

Agentes químicos lacrimogêneos (ortoclorobenzilmalononitrilo e capsaicina): mecanismos de ação, desenvolvimento de tolerância e termogênese

Tear chemical agents (orthochlorobenzylmalononitrile and capsaicin): mechanisms of action, development of tolerance and thermogenesis

Felipe Oppenheimer Torres¹

¹Polícia Militar de Santa Catarina – Batalhão de Polícia de Choque (BPCHOQUE)

Resumo

O presente artigo tem por objetivo abordar pontos importantes sobre os dois principais agentes químicos lacrimogêneos utilizados pelas Polícias Militares do Brasil: o ortoclorobenzilmalononitrilo e a capsaicina. Na introdução do trabalho será apresentado o conceito de agente químico lacrimogêneo, bem como as características necessárias que a substância química deve possuir para ser incluída nessa classe de agentes químicos. No decorrer do artigo serão abordados tópicos que têm relação direta com os agentes químicos lacrimogêneos, tais como: Reflexo de Kratschmer; mecanismos de ação dos agentes químicos lacrimogêneos; efeito da capsaicina sobre a termogênese, entre outros. A metodologia adotada quanto aos objetivos teve caráter exploratório e descritivo; quanto à abordagem, foi utilizada a pesquisa qualitativa; quanto ao método, o trabalho foi produzido a partir do método dedutivo; e, quanto aos procedimentos, foi utilizada pesquisa bibliográfica.

Palavras-Chave: Agentes químicos lacrimogêneos; Efeito da capsaicina sobre a termogênese; Reflexo de Kratschmer; TRPA1; TRPV1;

Abstract

This article aims to address important points about the two main tear chemical agents used by the Brazilian Military Police: orthochlorobenzylmalononitrile and capsaicin. In the introduction of this work, the concept of tear chemical agent will be presented, as well as the necessary characteristics that the chemical substance must have to be included in this class of chemical agents. In the course of the article, topics that are directly related to tear chemical agents will be addressed, such as: Kratschmer reflex; mechanisms of action of tear chemical agents; effect of capsaicin on thermogenesis, among others. The methodology adopted regarding the objectives had an exploratory and descriptive character; as for the approach, qualitative research was used; as for the method, the work was produced from the deductive method; and, as for the procedures, a bibliographic research was used.

Keywords: Tear chemical agents; Kratschmer reflex; TRPA1; TRPV1; Effect of capsaicin on thermogenesis.

Contato para correspondência:

Felipe Oppenheimer Torres

E-mail:

felipeotorres2@hotmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 19/10/2022

Aprovado: 29/11/2022



Introdução

Os agentes químicos podem ser classificados em diversas categorias, além de poderem ser empregados em diversas situações e finalidades variadas. Contudo, apesar da grande variedade de agentes químicos existentes, uma classe de agente químico se tornou bastante conhecida e utilizada nos tempos modernos, os lacrimogêneos.

Com o aumento no número de manifestações ocorridas nas últimas décadas, cresceu também o número de manifestações não pacíficas, gerando, desta forma, diversos transtornos para a população. Restrição do direito de ir e vir do cidadão, vandalismo e depredação de prédios públicos e privados, são alguns, dos muitos prejuízos causados por uma multidão que está fora de controle.

Com este cenário de caos instalado, as forças de segurança pública necessitam atuar de forma enérgica e precisa a fim de reestabelecer a ordem pública e a paz social. Neste contexto, se verifica a importância do emprego correto dos agentes químicos lacrimogêneos, uma vez que eles auxiliam, em muito, as Tropas de Choque a dispersarem os vândalos e restabelecer a ordem pública, sem, contudo, oferecerem riscos à saúde das pessoas que foram expostas ao agente químico, desde que utilizados da forma adequada.

Podemos definir agente químico lacrimogêneo como toda substância química produzida com a intenção de debilitar temporariamente um ou mais indivíduos por meio da irritação da pele e mucosas, onde os efeitos fisiológicos se iniciam imediatamente após a exposição à substância química e os efeitos desaparecem pouco tempo depois de concluída a exposição ao agente químico. Os agentes químicos lacrimogêneos interagem com receptores nervosos sensoriais na pele e nas superfícies das mucosas, o que resulta em dor e desconforto.

Atualmente, para que os países aprovelem uma substância para ser utilizada como agente químico lacrimogêneo, é necessário que ela possua as seguintes características: produzir os efeitos fisiológicos esperados de forma rápida, inclusive nas pessoas mais motivadas; possuir fácil disseminação e descontaminação; cessar os efeitos fisiológicos pouco tempo depois do término à exposição ao agente químico; ter um prazo de validade longo; não produzir efeitos colaterais de curto ou longo prazo quando utilizado em uma massa heterogênea; e, possuir uma margem de segurança alta entre a concentração eficiente e concentração letal¹.

Atualmente, a classe dos agentes químicos lacrimogêneos é a classe de agentes químicos mais conhecida pela população mundial, uma vez que os lacrimogêneos são utilizados em todos os países quando há a necessidade de se controlar distúrbios internos para restabelecer a ordem. Assim, o presente

artigo pretende abordar algumas características importantes dos agentes químicos lacrimogêneos utilizados atualmente no Brasil – o ortoclorobenzilmalononitrilo, cuja fórmula molecular é $C_{10}H_5N_2Cl$, e a capsaicina, que tem como fórmula molecular $C_{18}H_{27}NO_3$ –, tais como os mecanismos de ação desses agentes, o efeito da capsaicina na termogênese, se é possível desenvolver tolerância ao CS, dentre outros.

Reflexo de Kratschmer

Os agentes químicos lacrimogêneos atuam interagindo com os nervos receptores sensoriais existentes na pele e nas superfícies das mucosas expostas, causando desconforto e/ou dor no local de contato. Em conjunto, ocorrem também reflexos locais e sistêmicos. Os reflexos locais incluem excesso de lacrimejamento e contração involuntária das pálpebras, já quando há inalação do agente químico ocorre também tosse, espirro, mudanças na respiração e excesso de secreção nasal e traqueobronquial, sintomas estes que do ponto de vista biológico podem ser considerados uma forma de proteção do organismo avisando sobre a presença de um material tóxico e limitando o tempo de exposição a esta substância¹.

Alguns efeitos fisiológicos produzidos pelos agentes químicos lacrimogêneos são oriundos de um mecanismo de defesa do organismo humano, conhecido como Reflexo de Kratschmer. Esse reflexo foi reportado pela primeira vez em 1870, quando alguns coelhos foram submetidos a agentes químicos inquietantes como o clorofórmio e o dióxido de carbono. Assim que expostos, a resposta imediata por parte dos coelhos foi cessar a respiração, realizando apneia².

Esse reflexo é um dos mecanismos de defesa existente no organismo humano, cuja função é evitar ou reduzir a quantidade de substância química nociva que irá atingir o trato respiratório inferior, mantendo assim a homeostase. Os receptores cardiopulmonares envolvidos nos mecanismos de defesa evitam a absorção e distribuição do agente químico inalado para os órgãos vitais, assim como facilita a expulsão da quantidade do agente químico que foi absorvido².

Ponto importante que deve ser observado é o fato de que indivíduos que possuem o sistema imune comprometido ou o sistema nervoso afetado pelo consumo de álcool ou alguma substância entorpecente podem vir a óbito quando o Reflexo de Kratschmer é ativado, pois a apneia involuntária gerada por esse reflexo irá gerar um acúmulo de dióxido de carbono no sangue².

Em situações normais, quando os níveis de dióxido de carbono no sangue aumentam, o centro respiratório do nosso organismo força que voltemos a respirar. Quando esse mecanismo não funciona de forma adequada, pode ocorrer da

respiração não retornar, resultando na morte por asfixia, pois haverá uma grande concentração de dióxido de carbono no sangue. Isso pode, em parte, explicar algumas mortes ocasionadas em cidadãos que foram submetidos a espargidores de soluções lacrimogêneas².

Mecanismo de ação do ortoclorobenzilmalononitrilo (CS) e capsaicina

O mecanismo de ação do CS no organismo humano ocorre pela ativação dos receptores de potencial transitório TRPA1, que são canais de cátions não seletivos permeáveis ao cálcio. Quando ativado, o canal permite o movimento de cátions do meio extracelular para dentro da célula, ocasionando a despolarização e afetando a homeostase dos neurônios aferentes. A despolarização ocasiona a sensação de dor³.

O TRPA1 está presente em neurônios do gânglio trigeminal, gânglio este responsável por enervar as superfícies dos olhos, mucosas respiratória e olfativa. Quando o CS estimula o nervo trigeminal, é processada e transmitida uma sensação de dor pelo cérebro. O TRPA1 pode ser considerado uma espécie de alerta para o organismo humano quando há uma substância nociva à saúde no ambiente. O TRPA1 atua como um sistema de defesa do organismo contra potenciais agentes químicos nocivos que estão em contato com o corpo humano e é um gatilho para os reflexos defensivos da tosse, espirro, lacrimejamento e irritação da pele³.

Já o mecanismo de ação da capsaicina ocorre pela ativação dos receptores TRPV1, um importante receptor de canal iônico pertencente à família dos TRP. Esse receptor ficou conhecido como receptor vanilóide tipo 1, chamado também de receptor de capsaicina, pois possui uma grande sensibilidade a substâncias vanilóides, como por exemplo a capsaicina^{4, 5, 6}.

O TRPV1, assim como o TRPA1, são canais de cátions não seletivos permeáveis ao cálcio. Quando ativado, o canal permite o movimento de cátions do meio extracelular para dentro da célula, ocasionando a despolarização, e por conseguinte gerando a sensação de dor⁷.

A espécie *Bhut Jolokia* e um novo instrumento de menor potencial ofensivo

A oleoresina de *capsicum* é um líquido extraído do fruto maduro, e seco, da pimenta, geralmente da *Capsicum annuum* ou *Capsicum frutescens*. A oleoresina é uma mistura de vários capsaicinóides, componentes químicos responsáveis por causar a ardência das pimentas. Dependendo do tipo da pimenta, a oleoresina pode possuir de 0,01% a 1,0% de capsaicinóides. Os principais capsaicinóides encontrados na oleoresina são:

capsaicina (~70%); dihydrocapsaicina (~20%); norhydrocapsaicina (~7%); homocapsaicina (~1%); homodihydrocapsaicina (~1%); e, ácido pelargônico vanililamida – PAVA – (~0,25%)⁸.

A capsaicina é o principal componente da oleoresina de *capsicum*. Apesar dos efeitos fisiológicos dos capsaicinóides serem parecidos, existe uma diferença na potência, sendo a capsaicina a mais potente deles. Em 2007 a espécie *Bhut Jolokia* ou “Pimenta Fantasma (*Ghost Chili*)” foi considerada a pimenta mais forte do mundo, com uma pontuação de 1.041.427 na Escala de Scoville de pimentas².

Como dito acima, dependendo do tipo da pimenta, a oleoresina pode possuir de 0,01% a 1,0% de capsaicinóides. A *Bhut Jolokia* possui quase 5 vezes mais esse valor, a cada 100g, 5,364g é de capsaicinóide nesse tipo de pimenta².

A Índia, através do Ministério da Defesa, desenvolveu um dispositivo para controle de multidões com base na *Bhut Jolokia*. O dispositivo desenvolvido é um equipamento pirotécnico contendo pellets feitos com a pimenta seca misturada no misto pirotécnico. Dessa forma, quando o dispositivo é acionado, a mistura pirotécnica queima, e assim, os pellets de pimenta são dispersos no ar na forma de fumaça, criando uma nuvem respirável contendo partículas da *Bhut Jolokia*. Alguns relatos, não verificados, informam que esse dispositivo é capaz de ocasionar incapacitação, vômito e asfixia².

Efeito da capsaicina sobre a termogênese

A capsaicina gera a ativação de respostas em defesa do calor, que inclui a vasodilatação periférica, a transpiração e a salivação⁹. Ao mesmo tempo a capsaicina gera supressão da resposta de defesa ao frio¹⁰. Injeções subcutâneas de capsaicina causaram hipotermia em ratos neonatos, contudo injeções repetidas em altas doses resultaram em dessensibilização à capsaicina e hipertermia prolongada¹¹. Isso ocorre porque há um desequilíbrio entre os sinais dos receptores do calor e do frio, o que eleva a temperatura corporal após a administração da capsaicina¹⁰.

O TRPV1, além de ser ativado pela capsaicina, é ativado também por pH abaixo de 6,8 e por temperaturas maiores que 43 °C. Assim, a sensação de calor e queimação que é gerada na pele pela capsaicina ocorre devido a ativação do TRPV1¹². A capsaicina induz simultaneamente a perda e produção de calor de maneira independente. O aumento da perda de calor foi observado pela vasodilatação cutânea em ratos após a administração de capsaicina. Além disso, houve aumento da temperatura superficial da pele, o que provavelmente contribui para a diminuição da temperatura corporal. Contudo, a capsaicina também aumentou o consumo de oxigênio, indicando ativação da produção de calor. O efeito sobre a temperatura superficial da pele foi observado até 2 horas pós

injeção, ao passo que o maior consumo de oxigênio ocorreu por 10 horas pós injeção¹³.

Em um experimento para investigar o efeito da capsaicina sobre a termogênese induzida pela dieta em humanos, houve aumento da temperatura superficial da pele (+ 0,2 °C) comparado ao grupo de controle. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca foram aumentadas no grupo que consumiu pimenta¹⁴.

Já em outro experimento, foi administrada 5 mg de capsaicina por kg de peso por via intraperitoneal em camundongos e foi constatado maior consumo de oxigênio após 71 min da injeção. Também foi observada maior temperatura superficial da pele (27,7 vs. 31,9 °C) e menor temperatura corporal (37,1 vs. 36,8 °C) nos camundongos tratados com capsaicina¹⁵.

Tolerância ao ortoclorobenzilmalononitrilo (CS)

Em um experimento onde ratos foram expostos ao CS na forma de fumaça, concluiu-se que exposições repetidas não torna os animais mais suscetíveis aos efeitos letais do CS. Nesse experimento os ratos foram expostos de 4 a 5 minutos por dia, durante 5 dias na semana, por 5 semanas. A dose acumulada (Ct) nesses 25 dias de experimento foi de 91.000 mg min/m³ (3.640 mg min/m³ por dia). Os ratos se tornaram hiperativos e agressivos, mordendo os outros ratos e arranhando os seus próprios narizes¹⁶.

Nenhuma mudança foi notada na concentração de sódio, potássio, proteína, albumina ou creatinina ao longo desses testes. 5 dos 30 ratos expostos morreram, 2 durante a dosagem de 25.000 mg min/m³ e 3 na concentração de 68.000 mg min/m³. Os ratos expostos ao CS perderam 1% do seu peso corporal, enquanto os ratos que não foram expostos tiveram um ganho de 20% no seu peso durante as 5 semanas dos testes. Não foram constatadas diferenças significativas na relação órgão/peso corporal do coração, rins, pulmões, fígado ou baço durante as 5 semanas de exposição¹⁶.

Os ratos que morreram durante os testes apresentaram um aumento no número das células caliciformes nos tratos respiratório e gastrointestinal e na conjuntiva, bem como necrose nos tratos respiratório e gastrointestinal, edema pulmonar e ocasionalmente hemorragia nas glândulas suprarrenais. A morte, ao que tudo indica, foi resultado da transferência ineficaz de oxigênio dos pulmões para a corrente sanguínea, provavelmente por conta do edema e hemorragia nos pulmões e obstrução das vias aéreas¹⁶.

Em outro experimento que também analisava os efeitos de uma exposição repetida ao CS, ratos, camundongos e porquinhos-da-índia foram submetidos ao CS puro, na forma de aerossol, durante 1 hora por dia, durante 5 dias na sema-

na, por 120 dias. Grande concentração de CS foi fatal para os animais depois de algumas exposições, enquanto a taxa de mortalidade em baixas e médias concentrações não tiveram diferenças significativas quando comparado ao grupo de controle. Assim, concluíram que concentrações de CS abaixo de 30 mg/m³ não ocasionam efeitos nocivos^{17, 18}.

Importante destacar que nos supracitados experimentos, onde foi ocasionada a morte dos animais, a concentração de CS obtida foi extremamente alta, concentração essa praticamente impossível de ser atingida em operações policiais de controle de multidões em ambientes externos.

Em um estudo realizado para verificar o desenvolvimento de tolerância ao CS, 4 voluntários foram submetidos às seguintes condições: (1) concentração de 1,5 mg/m³ durante 90 minutos; (2) concentração de 1,5 mg/m³ aumentando a concentração de forma rápida para 11 mg/m³ após 40 minutos; (3) concentração de 6 mg/m³, concentração essa alcançada aos 10 minutos; e (4) concentração de 6,6 mg/m³, concentração essa alcançada de forma gradual durante 30 minutos¹⁹.

Durante o experimento os voluntários não tinham conhecimento de que as concentrações seriam aumentadas. Essas concentrações foram capazes de produzir todos os efeitos fisiológicos nos voluntários, ou seja, foi uma concentração eficiente do agente químico¹⁹.

Na condição (1), todos os voluntários permaneceram no local por 90 minutos; na condição (2) todos permaneceram no local até haver o aumento da concentração do agente químico aos 40 minutos; na condição (3) apenas um voluntário conseguiu permanecer no local por mais de 30 minutos; na condição (4) todos os voluntários permaneceram durante 60 minutos. Assim, a conclusão retirada do estudo foi que pode se desenvolver uma tolerância a concentrações relativamente altas de CS desde que essa alta concentração seja atingida de forma gradual e lenta^{19, 20}.

Isso ocorre porque muitos agonistas do TRPA1 têm duplo efeito: em baixa concentração ativa os sensores e em concentrações relativamente altas, que vão aumentando de forma gradual, saturam esses sensores, causando, assim, a dessensibilização dos mesmos².

Contudo, essa tolerância ao CS não ocorre se a exposição for realizada de forma muito espaçada. Em um grupo de 7 voluntários, onde os mesmos foram expostos a 10 exposições, com a concentração de 1 a 13 mg/m³, durante o período de 15 dias, nenhum dos voluntários desenvolveu alguma tolerância ao CS durante as 10 exposições².

Estudos recentes indicam que a utilização de substâncias antagonistas do TRPA1 pode prevenir e aliviar os efeitos fisio-

lógicos provocados pelo CS, o que poderia ser utilizado em situações de contaminação aguda por esse agente químico^{21,22}.

Conclusão

Atualmente, os agentes químicos lacrimogêneos são os agentes químicos mais utilizados em todo o mundo, o que faz com que se tenha uma constante pesquisa e desenvolvimento nesta classe de agente químico, buscando tornar a sua utilização cada vez menos tóxica e mais eficiente, a fim de torná-los, assim, cada vez mais seguros.

Visando a segurança e o propósito para o qual os lacrimogêneos foram desenvolvidos, ou seja, não ser letal, a utilização de tais agentes deve sempre respeitar regras básicas de segurança, uma vez que apesar dessa classe de agentes ser considerada a menos tóxica dentre as classificações fisiológicas existentes, a má utilização deles, negligenciando as normas de segurança e as técnicas existentes, poderá provavelmente acarretar consequências desastrosas, podendo, inclusive, nos casos mais graves levar à morte.

Dessa forma, é de extrema importância que o operador tenha condições técnicas de utilizá-lo, tendo consciência do que está fazendo, principalmente para que não haja um excesso na sua concentração, ou ainda, para que não seja utilizado em algum ambiente não apropriado.

Importante destacar, mais uma vez, que nos experimentos supracitados, onde foi ocasionada a morte dos animais, a concentração de CS obtida foi extremamente alta, concentração essa praticamente impossível de ser atingida em operações policiais de controle de multidões em ambientes externos.

Contudo, a utilização dos agentes químicos lacrimogêneos, em ambientes confinados, na forma de emissão (fumaça), deve ser muito bem avaliada, pois nesse tipo de ambiente pode ser ocasionada a morte do indivíduo por baixa concentração de oxigênio naquele local, uma vez que o CS não interage com o oxigênio⁸. Assim, o operador deve avaliar muito bem o cenário e a complexidade da ocorrência para decidir se vale a pena, ou não, a utilização do agente químico nessas condições.

Os agentes químicos lacrimogêneos apresentam-se como importante ferramenta em controles de multidão uma vez que sua aplicabilidade visa reestabelecer a ordem sem o uso de força letal. Contudo, é fundamental que o operador tenha condições técnicas de utilizá-lo, certificando-se de que não haja um excesso na sua concentração, ou ainda, para que não seja utilizado em local não apropriado, uma vez que, em ambientes confinados, pode proporcionar condições favoráveis para levar indivíduos ao óbito.

Neste sentido, visando a segurança e o propósito para o qual os lacrimogêneos foram desenvolvidos, a utilização de tais

agentes deve sempre respeitar regras básicas de segurança, uma vez que apesar dessa classe de agentes ser considerada a menos tóxica dentre as classificações fisiológicas existentes, a má utilização deles, negligenciando as normas de segurança e as técnicas existentes, poderá provavelmente acarretar consequências desastrosas.

Assim, pelo fato de os agentes químicos lacrimogêneos serem os mais utilizados em todo o mundo quando o assunto é a preservação da ordem pública, o artigo apresentado oferece sua contribuição, reafirmando a importância de que se tenha uma constante discussão, pesquisa e desenvolvimento nesta classe de agente químico, buscando tornar a sua utilização cada vez menos tóxica e mais eficiente, a fim de torná-los, assim, cada vez mais seguros.

Referências

1. Ballantyne, B. Riot Control Agents in Military Operations, Civil Disturbance Control and Potential Terrorist Activities, with Particular Reference to Peripheral Chemosensory Irritants. In: Marrs, T. C.; Maynard, R. L.; Sidell, F. R. (Org.). Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2007. p. 543-612.
2. Salem, H.; Feasel, M.; Ballantyne, B. Inhalation Toxicology of Riot Control Agents. In: Salem, H.; Katz, S. A. Inhalation Toxicology. 3. ed. Boca Raton: CRC Press, 2015. cap. 11.
3. Lindsay, C.D.; Green, C.; Bird, M.; Jones, J.T.; Riches, J.R.; McKee, K.K.; Sandford, M.S.; Wakefield, D.A.; Timperley, C.M. Potency of irritation by benzylidenemalononitriles in humans correlates with TRPA1 ion channel activation. R Soc Open Sci. 2015 Jan 28;2(1):140-160.
4. Szolcsanyi, J. Hot target on nociceptors: perspectives, caveats and unique features. Br. J. Pharmacol., v. 155, p. 1142-1144, 2008.
5. Latorre, R. *et al.* Thermo TRP channels as modular proteins with allosteric gating. Cell Calcium, v. 42, n. 4-5, p. 427-438, 2007.
6. Nilius, B.; Owsianik, G. The transient receptor potential family of ion channels. Genome Biology, v. 12(3), p. 218, 2011.
7. Ufret-Vincenty, C. A.; Klein, R. M.; Collins, M. D.; Rosasco, M. G.; Martinez, G. Q.; Gordon, S. E. Mechanism for phosphoinositide selectivity and activation of TRPV1 ion channels. *The Journal of general physiology*, 145(5), 431-442, 2015.
8. Oppenheimer F.; Colasso C.G. Aspectos químicos e toxicológicos dos agentes lacrimogêneos. Revista Militar

de Ciência e Tecnologia [Internet]. Citado 2022 Out 2022. Disponível em: https://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT_3_tri_2019/RMCT_43118.pdf

9. Silva, R. B. Suplementação de vacas leiteiras com óleos essenciais. 2017. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2017. [Internet]. Citado 2022 Jan 29.
10. Hori, T. Capsaicin and central control of thermoregulation. *Pharmacology & Therapy*, v. 26, p. 389–416, 1984.
11. Hori, T.; Tsuzuki, S. Thermoregulation in adult rats which have been treated with capsaicin as neonates. *Pflügers Archiv*, v. 390, p. 219–223, 1981.
12. Takaishi, M. *et al.* Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermosensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. *Journal of Physiological Sciences*, v. 66, p. 143 – 155, 2016.
13. Kobayashi, A. *et al.* Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats. *American Journal of Physiology*, v. 275, p. 92–98, 1998.
14. Hachiya, S. *et al.* Effects of CH-19 Sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, on sympathetic nervous activity, body temperature, heart rate, and blood pressure in humans. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 71, p. 671–676, 2007.
15. Lee, T. H. *et al.* Lack of integrative control of body temperature after capsaicin administration. *Korean Journal of Internal Medicine*, v. 15, p. 103–108, 2000.
16. Salem, H.; Ballantyne, B.; Katz, S. A. Riot Control Agents. In: Wexler, P. *Encyclopedia of Toxicology*. 2. ed. Elsevier, 2005. Pgs. 706-723.
17. Marrs, T.C.; Colgrave H.F.; Cross N.L. A repeated dose study of the toxicity of technical grade dibenz-(b.f.)-1,4 oxazepine in mice and hamsters. *Toxicol Lett.* 1983 Jun; 17:13-21.
18. Marrs T.C.; Colgrave H.F.; Cross N.L.; Gazzard M.F.; Brown R.F. A repeated dose study of the toxicity of inhaled 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) aerosol in three species of laboratory animal. *Arch Toxicol.* 1983 Mar; 52:183-198.
19. Punte, C. L.; Owens, E. J.; Gutentag, P. J. Exposures to Ortho-Chlorobenzylidene Malononitrile, *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 6:3, 1963. 366-374.
20. Beswick F. W.; Holland P.; Kemp K.H. Acute effects of exposure to orthochlorobenzylidene malononitrile (CS) and the development of tolerance. *Br J Ind Med.* Jul;29(3). 1972. 298-306.
21. Bessac, B.F.; Sivula, M.; Von Hehn, C.A.; Caceres, A.I.; Escalera, J.; Jordt, S.E. Transient receptor potential ankyrin 1 antagonists block the noxious effects of toxic industrial isocyanates and tear gases. *FASEB J.* 2009 Apr;23(4):1102-14.
22. Nyman E.; Franzén, B.; Nolting A.; Klement, G.; Liu, G.; Nilsson, M.; Rosén, A.; Björk, C.; Weigelt, D.; Wollberg, P.; Karila, P.; Raboisson, P. In vitro pharmacological characterization of a novel TRPA1 antagonist and proof of mechanism in a human dental pulp model. *J Pain Res.* 2013;6:59-70.