

Divulgação Científica**1. Dor nas costas pode ser tratar de espondilite esquilosante**

O que pode parecer uma simples dor nas costas pode- se tratar de uma doença crônica autoimune que atinge a coluna vertebral e principalmente a mobilidade e que merece cuidados especiais. A demora a dificuldade no diagnostico dificultam o tratamento sendo facilmente confundida com outros problemas de coluna.

A espondilite anquilosante é uma doença de longo prazo que causa inflamações nas articulações entre os ossos da coluna vertebral e nas articulações entre a coluna vertebral e a pelve. Com o tempo, ela faz com que os ossos da coluna vertebral se unam.

A causa da espondilite anquilosante é desconhecida, mas os fatores genéticos parecem ser determinantes. A doença geralmente se manifesta entre 20 e 40 anos, mas pode aparecer antes dos 10 anos. Ela afeta mais homens do que mulheres.

A espondilite anquilosante começa com uma dor na lombar que vem e vai. A dor e a rigidez pioram à noite, de manhã ou quando a pessoa não está se movimentando. Ela pode acordar a pessoa e costuma melhorar com atividades ou exercícios. A dor na coluna pode começar nas articulações sacrílicas (entre a pelve e a coluna vertebral). Com o tempo, ela pode afetar toda a coluna ou parte da coluna. A fadiga também é um sintoma comum.

O tratamento para controle da espondilite anquilosante é aliviar os sintomas dolorosos e reduzir o risco de deformidades. Para tanto, pode-se recorrer ao uso de medicamentos, à fisioterapia e à cirurgia, se for necessário substituir a articulação do quadril.

Entre os medicamentos indicados merecem destaque os anti-inflamatórios não-esteroidais, os analgésicos e os relaxantes musculares. A sulfasalazina tem-se mostrado eficaz para retardar a evolução da doença.

O acompanhamento fisioterápico é fundamental para o portador da enfermidade manter um programa de exercícios posturais e respiratórios, a fim de fortalecer os músculos e favorecer a mobilidade das juntas.

Fonte: <http://globoTV.globo.com/rbs-sc/jornal-do-almoco-sc/v/dor-nas-costas-pode-ser-sintoma-de-doenca-cronica/3191973/>

2. Aumento da coróide em crises de enxaqueca

A enxaqueca é uma doença neurológica crônica resultante da ativação dos nociceptores que inervam os vasos sanguíneos das meninges, onde atinge grande parte da população. Os pacientes que sofrem deste mal têm queixas oculares, tais como a dor periorbital, a fotofobia e outros distúrbios visuais. Por este motivo os pacientes procuram oftalmologistas. Já se sabe que a enxaqueca está ligada ao desenvolvimento de glaucoma.

Embora haja estudos e teorias sobre a fisiopatologia da enxaqueca, a condição exata ainda é desconhecida. Recentemente, estudos tem demonstrado evidência eletrofisiológica direta para a ativação de neurônios trigeminais vasculares durante a crise de enxaqueca. A inervação sensorial do olho também é pelo nervo trigêmeo, e demonstrou-se que há diminuição no campo visual e defeitos da camada de fibras nervosas da retina quando comparado com pacientes que não sofrem dessa dor, além de que a enxaqueca é considerada um fator de risco para o glaucoma.

Com a tomografia de coerência óptica (OCT), foi possível avaliar a espessura da camada coróide do olho durante o período de ataque de enxaqueca. O estudo foi feito em 58 olhos de 29 pacientes, que foram avaliados durante o período de enxaqueca e durante o intervalo livre de dor de cabeça. As medidas da espessura da coróide obtidas durante o período de ataque foram significativamente aumentadas em comparação com períodos sem dor em

pacientes com dor unilateral. Observou-se o aumento da coróide somente o lado que estava com dor.

Segundo os autores, esses resultados podem ser valiosos para a compreensão da fisiopatologia da enxaqueca e sua associação com glaucoma, já que olhos e meninges são inervados pelo nervo trigêmeo. O estudo teve limitações pelo baixo número de pacientes, pois foram excluídas dos grupos, pessoas que fazem uso de medicamentos sistêmicos, outras doenças, fumantes e grávidas.

Eles concluíram que apesar de ser estudo preliminar, houve aumento significativo da coróide em comparação com os níveis basais e pode ser início de mais investigação sobre a associação entre enxaqueca e glaucoma.

Referência: Dadaci Z, Doganay F, Oncel Acir N, Aydin HD, Borazan M. *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in migraine patients: implications for the association of migraine and glaucoma*. Br J Ophthalmol. 2014 Feb 26. [Epub ahead of print]

3. FDA autoriza medicamento para prevenção de enxaqueca em adolescentes

Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou o medicamento Topamax® (topiramato) para a prevenção de enxaquecas em adolescentes. A tolerabilidade e a eficácia do Topamax® na prevenção das enxaquecas em adolescentes de 12 a 17 anos foram estabelecidas em um estudo clínico que incluiu 103 participantes. Os tratados com o Topamax® apresentaram uma diminuição da frequência de enxaquecas de aproximadamente 72% em comparação com 44% dos participantes que tomaram um composto inativo (placebo). O Topamax® foi aprovado inicialmente pela FDA, em 1996, com finalidade anticonvulsivante. Além disso, em 2004, seu uso foi autorizado para a prevenção da enxaqueca em adultos.

Há relatos que o medicamento tem sido usado para emagrecer, principalmente por causa da proibição da venda de emagrecedores à base de anfetaminas e a restrição à venda de sibutramina pela ANVISA no Brasil. No entanto, vários efeitos colaterais são relatados, entre eles, adormecimento e formigamento em várias partes do corpo, problemas de memória, dificuldades de concentração, infecção das vias respiratórias superiores, anorexia (perda do apetite) e depressão. O risco do nascimento de bebês com lábio leporino ou fenda palatina é ainda maior em mulheres que tomam o Topamax® durante a gravidez.

Referência e fonte:

- Fallah R, Akhavan Karbasi S, Shajari A, Fromandi M. *The efficacy and safety of topiramate for prophylaxis of migraine in children*. Iran J Child Neurol. 2013 7(4):7-11.
- <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2014/01/1397775-remedio-para-convulsoes-e-usado-para-emagrecer-e-causa-efeitos-colaterais.shtml>

4. Anestésico local pode ser muito eficaz em dor no joelho

A bupivacaína é um anestésico local amplamente usado. Entretanto, sua formulação de liberação prolongada tem sido associada ao alívio prolongado da dor. Isso foi retratado em um estudo que utilizou a bupivacaína de liberação prolongada em pacientes em período pós-operatório de cirurgia de substituição total do joelho. Os resultados foram surpreendentes: os pacientes que receberam esse medicamento de liberação prolongada tiveram alívio da dor semelhante aos que foram submetidos a bloqueio do nervo femoral.

Estes pacientes passaram menos tempo no hospital, houve redução da utilização de analgésicos opioides e outros narcóticos, que possuem potencial poder de abuso e vício. Geralmente, como a dor pós-cirúrgica nesse caso é extremamente forte, é utilizada, frequentemente, terapia multimodal, incluindo cateter femoral e bomba de infusão com outros analgésicos por via parenteral e também oral. Como há utilização de diversos

medicamentos, há reações adversas frequentes. Médicos que acompanharam o estudo se mostraram surpresos com a inexistência da dor nos pacientes tratados com a bupivacaína de liberação prolongada. Entretanto, mais estudos precisam abordar essa terapêutica, para que um novo tipo de tratamento para dores pós-cirúrgicas sejam melhores avaliadas e sanadas. Referência: American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2014 Annual Meeting: Abstract P124 presented March 11, 2014; Abstract 675 presented March 14, 2013

5. Agência americana aprova nova combinação de analgésicos

O FDA, agência americana reguladora de drogas e alimentos, é consciente que o tratamento da dor em pacientes hiporresponsivos ou os que não respondem ao tratamento opioide, é bem limitado e, na maioria das vezes, padecem com dor. Assim, essa agência aprovou recentemente a combinação de liberação estendida de oxicodona, analgésico opioide, e paracetamol, analgésico não esteroidal, para tratamento de dor aguda que requer tratamento com opioides. Essa combinação tem componentes para liberação imediata e estendida, desencadeando alívio da dor dentro de uma hora e deve ser administrado duas vezes ao dia.

Obviamente, antes da aprovação, essa combinação passou por estudos clínicos de fase 3, os quais contaram com uma dor aguda pós-cirúrgica (bunionectomia, cirurgia de retirada de joanete). O grupo tratado com essa combinação medicamentosa experimentou alívio por pelo menos 48 horas em relação ao grupo placebo. É importante ressaltar que já existem combinações de opioides com o paracetamol, todas as combinações eficazes no tratamento da dor. Entretanto, não se pode esquecer que os opioides submetem seu usuário a um potencial risco de abuso e vício, podendo levar ao uso inadequado e causar morte.

Fonte e referência:

- <http://www.medscape.com/viewarticle/821891>
- Singla N, Barrett T, Sisk L, Kostenbader K, Young J, Giuliani M. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of MNK-795, a dual-layer, biphasic, immediate-release and extended-release combination analgesic for acute pain.* Curr Med Res Opin. 2014 30(3):349-59.

6. Tratamento com abordagem multidisciplinar na fibromialgia pode trazer benefícios duradouros

A síndrome da fibromialgia pode ser definida como uma síndrome dolorosa crônica, não inflamatória e de etiologia desconhecida que se manifesta no sistema musculoesquelético, apresentando diversos sintomas, como fadiga, disfunção cognitiva, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, desconforto gastrointestinal e rigidez. Certamente, só quem sofre de fibromialgia consegue compreender as limitações que a doença provoca, além das dores terríveis que ela traz. Os tratamentos são ainda muito limitados e pouco estudados. Um novo estudo, apresentado no 30º Encontro Anual da *Academy of Pain Medicine*, demonstrou que a pacientes com fibromialgia tratados com um programa de reabilitação interdisciplinar intensivo demonstra melhora por pelo menos 12 meses após. O estudo avaliou resultados clínicos de 366 pacientes com fibromialgia que receberam tratamento pelo programa interdisciplinar do *Cleveland Clinics Neurological Center of Pain*. A terceira e quarta semana desse programa envolve o tratamento com uma combinação de diferentes disciplinas, como médicos especialistas em dor, psicólogos especialistas em dor, terapias ocupacionais e físicas, terapia em grupo, dentre outras. Esses pacientes demonstraram uma melhora significativa na depressão, ansiedade e uma redução no prejuízo funcional em relação ao grupo-controle, durando por pelo menos 12 meses após esse tratamento interdisciplinar. Obviamente, fazer uma terapia medicamentosa associada a diferentes terapias não medicamentosas provocando melhora em alguma patologia não é um assunto recente. Mas,

para os pacientes que sofrem desse mal, é sempre importante lembrá-los que a terapia interdisciplinar é uma ótima alternativa.

Fontes:

- <http://www.medscape.com/viewarticle/822005>
- American Academy of Pain Medicine (AAPM) 30th Annual Meeting. Abstract 213. Presented March 7, 2014.

Ciência e Tecnologia

7. Modulação da sensibilização periférica

A sensibilização periférica é a redução do limiar de excitabilidade de neurônios sensoriais que resulta em uma resposta aumentada para um dado estímulo externo. A sensibilização pode ser mediada por eventos pós-traducionais que alteram a atividade dos canais iônicos e de outras proteínas e/ou por alterações na expressão de genes que levam a uma alteração no fenótipo de neurônio. A sensibilização periférica aumenta a quantidade de neurotransmissores liberados das terminações periféricas de neurônios sensoriais de pequeno diâmetro e das terminações no corno dorsal da medula espinal, que aumenta a inflamação neurogênica e a percepção da dor.

Mecanismos excitatórios

Estímulos nocivos podem excitar às terminações periféricas de aferentes sensoriais primários, dando origem a ativação de canais iônicos dependentes de voltagem e / ou receptores que levam à geração de potenciais de ação. O complexo canal/receptor ativado por ligante mais bem caracterizado é receptor de potencial transiente catiônico, subfamília V, membro 1 (TRPV1), que é ativado pela capsaicina, pH baixo, calor e endovaniloides. A atividade de ambos, canais iônicos operados por ligantes e canais iônicos voltagem dependente pode ser modulada por vias de sinalização intracelular, de modo que, para qualquer estímulo, o número de potenciais de ação evocado pode ser aumentado. Este processo, que é conhecido como a sensibilização, pode resultar em aumento na liberação de transmissores das terminações dos neurônios sensoriais, aumentando assim a inflamação neurogênica e/ou nocicepção.

A ativação de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) por moléculas, tais como prostaglandinas, bradicinina, quimiocinas, esfingolípido e outros lípidos, também aumentam a excitabilidade de neurônios sensoriais. Os receptores ativados por proteinase (PARs), que são ativados por clivagem enzimática da sequência N-terminal extracelular de GPCR, também aumenta a excitabilidade. Em geral, os GPCRs estão ligados à Gs, que por meio de cAMP, ativa a proteína quinase A (PKA) ou Epacs; ou ligados à famílias Gq/G11, que ativam a fosfolipase C (PLC), aumentando o cálcio intracelular, ativando as isoenzimas da proteína quinase C (PKC). Subunidades $\beta\gamma$ da proteína G também ativam um número de cascatas de sinalização incluindo o fosfatidilinositol 3-quinases (PI3Ks) e proteína quinase ativadas por mitógeno (MAPKs) que podem sensibilizar o neurônio sensorial. A fosforilação de um número de proteínas alvo incluindo canais iônicos, proteínas sinápticas e outras quinases resultam em sensibilização.

Nos neurônios sensoriais adultos, o fator de crescimento do nervo (NGF) aumenta a sensibilidade à estimulação mecânica e térmica, através da ativação de TrkA e/ou da cascata de sinalização via receptores p75, incluindo PI3Ks, PLC, quinases Src, MAPKs e a via de sinalização esfingomielina/ceramida. Citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 β (IL-1 β) também desempenham papéis fundamentais em aumentar a sensibilidade dos neurônios sensoriais. A ativação destas cascatas de transdução de sinal pode também alterar diretamente a expressão de genes que contribuem para a sensibilização em longo prazo.

Mecanismos inibitórios

A capacidade para diminuir a sensibilização periférica é uma estratégia importante no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da dor e inflamação. Recentemente, duas abordagens foram utilizadas para o desenvolvimento de drogas: 1) bloquear as ações de sensibilização de agentes pró-inflamatórios através da síntese bloqueadores, antagonistas de receptores ou agentes neutralizantes (anticorpos ou pseudorreceptor); e 2) reduzir a excitabilidade através de uma ação direta sobre vias de sinalização inibitórias. Um número de agentes antinociceptivos reduz a excitabilidade e inibem a liberação de transmissores através da ativação de GPCRs. Em geral, esses GPCRs estão ligados a Gi/Go. A ativação de Gi inibe adenilil ciclase, diminui o teor de cAMP e reduz a atividade PKA, enquanto vias de sinalização para Go pode envolver a liberação de subunidades $\beta\gamma$ que inibem diretamente a atividade do canal ou modificar outros alvos indefinido. Por exemplo, a ativação de receptores opioide resulta em hiperpolarização, presumivelmente através da ativação dos canais de potássio e inibição dos canais de cálcio, os quais contribuem para uma diminuição na liberação de transmissores.

Um grupo de lipídios conhecidos como resolvinas pode reduzir a excitabilidade através da ativação de proteínas G. Assim, a capacidade de reduzir a atividade das cascatas de transdução que medeiam a sensibilização periférica pode ser uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da dor e inflamação. A ativação de certos canais iônicos pode reduzir a excitabilidade dos aferentes primários. O mais estudado destes é a corrente de cloreto ativada por GABA, embora o papel fisiológico da maior parte dos canais de inibição encontra-se mal compreendido. Por outro lado, muita atenção é focada na inibição dos canais iônicos excitatórios. Anestésicos locais constituem uma importante classe de medicamentos que proporcionam alívio da dor, bloqueando a atividade dos canais de sódio dependentes de voltagem, evitando assim a geração do potencial de ação. Recentemente, os bloqueadores de canais de cálcio CaV2.2 demonstraram ser agentes anti-hiperalgésicos eficazes.

A figura disponível em http://www.tocris.com/pdfs/pdf_downloads/pain_poster.pdf resume os mecanismos excitatórios e inibitórios envolvidos na modulação da sensibilização periférica.

8. Cientistas descobrem como manipular a dor através de técnica de terapia genética

Um recente trabalho publicado na revista *Nature Biotechnology* mostra uma forma de "ligar e desligar" a dor com a ajuda de um simples feixe de luz fluorescente, através de uma terapia genética conhecida como optogenética. Essa técnica consiste em estimular ou inibir a função neuronal através de métodos ópticos.

Baseado nisso, os cientistas injetaram no nervo ciático de camundongos um adeno-vírus que codificam proteínas excitatórias, conhecidas como opsoninas e que são fotossensíveis. Após algumas semanas, as terminações nervosas dos camundongos ficaram sensíveis à luz. Então, os animais foram colocados em uma pequena câmara de acrílico que possuía chão transparente. Quando foi incidido um feixe de luz azul através do chão da câmara, os camundongos se encolheram ou lamberam a pata sinalizando que sentiam dor.

Em contraste, a administração no nervo ciático de vírus capazes de codificar opsoninas inibitórias levaram a redução do comportamento nociceptivo, quando incidido um feixe de luz amarelo, projetado para bloquear os impulsos nervosos.

Além disso, esses animais foram submetidos à indução de neuropatia periférica pelo modelo de constrição crônica do nervo ciático. Como resultado foi observado que a inibição optogenética foi capaz de reverter a alodínia mecânica após a incidência da luz amarela, no teste de filamentos de von Frey e também diminuir a hiperalgisia térmica após execução do teste de Hargreaves.

Essa descoberta tem implicações em diversos campos da ciência e pode, no futuro, ajudar milhões de pessoas que sofrem com dores crônicas. No entanto, ainda existem muitos obstáculos antes que qualquer tipo de tratamento optogenético seja liberado para a sociedade. Isso porque pode ser difícil atingir algumas células nervosas diretamente com a luz. Portanto, apesar da tendência de descoberta de cada vez mais benefícios nesse tipo de terapia, novos experimentos de modificação genética ainda são necessários.

Referência: Iyer SM, Montgomery KL, Towne C, Lee SY, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Delp SL. *Virally mediated optogenetic excitation and inhibition of pain in freely moving nontransgenic mice*. Nat Biotechnol. 2014 32(3):274-8.

9. Papel periférico da catepsina S em células Th1 dependentes, na transição da dor aguda para a dor crônica após lesão de nervo

Nos últimos anos tem aumentado o número de estudos mostrando a participação das células da glia no mecanismo de manutenção da dor neuropática. Embora os mecanismos subjacentes à manutenção da dor neuropática sejam mal compreendidos, há evidências de que as células T CD4+ - células dependentes de reposta - estejam associadas com a manutenção da dor neuropática por ativar células da glia. No entanto, pouco se sabe sobre o mecanismo de ativação de células T CD4+ nessa patologia. As células T CD4+ provêm do baço e dos linfonodos, e devem ser ativadas previamente para atravessar a barreira hemato-medular espinal.

Normalmente, as células T CD4+ são ativadas pelo reconhecimento do complexo de peptídeos MHC de classe II, presente nas células apresentadoras de antígenos. Durante este processo, a cadeia invariante (Ii) é sequencialmente clivada em peptídeo 10 induzido por leupetina (lip10) e, finalmente para classe II associado ao peptídeo Ii (CLIP). Em seguida, o complexo de peptídeo classe II trafega para a superfície da célula, onde apresenta o antígeno às células T cognatas, iniciando uma resposta imunitária.

Sabendo da participação da Catepsina S (CatS) em doenças inflamatórias crônicas, os autores foram avaliar a participação dessa enzima na dor neuropática. A CatS é uma protease lisossomal de cisteína, preferencialmente expressa em células mononucleares fagocítica, e é responsável pelo estágio proteolítico de clivagem da Ii do lip10 para CLIP em células apresentadoras de antígeno. Assim, o presente trabalho mostrou que a inibição da atividade de CatS, através da supressão genética ou por meio de um inibidor farmacológico, Z-Phe-Leu-COCHO (Z-FL), atenuou significativamente a manutenção da alodinia tátil, hipertrofia do baço, e aumento no número de células T CD4+ e o passo final de clivagem da cadeia invariável associada ao MHC de classe II, após lesão do nervo periférico. Notou-se também que a esplenectomia atenuou significativamente a alodinia tátil após lesão do nervo periférico, enquanto que a transferência de células T CD4+ de baço de camundongos selvagens neuropáticos, aumentou significativamente o nível de nocicepção em animais esplenectomizado do tipo selvagem ou deficientes para CatS (CatS^{-/-}). Além disso, nos animais CatS^{-/-} ou tratados com Z-FL houve uma redução significativa no infiltrado de células T CD4+, do tipo que expressam interferon- γ (IFN- γ), na medula espinal. Além disso, a deficiência de CatS ou tratamento com Z-FL ou esplenectomia atenuaram de forma significativa a proliferação de microglia no 14º dia após a lesão do nervo periférico. Estes resultados mostram um papel fundamental de CatS presente na periferia para o desenvolvimento da dor neuropática através da ativação de células T CD4+ antígeno-específicas. Após a ativação de células CD4+, estas células infiltram no dorsal da medula espinal e secretam IFN- γ para ativar microglia, contribuindo assim para a transição da fase aguda da dor para um estado de dor crônica.

Referência: Zhang X, Wu Z, Hayashi Y, Okada R, Nakanishi H. *Peripheral role of cathepsin S in Th1 cell-dependent transition of nerve injury-induced acute pain to a chronic pain state*. J Neurosci. 2014 34(8):3013-22.

10. Veneno letal de caracol marinho pode ser utilizado no tratamento da dor crônica

Caracóis marinhos têm uma grande diversidade de venenos, alguns de extrema potência, que conseguem ser dez mil vezes mais potentes que a morfina, sem ter as suas consequências viciantes e os seus efeitos colaterais.

A investigação, publicada na revista científica *Nature Communications*, comprova, pela primeira vez, que um animal venenoso utiliza venenos distintos para caçar presas e defender-se de predadores.

No sentido prático, este conhecimento abre caminho para a identificação de novas toxinas de venenos que atuam no sistema nervoso humano, podendo resultar em novos tratamentos para a dor crônica.

O *Conus geographus* é um caracol altamente perigoso, tem a picada mais tóxica conhecida entre as espécies de *Conus*, e é responsável por mais de 30 mortes humanas conhecidas, não existindo um antiveneno para a sua picada.

Segundo o estudo, os venenos de caracóis marinhos do gênero *Conus* englobam as estratégias mais sofisticadas de envenenamento conhecidos no reino animal, permitindo que estes pequenos e lentos animais capturem vermes, moluscos e mesmo peixes. Conhecer os venenos destes animais é importante para tentar desenvolver antídotos contra esses venenos, mas, ao mesmo tempo, permite também a descoberta de novas moléculas que podem ter aplicação farmacológica.

Cada uma das espécies de caracóis marinhos *Conus* produz mais de 1000 conopeptidos distintos, estando muito poucos destes compostos caracterizados farmacologicamente (cerca de 0,1%) tendo como alvo uma vasta gama de proteínas de membrana celular, tipicamente com elevada potência e especificidade.

Esses compostos têm grande potencial como drogas analgésicas, nomeadamente como alvo de receptores específicos da dor humana que podem ser até 10.000 vezes mais potentes que a morfina, sem as consequências viciantes da morfina e seus efeitos colaterais. Destaca-se nesse sentido o Inibidor Cav2.2 w-MVIA (Prialt) aprovado pelo FDA nos Estados Unidos da América em 2004 sendo utilizado para tratar a dor intratável. O tratamento da dor neuropática crônica com conopeptidos pode assim estender-se a pacientes que sofram de cancro, artrite, herpes, diabetes, Alzheimer, Parkinson e AIDS.

As espécies do gênero *Conus* existem em zonas tropicais, em águas quentes dos oceanos Atlântico, Pacífico e Índico, podendo também encontrar-se em Cabo Verde. No Brasil, não existem estas espécies.

Outros estudos têm sido realizados em animais venenosos, como morcegos, vampiros, cobras, lagartos, cefalópodes (polvos, lulas e chocos), escorpiões e aranhas. Milhares de pessoas morrem anualmente, em nível mundial, da picada de animais venenosos, o que acentua a importância do estudo de venenos, tanto em países desenvolvidos como em países subdesenvolvidos.

Referência: Dutertre S, Jin AH, Vetter I, Hamilton B, Sunagar K, Lavergne V, Dutertre V, Fry BG, Antunes A, Venter DJ, Alewood PF, Lewis RJ. *Evolution of separate predation- and defence-evoked venoms in carnivorous cone snails*. Nat Commun. 2014 5:3521.