por sempre acreditarem no meu potencial e terem me apoiado sempre que foi preciso. Agradeço também a minha irmã Nabila pelas longas conversas e pelo amor fraterno.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. José Antonio Marques, por me acolher e me acompanhar desde o meu Estágio Curricular Obrigatório (2012), pelas conversas de apoio tanto profissional quanto pessoal. Pela ajuda na organização das ideias e execução do projeto.

Ao Prof. Dr. Sergio Britto Garcia por aceitar participar do projeto como coorientador, bem como pela grande ajuda e disposição na realização da parte prática e teórica, cedendo tempo e o espaço físico laboratorial, imprescindíveis para a confecção deste trabalho.

À Universidade Estadual Paulista – UNESP, campus de Jaboticabal, pela oportunidade da realização de um programa de pós-graduação e o Centro de Medicina Legal (CEMEL), pertencente à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (USP), pela disposição de espaço físico e funcionários capacitados.

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

À Letti Agrindus S/A Bela Vista em Descalvado, em especial ao colega Médico Veterinário Carlos Alberto, pela disponibilidade dos animais, que foram parte fundamental na realização do trabalho.

A Samara Beretta pelo companheirismo e ajuda nas horas difíceis.

SUMÁRIO

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Dermatite Digital Bovina.....	3
2.2 Capsaicina.....	7
2.3 Receptores de potencial transitório.....	9
2.4 Receptor vaniloide do tipo 1 (TRPV1).....	11
2.5 Receptores TRPV1 e dor.....	12
2.6 Receptores TRPV1 e doenças da pele.....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 Objetivo Geral.....	17
3.2 Objetivos específicos.....	17
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4.1. Comitê de Ética e Bem-Estar Animal.....	17
4.2. Infra-estrutura.....	18
4.3. Critério de escolha da propriedade.....	18
4.4. Animais e grupos experimentais.....	18
4.5 Colheita de amostras de tecido dérmico.....	20
4.6 Localização anatômica e mensuração das lesões.....	20
4.7 Exame Histológico.....	21
4.8 Exame Imunohistoquímico.....	21
4.9 Contagem de fibras TRPV1 imunomarcadas.....	22
4.10 Fatores de risco.....	22
4.11 Análise Estatística.....	23

5. RESULTADOS.....	23
5.1. Diagnóstico da DDB.....	23
5.2. Localização anatômica das lesões	25
5.3. Mensuração das lesões	25
5.4 Fatores de Risco.....	29
5.5 Exame Imunohistoquímico.....	30
5.6 Expressão de fibras TRPV1.....	31
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	39
8. REFERÊNCIAS.....	40
9. APÊNDICE.....	49

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



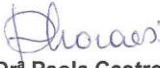
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado “**Classificações macroscópicas e microscópicas da dermatite digital bovina**”, protocolo nº 20067/15, sob a responsabilidade do Prof. Dr. José Antonio Marques, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião extraordinária de 06 de novembro de 2015.

Vigência do Projeto	05/11/2015 a 28/02/2017
Espécie / Linhagem	Bovina/Leiteira
Nº de animais	20 (vinte)
Peso / Idade	Indefinidos/Adultos
Sexo	Fêmeas
Origem	Propriedades particulares

Jaboticabal, 06 de novembro de 2015.


Profª Drª Paola Castro Moraes
 Coordenadora – CEUA

EXPRESSÃO E QUANTIFICAÇÃO DE RECEPTORES VANILÓIDES TRPV1 NA DERMATITE DIGITAL BOVINA

RESUMO - A Dermatite Digital Bovina (DDB) constitui uma das principais causas de graus elevados de claudicação em bovinos leiteiros, em função da dor que estes animais aparentam frente ao estímulo nociceptivo. A hiperalgesia em alguns casos de dor crônica está relacionada à expressão exacerbada de fibras dos receptores vaniloides TRPV1, podendo haver forte correlação com casos crônicos da DDB. No presente estudo foram utilizados 15 bovinos, fêmeas, da raça Holandesa Preto e Branco, com idades de 2 a 7 anos, em lactação com pico médio de 47,85 L, mantidos em regime “free-stall”. Durante o casqueamento realizado na propriedade, as lesões da DDB foram identificadas e divididas em quatro grupos, referentes aos quatro estágios da doença (inicial M1, clássico M2, intermediário M3 e crônico M4). Foram coletadas biópsias por meio de “punch” cutâneo (4mm). Além das lesões foram coletadas amostras de pele sadia de cada animal. Priori às biópsias realizou-se a dimensionamento das lesões, para média comparativa entre os estágios. Os fatores predisponentes ao aparecimento de lesões (idade, número de partos e pico de lactação) foram considerados. As biópsias foram processadas em laboratório e colocadas frente à reação imunológica com anticorpos anti-TRPV1 (Chemicon -USA). Posteriormente as fibras imuno-marcadas nos quatro grupos e pele sadia foram contabilizadas e comparadas. As dimensões das lesões foram analisadas pelo método estatístico descritivo e possuíam média de comprimento e largura no estágio M1 de $5,60\text{mm}\pm 3,20$ x $4,4\pm 1,34\text{mm}$, M2 de $12,60\pm 6,46\text{mm}$ x $14,4\pm 8,87\text{mm}$, M3 de $21,60\pm 3,36\text{mm}$ x $17,20\pm 6,61\text{mm}$ e M4 de $21,60\pm 3,36\text{mm}$ x $24,57\pm 7,32\text{mm}$. Com relação à espessura apresentaram média em M1 de $1,80\pm 1,09\text{mm}$, M2 de $6,20\pm 2,16\text{mm}$, M3 de $7,40\pm 6,54\text{mm}$ e M4 de $8,85\pm 4,14\text{mm}$. Os resultados referentes aos fatores predisponentes foram analisados separadamente com o número de lesões utilizando-se Correlação de Pearson ($p < 0,05$). Houve apenas correlação direta entre o aumento de lesões com o maior número de partos. Os valores da contagem das fibras TPV1 foram analisados pela escala logarítmica, havendo aumento do número de fibras e diferença significativa entre o grupo M4 (estágio crônico da DDB) e os outros grupos.

Palavras-chave: bovino, claudicação, dor, leite, vaniloide

VANILLOID RECEPTOR TRPV1 EXPRESSION AND QUANTIFICATION ON BOVINE DIGITAL DERMATITIS

ABSTRACT – The Bovine Digital Dermatitis (BDD) is one of the main cause on high claudication levels at the dairy cattle, as a result of the pain that appear in those animal front of the nociceptive stimulus. Hyperalgesia in some chronic pain cases is related to the exacerbated expression of vanilloid TRPV1 fibers, and may have a role on the chronic cases of BDD. In the present study, 15 Black and White Holstein cow was used, aged 2 to 7 years old, during lactation with mean peak of 47.85L, kept in the free-stall under the same diet. BDD lesions were identified and divided into 4 stages of the disease (initial M1, classic M2, intermediate M3 and chronic M4), which skin are collected by dermal punch (4mm). In addition to the lesions, healthy skin samples were collected from each animal. Prior to the biopsies, the lesion dimensions were taken, for comparative average between the stages. Predisposing factors to the lesions appearance (age, number of births and lactation peak) were considered. The biopsies were processed at the laboratory and reacted with anti-TRPV1 antibodies (Chemicon -USA). The immuno-marked fibers in the four groups and healthy skin were counted and compared. The lesion dimensions were analyzed by descriptive statistical method and had a M1 mean length/ width on M1 of 5,60mm±3,20 x 4,4±1,34mm, M2 of 12,60±6,46mm x 14,4±8,87mm, M3 of 21,60±3,36mm x 17,20±6,61mm and M4 of 21,60±3,36mm x 24,57±7,32mm. The thickness mean value in M1 of 1.80 ± 1.09mm, M2 of 6.20 ± 2.16mm, M3 of 7.40 ± 6.54mm and M4 of 8.85 ± 4.14mm. The predisposing factors results were analyzed separately with the number of lesions by Pearson Correlation statistic method ($p < 0.05$). There was difference between more lesion and birth numbers. TRPV1 fiber counts were analyzed by logarithmic scale ($p < 0.05$), with a significant difference between the M4 group (chronic stage of DDB) and the other groups.

Key words: bovine, claudication, pain, milk, vanilloid

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP – Trifosfato de adenosina

A β - Fibras Beta mielinizadas

A δ - Fibras Delta mielinizadas

Ca²⁺ - Cálcio

cm - Centímetros

DDB - Dermatite Digital Bovina

kg/dia – quilograma por dia

L – Litro

Max – Valor Máximo

Min – Valor mínimo

mL – Mililitros

mm – Milímetros

ms - Milissegundos

NADA - Dopamina N-araquidonoil

°C – Graus Celsius

PBS - Solução-tampão de fosfato

PGE2 – Prostaglandina E2

PGI2 - Prostaciclina

pH – Potencial Hidrogeniônico

RTX – Resiniferatoxina

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TRP - Receptor de Potencial Transitório

TRPA1- Proteína de Trasmembrana Ankyryn

TRPMLs - Receptores de Potencial Transitório mucolipinos

TRPMs - Receptores de Potencial Transitório Longos

TRPN - Receptores de Potencial Transitório NompC

TRPPs - Receptores de Potencial Transitório Policistinos

TRPV1 - Receptor de Potencial Transitório Vanilóide do tipo 1.

TRPVs - Receptores de Potencial Transitório Vanilóides

VR1 – Receptor Vanilóide do tipo 1

µm – Micrômetro

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Localização anatômica e contagem das lesões da Dermatite Digital Bovina em 15 animais da Raça Holandesa, positivos para a doença, com a distribuição das lesões nos membros torácicos e pélvicos, demonstrando a prevalência através de análise estatística descritiva.....	25
Tabela 2. Médias (\pm desvio padrão) em milímetros e mediana (min-max) do comprimento de lesões da Dermatite Digital Bovina em 15 animais da raça Holandesa, dimensionadas por paquímetro manual, distribuídas de acordo com o estágio da lesão (M1, M2, M3 e M4), sendo M1 as lesões iniciais, M2 as lesões Clássicas, M3 o estágio intermediário e M4 as lesões crônicas	26
Tabela 3. Médias (\pm desvio padrão) em milímetros e mediana (min-max) da largura de lesões da Dermatite Digital Bovina em 15 animais da raça Holandesa, dimensionadas por paquímetro manual, distribuídas de acordo com o estágio da lesão (M1, M2, M3 e M4), sendo M1 as lesões iniciais, M2 as lesões Clássicas, M3 o estágio intermediário e M4 as lesões crônicas	27
Tabela 4. Médias (\pm desvio padrão) em milímetros e mediana (min-max) da espessura de lesões da Dermatite Digital Bovina em 15 animais da raça Holandesa, dimensionadas por paquímetro manual, distribuídas de acordo com o estágio da lesão (M1, M2, M3 e M4), sendo M1 as lesões iniciais, M2 as lesões Clássicas, M3 o estágio intermediário e M4 as lesões crônicas	27
Tabela 5. Relação entre o número de lesões, partos, pico de lactação e idade dos 15 animais da raça Holandesa, mantidos em regime de criação <i>free stall</i> , em propriedade da cidade de Descalvado – SP, avaliados quanto a presença da Dermatite Digital Bovina	29
Tabela 6. Médias (\pm desvio padrão) e mediana (min-max) dos Fatores de risco (partos, pico de lactação atual e idade) relacionados ao aparecimento de lesões da Dermatite Digital Bovina	29

Tabela 7. Subdivisões dos fatores de risco (partos, pico de lactação atual e idade) relacionados ao aparecimento de lesões da Dermatite Digital Bovina, com a porcentagem de animais alocados em cada grupo	30
Tabela 8. Contagem média de fibras imuno-marcadas TRPV1 em amostras de DDB divididas nos quatro estágios da doença e grupo controle, realizada em vinte campos microscópicos por amostra.....	32
Tabela 9. Valores da média/desvio padrão da contagem de fibras imuno-marcadas TRPV1 de amostras colhidas de lesões da Dermatite Digital bovina, em 15 animais da raça Holandesa, divididos em cinco grupos experimentais: amostras de pele sadias (S), (M1, M2, M3 e M4), sendo M1 as lesões iniciais, M2 as lesões Clássicas, M3 o estágio intermediário e M4 as lesões crônicas.....	32
Tabela 10. Dimensões (comprimento, largura e espessura) das lesões de Dermatite Digital Bovina em 15 animais da raça Holandesa, dimensionadas por paquímetro manual, distribuídas de acordo com o estágio da lesão (M1, M2, M3 e M4), sendo M1 as lesões iniciais, M2 as lesões Clássicas, M3 o estágio intermediário e M4 as lesões crônicas.....	51

LISTA DE FIGURAS

	Página
<p>Figura 1. Estrutura dos canais de receptores de potencial transitório, ilustrando os domínios que transpõe as membranas intra e extracelular (S1-S6), com atenção à região do poro (P) e os grupos funcionais intracelulares: carboxila (C) e N-terminal (N). Fonte: Adaptado de CLAPHAM et al., 2001</p>	10
<p>Figura 2. Imagem fotográfica de lesões da DDB, indicadas pela seta azul. (A) Vista plantar do espaço interdigital do membro pélvico esquerdo de bovino da raça Holandesa, apresentando estágio inicial da DDB, com lesão M1; (B) Vista palmar do espaço interdigital do membro torácico esquerdo de bovino da raça Holandesa, apresentando lesão ulcerada, característica do estágio clássico de lesão M2; (C) Vista plantar do espaço interdigital do membro torácico direito de bovino da raça Holandesa, apresentando estágio intermediário da DDB, onde é possível a visualização de uma crosta cobrindo a lesão, característica de estágio M3; (D) Vista plantar do espaço interdigital do membro pélvico direito de bovino da raça Holandesa, com lesão hiperqueratinizada, apresentando pelos, condizente com o estágio crônico M4. Fonte: Propriedade Leiteira localizada no município de Descalvado, SP, Brasil.....</p>	24
<p>Figura 3. Médias em milímetros e desvio padrão de lesões da Dermatite Digital Bovina em 15 animais da raça Holandesa, dimensionadas por paquímetro manual, representadas no eixo Y e distribuídas no eixo X de acordo com o comprimento, largura e espessura, agrupadas pelo estágio das lesões (M1, M2, M3 e M4), sendo M1 as lesões iniciais, M2 as lesões Clássicas, M3 o estágio intermediário e M4 as lesões crônicas. a, b, c Diferem estatisticamente de M1</p>	28
<p>Figura 4. Amostras de pele bovina sadia, imuno-marcadas para fibras TRPV1 (setas amarelas) de lesões da Dermatite Digital Bovina, realizada em microscópio óptico na lente objetiva de 100X, em 15 animais da raça Holandesa. (S) mostra as fibras imunomarcadas no grupo controle, com amostras de pele sadias. (M2) mostra as fibras TRPV1 imunomarcadas no grupo de lesões clássicas e ulcerativas da Dermatite Digital Bovina. (M4) mostra as fibras TRPV1 imunomarcadas no grupo de lesões crônicas da Dermatite</p>	

Digital Bovina. Fonte: Centro de Medicina Legal da Universidade de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil31

Figura 5. Valores médios da contagem de fibras TRPV1 imuno-marcadas nos quatro estágios da Dermatite Digital Bovina, em amostras colhidas de 15 animais da raça Holandesa, expressas em gráfico de linhas. Demonstrando as amostras de tecido sadio (a), estágio M1 com lesões iniciais (b), M2 com lesões Clássicas (c), M3 com estágio intermediário (d) e M4 com lesões crônicas (e).....33

1. INTRODUÇÃO

O estudo de receptores vaniloides transitórios do tipo 1 (TRPV1), demonstram sua forte interação com o processo de transmissão da dor. Estes são ativados por muitas substâncias externas, dentre elas a capsaicina, que constitui o principal componente das pimentas conhecidas por sua picância (CATERINA et al., 1997). Porém, podem ser ativados por outras substâncias, tal como produtos da lipoxigenase (leucotrieno B4), ATP, prostaglandinas (PGE2, PGI2), histamina, proteases (SULK; STEINHOFF, 2015). Assim, acredita-se que os receptores TRPV1 constituam importante mecanismo modulador da dor. Por meio de métodos de imunohistoquímica, foi possível identificar expressão significativa destes receptores em pacientes que sofriam de hiperalgesia (EHNIS-PÉREZ et al., 2016).

Os elevados graus de claudicação nos animais acometidos pela DDB, constituem um dos maiores problemas na pecuária leiteira (BARKEMA et al., 1994; RADOSTITS et al., 2006; KRULL et al., 2016). A medida que os animais são mantidos em regime fechado de estabulação, os custos de produção aumentam e o surgimento de doenças pode interferir diretamente na receita produzida pelas propriedades leiteiras. As afecções podais são o maior problema encontrado nas propriedades e conseqüentemente geram os maiores gastos. (BARKEMA et al., 1994).

As perdas relacionadas à produção leiteira estão diretamente relacionadas com o grau e a presença de claudicação nesses animais (BARKEMA et al., 1994; WARNICK et al., 2001; GREEN et al., 2002, BICALHO et al., 2007). Em estudo realizado na Holanda por Bruijnjs e colaboradores (2010), estimou-se que o gasto médio por ano com afecções podais, em uma propriedade com 65 animais, é de U\$4.899 (U\$ 75/vaca). Independente da presença ou não de sinais clínicos, estimou-se que 44% dos custos eram relacionados à perda na produção leiteira e que a DDB era responsável pela maior quantia relacionada aos gastos, estimando-se um gasto anual de U\$1.517.

Quando analisamos as grandes perdas econômica da doença e a hiperalgesia demonstrada, pode existir forte interação da sintomatologia clínica com a maior expressão de receptores TRPV1. Tal expressão constitui um importante avanço na

melhoria do bem-estar animal, diminuição de gastos e uma alternativa promissora para possíveis novos tratamentos, além de ajudar na caracterização da patogenia da DDB, a qual ainda não foi elucidada completamente.

7. CONCLUSÃO

Conclui-se que através do método imunohistoquímico, foi possível identificar a presença de receptores TRPV1 em amostras de pele sadia e de lesões da Dermatite Digital Bovina, bem como realizar a contagem destas fibras e comparar entre os diferentes grupos experimentais. Através da comparação entre os 4 estágios da DDB (M1, M2, M3 e M4), foi possível evidenciar um aumento significativo das fibras TRPV1 no estágio crônico (M4) da doença, sustentando a hipótese de que este aumento possa estar relacionado à hiperalgesia presente nos animais acometidos.

8. REFERÊNCIAS

ARGÁEZ-RODRIGUEZ, F.J.; HIRD, D.W.; HERNÁNDEZ DE ANDA, J.; READ, D.H.; RODRÍGUEZ-LAINZ, A. Papillomatous digital dermatitis on a commercial dairy farm in Mexicali, Mexico: incidence and effect on reproduction and milk production. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 32 (3-4), p. 275-286, 1997.

BARHEMA, H. W.; WESTRIK, J. D.; VAN KEULEN, K. A. S.; SCHUKKEN, Y. H.; BRAND, A. The effects of lameness on reproductive performance, milk production and culling in Dutch dairy farms. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v.20, p.249–259, 1994.

BARON R.; BINDER A.; WASNER G. Neuropathic pain: assessment, understanding and treatment. **Lancet Neurology**, London, v.9, p. 807–819, 2010.

BAYLIE, R.L.; BRAYDEN, J.E.; TRPV channels and vascular function. **Acta Physiologica**, Malden, v.203, n.1, p. 99-116, 2011.

BENNETT, D. L.; WOODS, C. G. Painful and painless channelopathies. **Lancet Neurology**, London, v.13, p.587–99, 2014.

BERRY, S.L.; Digital Dermatitis (Papillomatous Digital Dermatitis, Hairy Heel Warts, Foot Warts), **Veterinary Clinics Of North America: Food Animal Pract**, Philadelphia, v.17, n.1, p.129-141, 2015.

BERRY, S.L.; ERTZE, R.A.; READ, D.H.; HIRD, D.W. Field evaluation of prophylactic and therapeutic effects of a vaccine against (papillomatous) digital dermatitis of dairy cattle in two California dairies. In: **13th International Symposium on Ruminant Lameness**, Maribor, Slovenia, p.30–137, 2004.

BEVAN S.; HOTH, S.; HUGHES, G.; JAMES, I.F.; RANG, H.P.; WALPOLE, C.S.; YEATS, J.C. Capsazepine: a competitive antagonist of the sensory neurone excitant capsaicin. **British Journal of Pharmacology**, Malden, v.107, p.544–552, 1992.

BICALHO, R. C.; CHEONG, S. H.; CRAMER, G.; GUARD, C. L. Association between visual locomotion score and an automated locomotion score in lactating Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, Champaign v.90, n.10, p.3294–3300, 2007.

BINDER, A.; MAY, D.; BARON, R.; MAIER, C.; TÖLLE, T.R.; TREEDE, R.D.; BERTHELE, A.; FALTRACO, F.; FLOR, H.; GIERTHMÜHLEN, J.; HAENISCH, S.; HUGE, V.; MAGERL, W.; MAIHÖFNER, C.; RICHTER, H.; ROLKE, R.; SCHERENS, A.; ÜÇEYLER, N.; UFER, M.; WASNER, G.; ZHU, J., CASCORBI, I. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. **PLoS One**, Chicago, v.6: e17387, 2011.

BINSHTOK, A.M.; BEAN, B.P., WOOLF, C.J. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature*, London, v.449, n.7162, p. 607-610, 2007.

BLOWEY, R. W.; CARTER, S. D.; WHITE, A. G.; BARNES, A. *Borrelia burgdorferi* infections in UK cattle: a possible association with digital dermatitis. **Veterinary Record**, London, v.135, n.24, p.577–578, 1994.

BORGMANN, I. E. ; BAILEY, J. ; CLARK, E. G. Spirochete-associated bovine digital dermatitis. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.37, n.1, p.35-37, 1996.

BROWN, D.C. ; IADAROLA, M.J. ; PERKOWSKI, S.Z. ; HARDEM, E. ; SHOFER, F. ; LASZLO, K.J., OLAH, Z. ; MANNES, A.J.. Physiologic and antinociceptive effects of intrathecal resiniferatoxin in a canine bone cancer model. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.103, p.1052–9, 2005.

CATERINA, M. J. An Introduction to Transient Receptor Potential Ion Channels and Their Roles in Disease, in: SZALLASI, A. **TRP Channels as Therapeutic Targets, from Basic Science to Clinical Use**, 1st ed. London: Elsevier, 2015, p. 2-10.

CATERINA, M.J.; JULIUS, D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. **Annual Review of Neuroscience**, Palo Alto, v. 24, p. 487-517, 2001.

CATERINA, M.J.; LEFFLER, A.; MALMBERG, A.B.; MARTIN, W.J.; TRAFTON, J.; PETERSEN-ZEITZ, K.R.; KOLTZENBURG, M.; BASBAUM, A.; JULIUS, D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. **Science**, Washington, v.288, n.5464, p.306-313, 2000.

CATERINA, M.J.; SCHUMACHER, M.A.; TOMINAGA, M.; ROSEN, T.A.; LEVINE, J.D.; JULIUS, D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. **Nature**, London, v.389, p.816-824, 1997.

CHELI, R.; MORTELLARO, C.M. La dermatite digitale del bovino. In: **Proceedings of the 8th International Meeting on Diseases of cattle**, Milan, Italy, p.208–213, 1974. Clapham, D.; Runnels, L.; STRUBING, C. The TRP ion channel family. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v.2, p.387–396, 2001.

CLAPHAM, D.E.; JULIUS, D.; MONTELL, C.; SCHULTZ, G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Transient Receptor Potential Channels, **Pharmacological Reviews**, Bethesda December 1, v. 57, n.4, p.427-450, 2005.

CLAPHAM, D.E.; RUNNELS, L.W.; STRUBING, C. The TRP ion channel family. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v.2, p.387-396, 2001.

COSENS, D.J.; MANNING, A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant. **Nature**, London, v.224, p.285-287, 1969.

DELUYKER, H.A.; GAY, J.M.; WEAVER, L.D.; AZARI, A.S. Change of milk yield with clinical diseases for a high producing dairy herd. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.74, n.2, p. 436-445, 1991.

DEMIRKAN, I; WALKER, R. L.; MURRAY, R. D.; BLOWEY, R. W.; CARTER, S. D. Serological Evidence of Spirochaetal Infections Associated With Digital Dermatitis in Dairy Cattle. **Veterinary Journal**, London, v.157, n.1, p. 69-77, 1999.

DIRKSEN, G.; STOBER, E.M. As afecções dos cascos dos bovinos: melhor prevenir que curar. **Revista a Hora Veterinária**, Porto Alegre, v.1, n.3, p. 3-18, 1981.

DOPFER, D; KOOPMANS, A; MEIJER, F. A.; SZAKÁLL, I; SCHUKKEN, Y. H.; KLEE, W.; BOSMA, R. B.; CORNELISSE, J. L.; VAN-ASTEN, A. J.; Histological and bacteriological evaluation of digital dermatitis in cattle, with special reference to spirochaetes and *Campylobacter faecalis*. **Veterinary Record**, London v.140 n.24, p. 620-623, 1997.

EHNIS-PÉREZ, A.; TORRES-ÁLVAREZ, B.; CORTÉS-GARCÍA, D.; HERNÁNDEZ-BLANCO, D.; FUENTES-AHUMADA, C.; CASTANEDO-CÁZARES, J.P. Relationship between transient receptor potential vanilloid-1 expression and the intensity of sensitive skin symptoms **Journal of Cosmetic Dermatology**, Malden, v.15, p.231–237, 2016.

ELLIOTT, M.K.; ALT, D.P.; ZUERNER, R. L.; Lesion Formation and Antibody Response Induced by Papillomatous Digital Dermatitis-Associated Spirochetes in a Murine Abscess Model. **Infections and Imunity**, Washington, v. 75, p. 4400-4408, 2007.

EVANS, N. J.; BLOWEY, R. W.; TIMOFTE, D.; ISHERWOOD, D. R.; BROWN, J. M.; MURRAY, R.; PATON, R. J.; CARTER, S. D. Association between bovine digital dermatitis treponemes and a range of 'non-healing' bovine hoof disorders. **Veterinary Record**, London, v. 168, n.8, p. 214, 2011.

FRANKENA, K.; STASSEN, E.N.; NOORDHUIZEN, J.P.; GOELEMA, J.O.; SCHIPPER, J.; SMELT, H.; ROMKEMA, H. Prevalence of lameness and risk indicators for dermatitis digitalis (Mortellaro disease) during pasturing and housing of dairy cattle. **Proceedings of a meeting - Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine**, Denmark, p. 107-118, 1991.

GOLD, M.S.; GEBHART, G.F., Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. **Nature Medicine**, New York, November, v.16, n.11, p.1248–1257, 2010.

GOMEZ ,A.; COOK, N.B.;RIEMAN ,J.; DUNBAR, K.A.; COOLEY, K.E.; SOCHA, M.T.; DÖPFER, D. The effect of digital dermatitis on hoof conformation. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.98, p.927-936, 2015.

GOPINATH, P.; WAN, E.; HOLDCROFT, A.; FACER, P.; DAVIS, J.B.; SMITH, G.D.; BOUNTRA, C.; ANAND, P. Increased capsaicin receptor TRPV1 in skin nerve fibres and related vanilloid receptors TRPV3 and TRPV4 in keratinocytes in human breast pain. **BMC Womens's Health**, v.5, n.2, p.1-10.

GREEN, L. E.; HEDGES, V. J.; SCHUKKEN, Y. H.; BLOWEY, R. W.; PACKINGTON, A. J. The impact of clinical lameness on the milk yield of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 85, p. 2250–2256, 2002.

GREENOUGH, P.R. **Bovine Laminitis and Lameness - A hands-on Approach**, 1st ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

GUARD, C. Musculoskeletal Disorders, in: DIVERS, T. J. & PEEK, S. F. **Rebhun's diseases of dairy cattle**, 2nd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2008, p. 473 – 476.

GHILARDI, J.R.; RÖHRICH, H.; LINDSAY, T.H.; SEVCIK, M.A.; SCHWEI, M.J.; KUBOTA, K.; HALVORSON, K.G.; POBLETE, J.; CHAPLAN, S.R.; DUBIN, A.E.; CARRUTHERS, N.I.; SWANSON, D.; KUSKOWSKI, M.; FLORES, C.M.; JULIUS, D.; MANTYH, P.W. Selective Blockade of the Capsaicin Receptor TRPV1 Attenuates Bone Cancer Pain. **Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 25, n.12, p. 3126-3131, 2005.

HANNA, P.; LOFSTEDT, J.; DUIVENVOORDEN, P. Papillomatous digital dermatitis in a Canadian dairy herd. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.35, n.9, p.657, 1994.

HOLZHAUER, M.; HARDENBERG, C.; BARTELS, C.J.; FRANKENA, K. Herd- and cow-level prevalence of digital dermatitis in the Netherlands and associated risk factors. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.89, n.2, p.580-588, 2006.

HOLZHAUER, M.; BARTELS, C.J.M.; DÖPFER, D.; VAN SCHAİK, G.; Clinical course of digital dermatitis lesions in an endemically infected herd without preventive herd strategies. **The Veterinary Journal**, London, v.177, p. 222-230, 2008.

HUANG, S.M.; BISOGNO, T; TREVISANI, M.; AL-HAYANI, A.; FEZZA, L.F.; TOGNETTO, M.; PETROS, T.J.; KREY, J.F.; CHU, C.J.; MILLER, J.D.; DAVIES, S.N.; GEPPETTI, P.; WALKER, J.M.; DI MARZO, V. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v.99, n.12, p.8400-8405, 2002.

JANCSÓ, N.; JANCSÓ-GÁBOR, A.; SZOLCSÁNYI, J. The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in human skin and in the eye and paw of the rat. **British Journal of Pharmacology**, Malden, v.33, p.32–41, 1968.

JULIUS, D.; BASBAUM, A.I., Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, London v. 413, p. 203–210, 2001.

KARAI, L.; BROWN, D.C.; MANNES, A.J.; CONNELLY, S.T.; BROWN, J.; GANDAL, M.; WELLISCH, O.M.; NEUBERT, J.K.; OLAH, Z.; IADAROLA, M.J. Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v.113, n.9, p. 1344-1352, 2004.

KLITGAARD, K.; BOYE, M.; CAPION, N.; JENSEN, T.K.; Evidence of Multiple Treponema Phylotypes Involved in Bovine Digital Dermatitis as Shown by 16S rRNA Gene Analysis and Fluorescence In Situ Hybridization *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v.80, n.14, p. 4427-4432, 2014.

KRAJEWSKA, A. M.; POWERS, J. J. Sensory Properties of Naturally Occurring Capsaicinoids. **Journal of Food Science**, Malden, v. 53, p. 902–905, 1988.

KRULL, A.C.; COOPER, V.L.; COATNEY, J.W.; SHEARER, J.K.; GORDEN, P.J.; PLUMMER, P.J. A Highly Effective Protocol for the Rapid and Consistent Induction of Digital Dermatitis in Holstein Calves. **PLoS One**, Chicago, v.11, n.4, e0154481, 2016.

KRULL, A.C.; SHEARER, J.K.; GORDEN, P.J.; COOPER, V.L.; PHILLIPS, G.J.; PLUMMER, P.J. Deep sequencing analysis reveals temporal microbiota changes associated with development of bovine digital dermatitis. **Infection and Immunity**, Washington, v. 82, p.3359–3373, 2014.

LAHUNTA, A.; GLASS, E. General Sensory Systems: General Proprioception and General Somatic Afferent, in: LAHUNTA, A.; GLASS, E. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology** 3th ed, St. Louis, Saunders, 2009, p.221-242.

LATRÉMOLIÈRE, A. Spinal plasticity of the nociceptive system: the role of central sensitization in chronic pain states. In: BATTAGLIA, A.A. **An Introduction to Pain and its Relation to Nervous System Disorders**, Hoboken, Wiley, 2016, p. 35-87.

LAVEN, R.; LOGUE, D.N. Treatment strategies for digital dermatitis for the UK. **Veterinary Journal**, London, v. 171, n.1, p.79-88, 2004.

LEFEBVRE, R.B. Spiral-curved organism. In: HIRSH, D.C.; MACLACHLAN, N.J.; WALKER, R.L. **Veterinary Microbiology**, 3th ed., Ames, Wiley-Blackwell, 2013, p.179-183.

MALMBERG, A. B.; BLEY, K. R. **Turning up the heat on pain: TRPV1 receptors in pain and inflammation**, 1st ed., Basel, Birkhauser Verlag, p.IX, 2005.

MARTINS, D.; TAVARES, I., MORGADO, C. “Hotheaded”: The role OF TRPV1 in brain functions. **Neuropharmacology**, Coventry, v.85, p. 151–157, 2014.

MONTELL C. The TRP superfamily of cation channels. **Science Signaling**, Washington, v.22. p.re3, 2005.

MONTELL, C; RUBIN, G.M.; Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. **Neuron**, Cambridge, v.2. p. 1313-1323, 1989.

MUMBA, T.; DÖPFER, D.; KRUITWAGEN, C.; DREHER, M.; GAASTRA, W. AND VAN DER ZEIJST, B.A.M.; Detection of Spirochetes by Polymerase Chain Reaction and its Relation to the Course of Digital Dermatitis after Local Antibiotic Treatment in Dairy Cattle. **Journal of Veterinary Medicine**, Berlin, v.46, p.117-126, 1999.

MURRAY, R.D.; DOWNHAM, D.Y.; DEMIRKAN, I.; CARTER, S.D. Some relationships between spirochaete infections and digital dermatitis in four UK dairy herds. **Research in Veterinary Science**, London, v.73, p.223–230, 2002.

NASCIMENTO, L.V.; MAUERWERK, M.T.; SANTOS, C.L.; BARROS FILHO, I.R.D.; JÚNIOR, E. H. B.; SOTOMAIOR, C.S.; MADEIRA, H.M.F.; OLLHOFF, R.D. Treponemes detected in digital dermatitis lesions in Brazilian dairy cattle and possible host reservoirs of infection. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 53, p.1935–1937, 2015.

NUTTER, W. T.; MOFFITT, J. A. Digital dermatitis control. **Veterinary Record**, London, v.126, n.8, p. 200-201, 1990.

ONYIRO, M.O.; ANDREWS, J.L.; BROTHERSTONE, S. Genetic parameters for digital dermatitis and correlations with locomotion, production, fertility traits, and longevity in Holstein-Friesian dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v. 91, p. 4037-4046, 2008.
OWSIANIK, G.; TALAVERA, K.; VOETS, T.; NILIUS, B. Permeation and selectivity of TRP channels. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v.68, p.685–717, 2006.

PAGURA, J.R. Taxonomia da dor. In: NETO, O.A.; COSTA, C.M.C.; SIQUEIRA, J.T.T.; TEIXEIRA, M.J. **Dor: princípios e prática**, 1ªed., Porto Alegre: Artemed; 2009, p.91-93.

PALMER, M.A.; DONNELLY, R.F.; GARLAND, M.J.; MAJITHIYA, R.; O'CONNELL, N.E. The effect of slurry on skin permeability to methylene blue dye in dairy cows with and without a history of digital dermatitis. **Animal**, France, v.7, n.10, p.1731-1737, 2013.

PALMER, M.A.; O'CONNELL, N.E. Digital Dermatitis in Dairy Cows: A Review of Risk Factors and Potential Sources of Between-Animal Variation in Susceptibility, **Animals (Basel)**, Switzerland, v.5, n.3, p. 512-535, 2015.

PHILLIPS, K.; CLAUW, D.J. Central pain mechanisms in chronic pain states-maybe it is all in their head. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Washington, v.25, n.2. p. 141-154, 2011.

RABELO, R.E.; VULCANI, V.A.S.; DE SANT'ANA, F.J.F.; LIMA, C.R.O.; RABBERS, A.S.; HELRIGEL, P.A.; DIAS, M. Influence of different digital diseases in

lameness of dairy cows in southwest of the state of Goiás. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 20, n.4, p.198-203, 2013.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P.D. Diseases associated with bacteria, in: "**Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses**, 10 th ed., New York, Saunders, 2006, p. 1066-1070.

RATHMELL, J.P; FIELDS, H.L., Pain: pathophysiology and management. In: LONGO, D.L.; KASPER, D.L.; JAMESON, J.L.; FAUCI, A.S.; HAUSER, S.L.; LOSCALZO, J. **Harrison's Neurology in Clinical Medicine**, 3rd ed. McGraw-Hill Education, 2013, p. 40-51.

READ, D. H.; WALKER, R. L. Papillomatous digital dermatitis footwarts in California dairy cattle: clinical and gross pathological findings. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v.10, p.67–76, 1998.

REBHUN, W.C.; PAYNE, R.M.; KING, J.M.; WOLFE, M.; BERG, S. Interdigital papillomatosis in dairy cattle. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Chicago, v.177, p.437–446, 1980.

RIBEIRO, P.N.; BORGES, J.R.; MÁRSICO, F.; PITOMBO, C.A. Incidência de afecções podais em bovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Arquivo da Escola de Medicina Veterinária UFBA**, Salvador, v.15, n.1, p.28-33, 1992.

RODRÍGUEZ-LAINZ, A.; HIRD, D.W.; CARPENTER, T.E.; READ, D.H. Case-control study of papillomatous digital dermatitis in southern California dairy farms. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 28, p. 117-131, 1996.

SILVEIRA, J.B.; MENECELLI, A.A.; ANDRADE, E.F.; MATHIAS, L.A. Levantamento epidemiológico das principais afecções podais em bovinos no município de Votuporanga-SP. **Ciência Veterinária**, Jaboticabal, v.2, p.18-19, 1988.

SOMERS, J. G. C. J.; FRANKENA, K.; NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N.; METZ, J. H. M.; Prevalence of claw disorders in Dutch dairy cows exposed to several floor systems. **Journal of Dairy Science**, Champagne, v. 86, p. 2082–2093, 2003.

SOMERS, J. G. C. J.; FRANKENA, K.; NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N.; METZ, J. H. M. Risk factors for digital dermatitis in dairy cows kept in cubicle houses in The Netherlands. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 71(1-2), p. 11–21, 2005.

SOUZA, P. T., ROSSI, A. V., DETERMINAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA INDIRETA DE CAPSAICINOIDES EM PIMENTAS *Capsicum A* PARTIR DA REAÇÃO COM O COMPLEXO DE Co (II) COM 4-(2-PIRIDILAZO) RESORCINOL. **Química Nova**, São Paulo, v.37, p.631-631, 2014.

SULLIVAN, L.E.; EVANS, N.J.; BLOWEY, R.W.; GROVE-WHITE, D.H.; CLEGG, S.R.; DUNCAN, J.S.; CARTER, S.D. A molecular epidemiology of treponemes in beef cattle digital dermatitis lesions and comparative analyses with sheep contagious ovine digital dermatitis and dairy cattle digital dermatitis lesions. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.178, n.1-2, p. 77-87, 2015.

SULK, M.; STEINHOFF, M. Role of TRP Channels in Skin Diseases, in: **Szallasi, A. TRP Channels as Therapeutic Targets From Basic Science to Clinical Use**, London, Elsevier, 2015, p.293-321.

SZALLASI, A.; BLUMBERG, P.M. Resiniferatoxin and its analogue provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid (capsaicin) receptors. **Life Sciences**, Amsterdam, v.47, p.1399-1408, 1990.

TEIXEIRA, M.J., Fisiopatologia Da dor. In: NETO, O.A.; COSTA, C.M.C.; SIQUEIRA, J.T.T.; TEIXEIRA, M.J. **Dor: princípios e prática**. Porto Alegre: Artemed; 2009. p.145-156.

THRESH, L.T. Isolation of capsaicin. **Pharmaceutical Journal**, London, v.6., p.941, 1846.

TOMASELLA, T.E.; FILHO, L.C.N.; AFFONSO, M.Z.; JUNIOR, F.B.; SILVA, L.C.; OKANO, W.; Prevalência e classificações de lesões podais em bovinos leiteiros na região de Belo Horizonte-MG. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Ceará, v.8, n.1, p.115 - 128, 2014.

TOOD, A.J. Anatomy on pain pathways. In: BATTAGLIA, A.A. **An Introduction to Pain and its Relation to Nervous System Disorders**, Hoboken, Willey, 2016, p. 13-33.

TOMINAGA, M.; CATERINA, M.J.; MALMBERG, A.B.; ROSEN, T.A.; GILBERT, H.; SKINNER, K.; RAUMANN, B.E.; BASBAUM, A.I.; JULIUS, D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. **Neuron**, Cambridge, v.21, p.531-543, 1998.

TROTT, D.J.; MOELLER, M.R.; ZUERNER, R.I.; GOLF, J.P.; WATERS, W.R.; ALT, D.P.; WALKER, R.I.; WANNEMUEHLER, M.J. Characterization of *Treponema phagedenis*-Like Spirochetes Isolated from Papillomatous Digital Dermatitis Lesions in Dairy Cattle, **Journal of Clinical Microbiology**, Washington v. 41, n.6, p.2522-2529, 2003.

TURNBULL, A. Tincture of capsaicin as a remedy for chilblains and toothache. **Dublin Free Press**, Dublin, v.1, p.95-96, 1850.

VANDERAH, T. W. Pathophysiology of pain. **Medical Clinics of North America**, Oxford, v. 91, p. 1 -12, 2007.

WALKER R. L.; READ D. H.; LORETZ K. J.; NORDHAUSEN R.W. Spirochetes isolated from dairy cattle with papillomatous digital dermatitis and interdigital dermatitis. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.47, p.343-355, 1995.

WARNICK, L. D.; JANSSEN, D.; GUARD, C.L.; GRÖHN, Y.T. The effect of lameness on milk production in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 84, p.1988–1997, 2001.

WEAVER, A.D.; ANDERSSON, L.; DE LAISTRE BANTING, A.; DEMERZIS, P. N.; KNEZEVIC, P. F.; PETERSE D. J.; SANKOVIC, F. Review of disorders of the ruminants digits with proposals for anatomical and pathological terminology and recording. **Veterinary Record**, London, v.108, p.117-120, 1981.

WES, P.D.; CHEVESICH, J.; JEROMIN, A.; ROSENBERG, C.; STETTEN, G.; MONTELL, C. TRPC1, a human homolog of a Drosophila store-operated channel. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v.92, p. 9652-9656, 1995.

WU, L.J.; SWEET, T.B.; CLAPHAM, D.E. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family. **Pharmacological Reviews**, Bethesda, v.62, p.381-404, 2010.

ZINICOLA, M; LIMA, F.; LIMA, S.; MACHADO, V.; GOMEZ, M.; DÖPFER, D.; GUARD, C.; BICALHO R. Altered Microbiomes in Bovine Digital Dermatitis Lesions, and the Gut as a Pathogen Reservoir. **PLoS One**, v. 10 (3) p. e0120504, 2015.

ZUERNER, R.L.; HEIDARI, M.; ELLIOTT, M.K.; ALT, D.P.; NEILL, J.D. Papillomatous digital dermatitis spirochetes suppress the bovine macrophage innate immune response. **Veterinary Microbiology**, v. 125, p. 256–264, 2007.