MARLOS CORTEZ SAMPAIO

**ESTUDO DO COMPONENTE LEUCOCITÁRIO E DE MEDIADORES
QUIMIOTÁTICOS DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA INDUZIDA PELO
VENENO DE *Bothrops moojeni*. PARTICIPAÇÃO DE MASTÓCITOS E
DA HISTAMINA NO RECRUTAMENTO LEUCOCITÁRIO**

**Dissertação apresentada ao Instituto de
Ciências Biomédicas da Universidade de
São Paulo, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Imunologia

Orientador: Dra. Catarina F. P. Teixeira

**São Paulo
2009**

RESUMO

SAMPAIO, M. C. **Estudo do componente leucocitário e de mediadores quimiotáticos da reação inflamatória induzida pelo veneno de *Bothrops moojeni*. Participação de mastócitos e da histamina no recrutamento leucocitário.** 2009. 115 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Este estudo teve por objetivos: *i*) caracterizar o influxo leucocitário induzido pela injeção intraperitoneal do veneno de *Bothrops moojeni* (VBm), em camundongos, no que se refere ao número, tipos celulares, cinética e relação dose-efeito; *ii*) avaliar os mecanismos envolvidos no influxo leucocitário induzido, quanto à participação de mastócitos e da histamina, analisando a contribuição dos receptores H₁, H₂ e H₄; *iii*) analisar liberação dos mediadores quimiotáticos TXA₂, LTB₄, MCP-1 e KC e *iv*) avaliar a ação do veneno quanto à capacidade de desgranular mastócitos *in vivo* e *in vitro*. Para tanto, foram usados camundongos Swiss machos (18-20 g). O influxo de leucócitos foi avaliado em lavados peritoneais após injeção do VBm (0,025 a 0,5 µg/g) ou solução fisiológica apirogênica (controle); o número de leucócitos circulantes foi avaliado no sangue periférico, após essas injeções. O número total dos leucócitos foi determinado em câmara de Neubauer, após diluição em líquido de Turk (1:20, v/v) e a contagem diferencial em esfregaços celulares corados com Giemsa, sob microscopia de luz. A concentração dos mediadores inflamatórios foi avaliada por ensaios imunoenzimáticos. A desgranulação de mastócitos *in vivo* foi determinada no tecido mesentérico corado por Giemsa e a desgranulação *in vitro* determinada pela dosagem da β-hexosaminidase, por ensaio colorimétrico, no sobrenadante de culturas de células PT18. Os resultados obtidos mostraram que o VBm causou influxo leucocitário para a cavidade peritoneal, entre a 3^a e a 24^a hora, com polimorfonucleares (PMN) entre a 3^a e 6^a hora e mononucleares (MN) até a 24^a hora, além de aumento de neutrófilos circulantes na 3^a hora. O pré-tratamento dos animais com cromoglicato, inibidor da desgranulação, aboliu o recrutamento de PMN e de MN, na 6^a hora. O tratamento com a difenidramina ou ranitidina ou tioperamida, antagonistas de receptores H₁, H₂ e H₄ da histamina, respectivamente, reduziu significativamente o recrutamento de PMN. Ainda, o veneno acarretou a liberação de TXA₂ (10 minuto a 1 hora), LTB₄ (6 hora), MCP-1 (1 a 3 hora) e de KC (10 minuto a 1 hora). Adicionalmente, o VBm causou a desgranulação dos mastócitos, aos 10 minutos e a liberação de PGD₂, dos 5 aos 30 minutos, de sua injeção. *In vitro*, o VBm causou aumento da liberação de β-hexosaminidase, significativo em relação ao controle. Em conclusão, o VBm induz uma

reação inflamatória aguda, com influxo de leucócitos PMN e MN para o local de sua injeção e aumento do número de neutrófilos circulantes. Esse efeito depende da histamina, via receptores H₁, H₂ e H₄ e da ativação e desgranulação de mastócitos, que decorre, em parte, da ação direta do veneno sobre essas células. A liberação de TXA₂, LTB₄, MCP-1 e a KC deve contribuir para o influxo de leucócitos causado pelo VBm.

Palavras-chave: *Bothrops moojeni*. Inflamação. Leucócitos. Mastócitos. Histamina. Mediadores quimiotáticos.

ABSTRACT

SAMPAIO, M. C. **Studies on the leukocyte component and chemotactic mediators of the inflammatory reaction induced by *Bothrops moojeni* venom. Participation of mast cells and histamine in leukocyte recruitment.** 2009. 115 p. Dissertação (Mestrado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

In this study the effects of *Bothrops moojeni* venom (BmV) on the cellular component of inflammatory responses and the mechanisms involved in this effect were investigated. The effects of venom on peritoneal and circulating leukocyte numbers and on the release of inflammatory mediators, such as LTB₄, TXA₂, PGD₂, MIP-1 and KC, were assessed. The role of both mast cells and histamine receptors in leukocyte recruitment induced by BmV was assessed by selected pharmacological treatments. BmV caused a marked infiltration of leukocytes (3-24 h) when injected into the peritoneal cavity of mice. Neutrophils (PMN) were the predominant cell type in the early stages of response whereas macrophages (MN) were accumulated from 3 up to 24 h. Moreover, BmV increased blood neutrophil numbers at 3 h after injection. The BmV-induced leukocyte influx was abrogated by cromoglicate and significantly reduced either by difenidramine or ranitidine or tioperamide, histamine H₁, H₂ and H₄ receptor antagonists, respectively, at 6 h after injection. Significant increments in peritoneal levels of LTB₄, TXA₂, PGD₂, MIP-1 and KC were detected at distinct periods of time after venom injection. In addition, BmV induced mast cell degranulation both in vivo and in vitro. In conclusion, obtained data demonstrated the ability of BmV induce leukocyte recruitment into the site of its injection. This effect is dependent on mast cell activation and degranulation, which may be due to a direct effect of venom on these cells, and is mediated at least in part by histamine via H₁, H₂ and H₄ receptors. Moreover, the ability of venom to mobilize leukocytes from bone marrow reserve compartments and to release the chemotactic mediators TXA₂, LTB₄, MCP-1 and KC may be relevant for leukocyte infiltration.

Key words: *Bothrops moojeni*. Inflammation. Leukocytes. Mast cells. Histamine. Chemotactic mediators.

1 INTRODUÇÃO

Os acidentes causados por serpentes da Família Viperidae, do gênero *Bothrops*, são os mais numerosos e de maior importância epidemiológica no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2009). As serpentes desse gênero são encontradas em todo o território nacional e compreendem vinte e três espécies descritas (SILVA e RODRIGUES, 2008; BÉRNILS, 2009). Algumas espécies apresentam maior importância por sua extensa distribuição geográfica como, por exemplo, a *Bothrops atrox* na Amazônia, a *Bothrops erythromelas* no Nordeste, a *Bothrops jararaca* na região Sul e Sudeste e a *Bothrops moojeni* na região Centro-Oeste e Sudeste.

A serpente *Bothrops moojeni* é a principal serpente das áreas de mata ciliar das regiões central, norte e sudeste do Brasil (NOGUEIRA *et al.*, 2003). Esta espécie é responsável por cerca de 90 % dos acidentes ofídicos que ocorrem na região de São José do Rio Preto, ao noroeste do Estado de São Paulo (KOUYOUMDJIAN *et al.*, 1990; ROJAS *et al.*, 2007). A importância médica desta espécie de serpente cresceu, nos últimos anos, devido à sua capacidade de adaptar-se, com facilidade, a ambientes modificados, por seu comportamento agressivo e grande porte (MELGAREJO, 2003, 2009). Os relatos clínicos, dos acidentes causados pelas serpentes dessa espécie indicam o desenvolvimento rápido de uma reação inflamatória, expressiva, no local da picada, caracterizada por eritema, dor, de moderada a intensa, edema, podendo atingir até a raiz do membro afetado, além de tempo de coagulação prolongado (KOUYOUMDJIAN e KOUYOUMDJIAN, 1986; KOUYOUMDJIAN e POLIZELLI, 1988). Nos casos considerados moderados e graves, classificados de acordo com a extensão do edema, há relatos de complicações decorrentes do efeito local do veneno de *B. moojeni*, como, por exemplo, a necrose tecidual. Além disso, o número de complicações observadas nos acidentes com a *B. moojeni* foi maior do que aqueles causados pela serpente *B. jararaca* (KOUYOUMDJIAN e POLIZELLI, 1988; KOUYOUMDJIAN *et al.*, 1990). Os estudos sobre as atividades biológicas do veneno de *B. moojeni*, em modelos experimentais, são escassos. No entanto, estão descritas as atividades miotóxica, coagulante, hemorrágica e neurotóxica do veneno de *B. moojeni* (ZAMUNER *et al.*, 2004; MAIORANO *et al.*, 2005).

Os venenos de serpentes do gênero *Bothrops* induzem, de modo geral, um quadro fisiopatológico caracterizado por reações locais imediatas e efeitos sistêmicos. Os efeitos sistêmicos envolvem alterações da coagulação sanguínea e do sistema cardiovascular, levando ao choque hipovolêmico e à insuficiência renal aguda, em casos mais graves (AMARAL *et al.*, 1985). As reações locais são graves e caracterizadas por hemorragia, mionecrose e

inflamação acentuada, com edema proeminente e dor (ROSENFELD, 1971; GUTIÉRREZ e LOMONTE, 1989; TEIXEIRA *et al.*, 1994; CAMPBELL e LAMAR, 2004; FRANÇA e MÁLAQUE, 2009).

O tratamento utilizado em acidentes botrópicos é a soroterapia com antiveneno poliespecífico (CHIPPAUX e GOYFFON, 1998). Quando a administração do antiveneno é iniciada imediatamente após a picada, os efeitos sistêmicos do veneno botrópico são normalmente revertidos. No entanto, a neutralização dos efeitos locais é dificilmente obtida e, dependendo do grau de envenenamento, o efeito local pode evoluir para necrose, que pode acarretar a perda do membro afetado e a incapacitação do indivíduo picado (ROSENFELD, 1971; GUTIÉRREZ *et al.*, 1981, 2007). Em decorrência deste fato, as ações locais, induzidas pelos venenos botrópicos, constituem um alvo importante de investigação.

Os venenos de serpentes são misturas complexas de substâncias não-protéicas e protéicas, com diferentes propriedades tóxicas, enzimáticas ou não-enzimáticas (BRAUD *et al.*, 2000). A partir da análise proteômica, inúmeras toxinas foram identificadas nos venenos de serpentes, como proteínas secretórias ricas em cisteína, lectinas, glutaminil-ciclases, disintegrinas, peptídios potencializadores de bradicinina e L-amino-oxidases, além das toxinas enzimáticas clássicas como as metaloproteases, fosfolipases A₂ e serinoproteases (FOX e SERRANO, 2008; GUTIERREZ *et al.*, 2009; PAES LEME *et al.*, 2009).

No caso dos venenos de serpentes do gênero *Bothrops*, as manifestações locais são atribuídas à ação de fosfolipases A₂ (FLA₂), metaloproteinases e outras proteases presentes no veneno, bem como à liberação de compostos farmacologicamente ativos, gerados pela ação do mesmo (HOUSSAY, 1930; VIDAL *et al.*, 1972; ROTHCHILD e ROTHCHILD, 1979; MANDELBAUM *et al.*, 1982; ASSAKURA *et al.*, 1986; TEIXEIRA *et al.*, 1994; GUTIÉRREZ e LOMONTE, 1997; PETRICEVICH *et al.*, 2000; COSTA *et al.*, 2002; RUCAVADO *et al.*, 2002; ZAMUNER *et al.*, 2005; GUTIERREZ *et al.*, 2009; MOREIRA *et al.*, 2009).

A inflamação está frequentemente associada ao envenenamento botrópico (ROSENFELD, 1971; GUTIÉRREZ e LOMONTE, 1989; FLORES *et al.*, 1993; TEIXEIRA *et al.*, 1994). No caso das serpentes *B. jararaca* e *B. asper*, foi demonstrado que a resposta edematogênica local, por eles induzida, é multimediada e envolve a participação de mediadores lipídicos, derivados do ácido araquidônico (eicosanóides) e fator de agregação plaquetária (PAF), mediadores α e β -adrenérgicos, serotonina e histamina, com algumas variações (TREBIEN e CALIXTO, 1989; CHAVES *et al.*, 1995). A participação de eicosanóides e PAF também foi observada no desenvolvimento da hiperalgesia induzida pelos

venenos de *B. jararaca* (TEIXEIRA *et al.*, 1994) e de *B. asper* (CHACUR *et al.*, 2001). Recentemente, foi demonstrado que as prostaglandinas e a histamina estão envolvidas no edema podal induzido pelo veneno de *B. insularis* (BARBOSA *et al.*, 2003). Ainda, foi demonstrado que a reação local inflamatória, desencadeada pelo veneno botrópico, se distingue dos demais processos inflamatórios por não ser modulada, em sua fase aguda, por glicocorticóides (CURY *et al.*, 1997), fato que deve contribuir para a sua expressão exacerbada.

O conjunto de informações descritas exemplifica a complexidade da reação inflamatória, desencadeada por venenos de serpentes do gênero *Bothrops* e demonstra que os estudos existentes são fragmentados. Além disso, verifica-se que não existem estudos detalhados relacionados aos efeitos inflamatórios locais causados pelo veneno das serpentes *B. moojeni*. A gravidade dos efeitos locais, induzidos por essa serpente, justifica estudos a esse respeito.

Os relatos clínicos do envenenamento botrópico evidenciam a formação de exsudato purulento no local da picada. A presença de leucócitos foi identificada no tecido muscular de camundongos após a injeção do veneno de *B. asper* (LOMONTE *et al.*, 1994). De modo similar, foi descrita a migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal de ratos, após a administração de venenos de *B. erythromelas* e *B. alternatus* (FLORES *et al.*, 1993) e no músculo gastrocnêmico, após a injeção de *B. jararaca* da Argentina (ACOSTA DE PÉREZ *et al.*, 1996). Ainda, o componente leucocitário, da reação inflamatória induzida pelos venenos de *B. jararaca* e de *B. asper*, em ratos, foi caracterizado por Farsky *et al.* (1997) e Zamuner *et al.* (2001), respectivamente, sendo que estes últimos autores demonstraram parte do mecanismo envolvido nesse fenômeno. Estas informações, em conjunto, demonstram que a literatura relacionada à participação dos leucócitos nos efeitos locais induzidos pelos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* é reduzida e que este parâmetro não foi avaliado para muitas espécies desse gênero. Vale ressaltar, que não existem relatos sobre o componente celular envolvido na reação local induzida pelo veneno de *B. moojeni*. O fato do veneno desta serpente induzir uma resposta edematogênica importante, em indivíduos picados, sugere, fortemente, a natureza inflamatória do mesmo e demanda estudos relativos ao componente leucocitário, no local de sua injeção.

Os leucócitos desempenham papel relevante no desenvolvimento e resolução da reação inflamatória. Durante este processo, os leucócitos são ativados e liberam uma grande quantidade de mediadores inflamatórios, que amplificam as suas funções imunológicas e, de modo geral, favorecem a regeneração (MARIANI e PANINA-BORDIGNON, 2003;

DIEGELMANN e EVANS, 2004). No entanto, em situações particulares, em que há ativação descontrolada ou excessiva, estas células tornam-se lesivas ao hospedeiro. Portanto, no caso do envenenamento ofídico, dependendo do estado de ativação, os leucócitos podem contribuir para a evolução de lesões teciduais e/ou vasculares causadas pelos venenos (ZAMUNER *et al.*, 2001; TEIXEIRA *et al.*, 2005) ou para a regeneração tecidual (TEIXEIRA *et al.*, 2003). Desse modo, os leucócitos constituem um alvo importante para a investigação das ações pró-inflamatórias de venenos de serpentes, como da *B. moojeni*.

O componente celular da reação inflamatória é representado, primordialmente, por leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos) e mononucleares (monócitos, linfócitos e mastócitos). Nos primeiros estágios de uma resposta aguda, há predomínio numérico de neutrófilos (RYAN e MAJNO, 1977; KAPLANSKI *et al.*, 2003). Essas células, mobilizadas a partir dos compartimentos de reserva e da corrente sanguínea, marginam à superfície dos vasos da microcirculação da área afetada (inicialmente deslizam sobre o endotélio – comportamento de rolamento – e, posteriormente, aderem à parede do vaso) e migram para o exterior do vaso, através de junções interendoteliais (diapedese). Uma vez no sítio extravascular, locomovem-se em resposta a um gradiente de concentração de mediadores inflamatórios quimiotáticos (quimiotaxia) e acumulam-se no local de lesão, para destruírem o agente lesivo (FLOREY, 1970; WINKLER e LÉVESQUE, 2006; FURZE e RANKIN, 2008).

A ação dos mediadores inflamatórios induz alterações hemodinâmicas e a expressão de receptores glicoprotéicos, na membrana de leucócitos e da célula endotelial, denominados moléculas de adesão, que interagem entre si e acarretam o fenômeno da migração leucocitária (MOSER *et al.*, 2004). Várias famílias de moléculas de adesão, classificadas de acordo com sua estrutura química, foram caracterizadas e, dentre essas, três desempenham papel fundamental na interação leucócito-endotélio: 1) a das selectinas, expressas em leucócitos circulantes e, particularmente, nas células endoteliais, responsáveis, pelo comportamento de rolamento; 2) das integrinas, expressas nas células endoteliais e alguns tipos de leucócitos, importantes para a aderência e diapedese e 3) das imunoglobulinas, expressas na célula endotelial e alguns tipos de leucócitos, também relevantes para a aderência e diapedese. A expressão diferenciada das moléculas de adesão, determinada por diversos mediadores inflamatórios, nos diferentes estágios do desenvolvimento da reação inflamatória é responsável, em parte, pela seletividade e cinética de migração dos leucócitos para o foco de lesão (ALBELDA *et al.*, 1994); para revisão ver (GRANGER e KUBES, 1994; RAMPART, 1994; FARSKY e MELLO, 1995). Os fenômenos de marginação leucocitária e atividades locomotoras permitem que o leucócito alcance o foco de lesão, para posterior destruição do

agente injuriante. A eliminação do agente lesivo, presente no foco inflamatório, ocorre por meio de fagocitose, efetuada por neutrófilos e macrófagos, concomitantemente à produção de agentes microbicidas e liberação do conteúdo de grânulos lisossômicos.

Dentre as células relevantes para os mecanismos imunológicos do organismo está o mastócito, que contém uma quantidade extraordinária de mediadores inflamatórios, que podem ser liberados rapidamente, mediante diversos estímulos. Atribui-se ao mastócito um papel fundamental no desencadeamento da inflamação (QURESHI e JAKSCHIK, 1988; GALLI *et al.*, 1999; KALESNIKOFF e GALLI, 2008).

A literatura mostra que os venenos de algumas espécies de serpente botrópicas, como a *B. jararaca* e a *B. lanceolatus*, causaram a desgranulação de mastócitos *in vitro* (GUIMARÃES *et al.*, 2004; BONAVIDA *et al.*, 2006). Adicionalmente, foi demonstrado que as fosfolipases A₂ isoladas dos venenos de serpentes desse gênero são capazes de induzir a desgranulação de mastócitos *in vitro*, como é o caso das fosfolipases A₂ BthTX-I e II e da Piratoxina-I (PrTX-I), isoladas dos venenos de *B. jararacussu* e *B. pirajai*, respectivamente (LANDUCCI *et al.*, 1998; 2000). Recentemente, foi demonstrado que inibidores da desgranulação de mastócitos e antagonistas de histamina e serotonina reduziram a hiperalgesia causada pelo veneno de *B. jararaca*, sugerindo que este veneno atua sobre mastócitos *in vivo* (BONAVIDA *et al.*, 2006). Por outro lado, um estudo mais detalhado, demonstrou que os mastócitos reduziram a morbidade e mortalidade induzida pelo veneno da serpente *Atractaspis engaddensis*, em camundongos. Este fato foi atribuído à degradação do componente mais tóxico desse veneno, a sarafotoxina 6b, pela ação da carboxipeptidase A, liberada pelos mastócitos. Este estudo mostrou, pela primeira vez, que os mastócitos podem aumentar a resistência inata a venenos animais (METZ *et al.*, 2006). No entanto, não há outros relatos na literatura que comprovem a capacidade de toxinas ou venenos de serpentes do gênero *Bothrops* estimularem mastócitos *in vivo*.

Dada a relevância dos mastócitos em processos imunológicos e da sua propriedade de armazenar e sintetizar uma gama de mediadores inflamatórios e de proteases, são necessários estudos que investiguem a sua participação em eventos inflamatórios locais, induzidos por venenos de serpentes do gênero *Bothrops*, como a *B. moojeni*.

Dentre os mediadores inflamatórios liberados pelos mastócitos, está a histamina. Embora a histamina exerça um papel relevante nos mecanismos de migração leucocitária (KUBES e KANWAR, 1994; YAMAKI *et al.*, 1998; JUTEL *et al.*, 2006), não existem dados na literatura relacionados à sua participação no influxo de leucócitos para o foco inflamatório induzido por venenos de serpentes do gênero *Bothrops*. Considerando que a inflamação é um

fenômeno multimediado e modulado, o estudo do papel da histamina, na reação inflamatória desencadeada por venenos de serpentes botrópicas, é de extrema relevância para a melhor compreensão dos efeitos locais causadas pelos mesmos.

Por outro lado, é conhecido que a distribuição de algumas toxinas não é uniforme entre os venenos das diferentes espécies do gênero *Bothrops*. Variações na composição química e atividades biológicas dos venenos podem ocorrer entre famílias, gêneros, espécies e subespécies desse gênero (CHIPPAUX *et al.*, 1991; MOURA DA SILVA *et al.*, 1991; FOX e SERRANO, 2008; QUEIROZ *et al.*, 2008; PAES LEME *et al.*, 2009). Este fato pode determinar diferenças na evolução clínica dos indivíduos picados, particularmente no que se refere às ações locais e determinar, assim, condutas terapêuticas distintas. Desse modo, o estudo dos efeitos e mecanismos pró-inflamatórios dos venenos das espécies mais importantes de serpentes do gênero *Bothrops* é justificado.

1.1 Considerações gerais sobre mediadores quimiotáticos

O processo de transmigração dos leucócitos, da circulação para o tecido adjacente, é dependente da expressão de moléculas de adesão, determinada pela ação de mediadores quimiotáticos.

Os mediadores clássicos, envolvidos na quimiotaxia de leucócitos, incluem fragmentos peptídicos do sistema complemento, conhecidos como anafilatoxinas (C3a, C4a e C5a) e mediadores lipídicos, como os leucotrienos (LTs), prostaglandinas (PGs), tromboxano A₂ (TXA₂) e o Fator Ativador de Plaquetas (PAF) (MURDOCH e FINN, 2000).

Os mediadores lipídicos são produzidos em condições fisiológicas e têm a sua síntese aumentada em processos inflamatórios e infecciosos. Sua síntese é obtida a partir da clivagem de fosfolipídios de membrana pela ação enzimática de fosfolipases A₂, resultando na liberação de ácido araquidônico (AA) e de ácido liso-fosfatídico. Uma vez liberado no citoplasma celular, o AA pode ser metabolizado pelos sistemas enzimáticos das ciclooxigenases, dando origem às prostaglandinas, como a PGD₂, E₂, I₂ e o TXA₂. O AA também pode ser metabolizado por enzimas do sistema das lipoxigenases, resultando na formação dos leucotrienos B₄, C₄, D₄ e E₄ (RÅDMARK e SAMUELSSON, 2009). O ácido liso-fosfatídico, por sua vez, pode ser acetilado pela enzima PAF-acetil hidrolase e resultar na formação do PAF (SNYDER, 1989; KUIJPERS *et al.*, 2001).

Mediadores lipídicos, como o TXA₂, contribuem para o influxo leucocitário por induzir a expressão de moléculas de adesão da família das β_2 integrinas e da grande família

das imunoglobulinas, como a VCAM-1 e a ELAM-1 (WILES *et al.*, 1991; ISHIZUKA *et al.*, 1996, 1998; SCOTT *et al.*, 1999; NAKAHATA, 2008). Outros mediadores, como o PAF, induzem a ativação e o recrutamento de leucócitos (KUIJPERS *et al.*, 2001). Dentre os mediadores lipídicos quimiotáticos, o LTB₄ é reconhecido como o mais potente. Este mediador aumenta a síntese de moléculas de adesão da família das β_2 integrinas, responsáveis pela firme adesão do leucócito ao endotélio e a afinidade dessas moléculas com o seu ligante no endotélio, a molécula de adesão intracelular (ICAM-1). Além disso, a ação quimiotática do LTB₄ é exercida sobre monócitos, mastócitos, células T e, principalmente, neutrófilos (FORD-HUTCHINSON *et al.*, 1980; SMITH *et al.*, 1980; TONNENSEN, 1989; FORD-HUTCHINSON, 1990; VAN PELT *et al.*, 1997; GOODARZI *et al.*, 2003; TAGER *et al.*, 2003; KITAURA *et al.*, 2005; WELLER *et al.*, 2005). Até o momento, foram identificados dois receptores específicos para este mediador, o BLT1, de alta afinidade e o BLT2, de baixa afinidade (YOKOMIZO *et al.*, 1997, 2000). Embora a via de sinalização desencadeada por estes receptores ainda não tenha sido completamente elucidada (TAGER e LUSTER, 2003), sabe-se que a sua ativação causa aumento dos níveis intracelulares de inositol-trifosfato (IP₃), resultando em aumento do cálcio intracelular e do influxo de cálcio bem como a ativação das vias das ERK 1/2, PI3K e AKT (YOKOMIZO *et al.*, 2001; OHNISHI *et al.*, 2008).

Outro grupo de agentes quimiotáticos potentes é constituído pelas quimiocinas, que são citocinas quimiotáticas, de 8 a 17 kDa. Estas quimiocinas são agrupadas de acordo com a localização dos resíduos de cisteína e por sua homologia estrutural. As principais classes de quimiocinas possuem 4 resíduos de cisteína e são classificadas como quimiocinas da classe CC (ou β -quimiocinas) e da classe CXC (ou α -quimiocinas). A principal característica estrutural das quimiocinas da classe CC é a de não apresentar nenhum aminoácido entre os resíduos de cisteína, enquanto as da classe CXC possuem um aminoácido entre dois resíduos de cisteína. Existem, ainda, outras duas classes de quimiocinas que, no entanto, foram pouco estudadas. Estas são as quimiocinas da classe CX₃C (com três aminoácidos entre os dois resíduos de cisteína) e as quimiocinas dos grupos XC (que, ao invés de apresentarem quatro resíduos de cisteína em sua estrutura, possuem apenas dois resíduos, que são adjacentes) (LUSTER, 1998; VIOLA e LUSTER, 2008).

Dentre as quimiocinas melhor caracterizadas, aquelas pertencentes à classe CC possuem elevada seletividade para recrutar leucócitos mononucleares (monócitos/macrófagos e células T). As principais representantes deste grupo são as quimiocinas CCL2, CCL3 e CCL5, que representam, respectivamente, as quimiocinas *macrophage chemotactic protein-1*

(MCP-1), *monocyte inflammatory protein-1* (MIP-1) e *regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted* (RANTES). Já as quimiocinas da classe CXC são seletivas para o recrutamento de leucócitos polimorfonucleares, principalmente neutrófilos. As principais representantes deste grupo são a CXCL1 e a CXCL8, também conhecidas como *keratinocyte-derived chemokine* (KC)/*growth related oncogen* (GRO) e a interleucina-8 (IL-8), respectivamente (LUSTER, 1998). Os mecanismos de ação da KC para o recrutamento de neutrófilos circulantes, não estão completamente esclarecidos, porém sabe-se que este mediador induz o aumento de leucócitos em fase de rolamento, de adesão e de transmigração, de modo dependente da expressão de P-selectina (ZHANG *et al.*, 2001). Estudos recentes demonstraram também que a KC participa da saída de neutrófilos dos compartimentos centrais, via ativação do receptor CXCR2, expresso nessas células, acarretando aumento do número desse tipo celular na circulação periférica (WENGNER *et al.*, 2008).

As quimiocinas exercem suas funções biológicas ao se ligarem a receptores de membrana, todos eles acoplados a proteína G (GPCR). Até o presente, já foram identificados 18 receptores, a maioria dos quais contendo uma subunidade $G_{\alpha i}$, acoplada à cauda citoplasmática, embora as subunidades $G_{\alpha q}$ e $G_{\alpha 12-13}$ também tenham sido descritas. A ativação desses receptores leva ao aumento do influxo de cálcio, ativação de PI3K, IP3 e proteína cinase C (PKC), além da via das Ras e Rho GTPases (LUSTER, 1998; VIOLA e LUSTER, 2008). Após a ativação, os receptores de quimiocinas tornam-se parcialmente ou completamente desensibilizados, por fosforilação dos resíduos de serino e treonina da porção C-terminal. Acredita-se que a desensibilização seja necessária para que a célula não perca sua capacidade de migrar em um ambiente com gradiente quimiotático (PROUDFOOT *et al.*, 2000). Em adição, foi identificada uma nova classe de receptores denominados “receptores atípicos” que ligam-se sem seletividade a diferentes quimiocinas, incapazes de desencadear sinalização intracelular após sua ativação (MURDOROF e FINN, 2000; LOCATI *et al.*, 2005; MANTOVANI *et al.*, 2006; GRAHAM, 2009). Acredita-se que estes receptores exerçam um papel importante na modulação negativa da quimiotaxia de leucócitos durante processos inflamatórios (LOCATI *et al.*, 2005; MANTOVANI *et al.*, 2006; GRAHAM, 2009).

1.2 Considerações gerais sobre os mastócitos e a histamina

Os mastócitos são células secretoras multifuncionais, caracterizadas pela presença de numerosos grânulos citoplasmáticos, metacromáticos, que contém aminas biogênicas, proteoglicanos, citocinas e serinoproteinases neutras e foram descritas por Paul Ehrlich, em

1878. Inicialmente, os mastócitos foram denominados de *mastzellen*, que significa “células bem alimentadas”, devido a grande quantidade de grânulos citoplasmáticos (CRIVELLATO *et al.*, 2004; GALLI e TSAI, 2008).

O processo ontogenético dos mastócitos ainda não foi completamente elucidado, contudo, sabe-se que estas células, assim como os demais leucócitos, originam-se de precursores hematopoiéticos pluripotentes, que expressam o fenótipo CD13⁺, CD34⁺, CD117⁺ e FcεRI (GILFILLAN e TKACZYK, 2006; ARINOBU *et al.*, 2009). A teoria mais aceita é de que as células precursoras deixam a medula óssea ainda imaturas e migram para o tecido periférico, local onde permanecem indiferenciadas. As células precursoras dos mastócitos são recrutadas para os tecidos, onde se diferenciam e completam a sua maturação. Este processo é regulado pelas características do microambiente e pela liberação de mediadores, especialmente o SCF (*Stem Cell Factor*), secretado por fibroblastos, estroma e células endoteliais. Ainda, uma população de células progenitoras permanece indiferenciada nos tecidos periféricos e constitui uma reserva celular, que se diferencia e amadurece somente após estímulo inflamatório (GALLI, 1993; CRIVELLATO *et al.*, 2004; GILFILLAN e TKACZYK, 2006; ARINOBU *et al.*, 2009).

Os mastócitos maduros estão amplamente distribuídos no organismo e são encontrados, principalmente, em superfícies de contato com o meio externo, como os epitélios intestinal e pulmonar e no tecido conjuntivo, intimamente associados a vasos sanguíneos, linfáticos e nervos (PEARCE, 1982; DVORAK *et al.*, 1983; LONGLEY *et al.*, 1995). No homem e roedores, essas células são heterogêneas e, nas diferentes regiões anatômicas, as populações de mastócitos apresentam características fenotípicas, morfológicas, bioquímicas e funcionais distintas (METCALFE *et al.*, 1997; CRIVELLATO *et al.*, 2004). A localização peculiar dos mastócitos sugere que eles estejam entre as primeiras células a iniciarem os processos imunológicos do organismo (QURESHI e JAKSCHIK, 1988; CRIVELLATO *et al.*, 2004).

Os mastócitos são conhecidos como células efetoras locais, que desempenham papel relevante em reações alérgicas, infecções parasitárias e bacterianas, angiogênese, remodelamento tecidual, fibrose, proteção neuronal de doenças degenerativas, como a doença de Parkinson, na artrite reumatóide e no controle da homeostasia do hospedeiro através da imunidade adquirida e inata, como a inflamação (RIBATTI *et al.*, 1987; DVORAK e KISSELL, 1991; CHURCH e LEVI-SCHAFFER, 1997; GALLI *et al.*, 1999; MEKORI e METCALFE, 2000; OLSSON *et al.*, 2001; STASSEN *et al.*, 2002; CRIVELLATO *et al.*, 2004; TUNCEL *et al.*, 2005; METZ e MAURER, 2007; WEISLER *et al.*, 2008).

Como mencionado anteriormente, os grânulos citoplasmáticos dos mastócitos contêm uma grande variedade de mediadores inflamatórios, como a histamina, serotonina, heparina, sulfato de condroitina, proteases e citocinas. Os mastócitos também sintetizam mediadores lipídicos como os leucotrienos, prostaglandinas e o fator ativador de plaquetas. Além disso, após ativação, estas células produzem e secretam citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF- α), o SCF, as interleucinas (IL) -3, -4, -6, -10, -13, -14 e -16 e expressam algumas quimiocinas como a linfotaxina, a MCP-1 e as MIP-1 α e -1 β (GALLI *et al.*, 1991; ABRAHAM e MALAVIYA, 1997; AJUEBOR *et al.*, 1999; WEDEMEYER *et al.*, 2000; METZ e MAURER, 2007). Até o presente, cerca de 30 tipos de citocinas foram descritas serem liberadas por mastócitos humanos (CRIVELLATO *et al.*, 2004). A grande variedade de mediadores pré- e neoformados, que o mastócito é capaz de liberar, indica que esta célula pode influenciar outras células do microambiente em que se localiza, bem como o seu papel central no processo inflamatório e em funções não imunológicas.

Os mastócitos são células heterogêneas e apresentam diferenças quanto ao conteúdo de proteases intragranulares, marcadores de superfície, liberação de citocinas e resposta a alguns estímulos externos (GALLI, 1990; BRADDING *et al.*, 1993). Atualmente, são aceitas duas subpopulações de mastócitos, classificadas de acordo com a sua distribuição anatômica e as enzimas estocadas em seus grânulos: 1) mastócitos que contêm triptase e quimase, encontrados predominantemente nos tecidos conjuntivos, na pele, submucosa do estômago e intestino, linfonodo, sinóvia e miocárdio, os grânulos destas células contêm, também, carboxipeptidase A, catepsina G e a heparina, como principal proteoglicano estocado e 2) mastócitos que contêm apenas triptase, encontrados, predominantemente, na mucosa intestinal e pulmonar. Uma terceira subpopulação de mastócitos, contendo apenas a quimase nos grânulos, foi descrita e se localiza, principalmente, nas mucosas e submucosas do estômago e do intestino delgado (IRANI *et al.*, 1986; IRANI e SCHWARTZ, 1994). Contudo, os artigos mais recentes não mencionam essa subpopulação (CRIVELLATO *et al.*, 2004; GALLI e TSAI, 2008).

Os mastócitos apresentam inúmeros receptores de reconhecimento de antígenos, na superfície de membrana, como o receptor de alta afinidade para IgE (Fc ϵ RI), os receptores para IgG (Fc γ RI, Fc γ RII e Fc γ RIII) e receptores para peptídios do sistema complemento (C3aR, C5aR, CR3 e CR5), que favorecem a sua ativação por bactérias ou partículas opsonizadas (ABRAHAM *et al.*, 1997; GILFILLAN e TKACZYK, 2006; GALLI e TSAI, 2008). Além disso, estas células expressam uma gama de moléculas de adesão e receptores

para fatores quimiotáticos, para tirosina-cinases e urocinases, que favorecem a sua distribuição nos tecidos, ativação, diferenciação, sobrevivência e função pró-angiogênica, respectivamente. Ainda, foram descritos receptores para várias citocinas e mediadores inflamatórios como a triptase, o SCF, IL-1 e -12, PGE2, TNF e adenosina. O reconhecimento de microorganismos é mediado, principalmente, pelos *toll-like receptors* (TLR) 2, 3, 4, 5, 7 e 9. Os mastócitos também podem ser ativados por diferentes componentes de venenos animais como a sarafotoxina 6b, fosfolipases A₂ e peptídios desgranuladores de mastócitos (ABRAHAM e AROCK, 1998; MALAVIYA *et al.*, 1999; STASSEN *et al.*, 2001; SUPAJATURA *et al.*, 2001; GALLI e NAKAE, 2003; WEISSLER *et al.*, 2008).

A ativação dos mastócitos pode ser iniciada por duas vias distintas, associadas ou não a anticorpos. Uma das vias de ativação ocorre quando um antígeno multivalente (alergênico) se liga a anticorpos anafiláticos da classe IgE, previamente ligados a receptores de membrana específicos FcεRI ou a receptores de IgG (FcγRII/RIII), presentes na membrana dos mastócitos. A outra via, sem a participação de anticorpos, pode ocorrer por ativação de receptores para patógenos, como os TLRs ou receptores para citocinas, como o de SCF, IL-1 e TNF-α. Além disso, toxinas animais e peptídios desgranuladores também causam a ativação dos mastócitos e, conseqüentemente, a desgranulação dos mediadores estocados (GALLI *et al.*, 1999; WEISSLER *et al.*, 2008; GILFILLAN e TKACZYK, 2006; GALLI e TSAI, 2008).

A desgranulação dos mastócitos pode ocorrer por dois processos morfolologicamente distintos. O primeiro processo é denominado exocitose e decorre da fusão dos grânulos citoplasmáticos e destes com a membrana celular, resultando na liberação rápida de mediadores. Este mecanismo está associado a processos imunológicos, como a reação de hipersensibilidade imediata e à inflamação aguda. O segundo processo é conhecido por desgranulação lenta (*piecemeal degranulation*). Neste caso, ocorre a secreção dos mediadores estocados nos grânulos sem que estes se fundam entre si ou com a membrana celular. Este processo está associado a condições de inflamação crônica, alergias e tumores (DVORAK, 1991; CRIVELLATO *et al.*, 2002, 2003, 2004).

As manifestações desencadeadas pelos mastócitos, independentemente da natureza do estímulo, são atribuídas à ação dos mediadores liberados destas células. Dentre eles, a histamina é considerada um importante mediador da resposta inflamatória aguda e da hipersensibilidade imediata. Além disso, este mediador regula vários eventos essenciais da resposta imune e influencia numerosas funções de células do sistema imunológico (JUTEL *et al.*, 2006).

A histamina é uma amina vasoativa, sintetizada a partir da descarboxilação do

aminoácido L-histidina, pela ação da enzima histidina descarboxilase (EHD) e constitui o principal componente dos grânulos de mastócitos (HILL, 1990). Esta enzima é expressa de forma constitutiva em mastócitos e basófilos (KURAMASU *et al.*, 1998). Por este motivo, observa-se uma elevada atividade da EHD e produção de histamina nestas células, embora a expressão da enzima e a liberação desta amina também tenham sido detectadas em diversos tipos celulares e tecidos. Em tecidos inflamados, foi observado que 90 % das células expressavam RNA mensageiro para a EHD, sendo que esta porcentagem correlacionou-se ao número de neutrófilos encontrados neste micro-ambiente (SHIRAISHI *et al.*, 2000a). Além disso, outros tipos celulares, como os macrófagos (TAKAMATSU *et al.*, 1996) e células T (KUBO e NAKANO, 1999) são capazes de expressar a EHD e sintetizar histamina, dependendo do estágio de diferenciação ou ativação celular. Entretanto, enquanto os mastócitos e basófilos liberam a histamina intragranular, imediatamente após estímulo antigênico, outros tipos celulares, como os macrófagos, células T e neutrófilos, produzem e liberam este mediador continuamente após o estímulo inflamatório (SHIRAISHI *et al.*, 2000b; AOI *et al.*, 1989).

A atividade biológica da histamina ocorre a partir de sua interação a pelo menos quatro subtipos de receptores, acoplados à proteína G, denominados H₁, H₂, H₃ e H₄ (HOUGH, 2001; ZHANG *et al.*, 2007; HUANG *et al.*, 2008). As ações desencadeadas pela histamina, mediadas pelo receptor H₁, estão relacionadas a processos inflamatórios e alérgicos, tais como a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, secreção de muco e broncoconstrição (HOWARTH, 1990; WHITE, 1990; 1999). Além disso, a histamina pode atuar como neurotransmissor no sistema nervoso central, inibindo o apetite e aumentando o estado de sonolência, via ativação dos receptores H₁ (PANULA *et al.*, 1990). A ativação dos receptores H₂ está relacionada, preferencialmente, ao aumento de secreção gástrica, por células parietais. No entanto, o efeito da histamina, mediado por estes receptores, também ocasiona relaxamento da musculatura lisa e aumento da resistência das vias aéreas inferiores (KNIGHT *et al.*, 1992; TAMAOKI *et al.*, 1997). Em contraste, os receptores H₃ funcionam como receptores pré-sinápticos, envolvidos na regulação autócrina negativa de histamina e de outros neurotransmissores do SNC (LOVENBERG *et al.*, 1999). Por outro lado, há poucos estudos sobre os efeitos do receptor H₄. A literatura sugere que este receptor esteja envolvido na indução de prurido (HAGERMARK *et al.*, 1992; BELL *et al.*, 2004) e na inflamação alérgica (LING *et al.*, 2004; GUTZMER *et al.*, 2005; DUNFORD *et al.*, 2006). Recentemente, foi descrito um importante papel desse receptor no recrutamento de células precursoras de mastócitos humanos, em processos alérgicos (GODOT *et al.*, 2007). Estudos

recentes têm demonstrado o papel imunomodulador dos receptores H_4 , em modelos de alergia. Nesse sentido, foi demonstrado que a ativação dos receptores H_4 , expressos por células dendríticas, modulou a resposta Th_2 , inibindo a liberação de citocinas e de quimiocinas importantes para a ativação de células T (DUNFORD *et al.*, 2006; DIJKSTRA *et al.*, 2008). Ainda, agonistas dos receptores H_4 causaram um aumento de células T regulatórias e de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e o TGF- β (MORGAN *et al.*, 2007; ZAMPELI e TILIGADA, 2009). Por outro lado, o receptor H_4 da histamina também participa de respostas do tipo Th_1 , favorecendo a quimiotaxia de células inflamatórias, como neutrófilos, células dendríticas e mastócitos (TAKESHITA *et al.*, 2003; THURMOND *et al.*, 2004; GUTZMER *et al.*, 2005; BÄUMER *et al.*, 2008; HUANG e THURMOND, 2008).

Em adição às atividades biológicas clássicas da histamina, acima referidas, foi demonstrado que os receptores de histamina são expressos em diferentes células do contingente leucocitário, como os neutrófilos, mastócitos, eosinófilos, monócitos, macrófagos e linfócitos, sugerindo que este mediador, de forma direta ou indireta, pode influenciar a capacidade efetora das mesmas (BACHERT *et al.*, 2001; ZAMPELI e TILIGADA, 2009). As evidências da literatura apontam uma ação da histamina na quimiotaxia de leucócitos. Nesse sentido, foi demonstrado que esta amina induz a expressão de moléculas de adesão, envolvidas na migração leucocitária para o foco inflamatório. A histamina promove, rapidamente, a expressão de P-selectina, pelo endotélio, favorecendo o rolamento e a firme adesão de leucócitos sobre este tecido, durante a inflamação (JONES *et al.*, 1993; THORLACIUS *et al.*, 1994). Além disso, esse mediador induz a expressão das moléculas E-selectina e ICAM-1, que também contribuem para o rolamento de leucócitos (JONES *et al.*, 1993; GILL *et al.*, 2005). Estes efeitos da histamina são mediados por receptores H_1 (KUBES e KANWAR, 1994; MIKI *et al.*, 1996; YAMAKI *et al.*, 1998; CIPRANDI *et al.*, 2003).

Em síntese, dada a relevância dos mastócitos e da histamina na resposta imune e na migração leucocitária, a análise da participação destes elementos no desenvolvimento de eventos inflamatórios locais, induzidos pelo veneno de *B. moojeni*, particularmente o influxo leucocitário, reveste-se de importância.

6 CONCLUSÕES

1 - A injeção intraperitoneal do veneno da serpente *Bothrops moojeni*, em camundongos, causou:

- a) o recrutamento de leucócitos totais, com neutrófilos até a 6^a hora e de mononucleares em todos os períodos de tempo;
- b) aumento de neutrófilos circulantes no sangue;
- c) liberação dos mediadores quimiotáticos LTB₄, TXA₂, MCP-1 e KC;
- d) ativação e desgranulação de mastócitos de tecido conjuntivo. Este efeito deve-se, ao menos em parte, de uma ação direta sobre estas células pois, *in vitro*, o veneno causou a desgranulação de mastócitos murinos, em cultura.

2 - O recrutamento de leucócitos induzido pelo VBm:

- a) depende da ativação dos receptores H₁, H₂ e H₄ da histamina e da desgranulação de mastócitos;
- b) deve envolver a participação dos mediadores lipídicos LTB₄ e TXA₂ e das quimiocinas MCP-1 e KC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ABRAHAM, S. N.; AROCK, M. Mast cells and basophils in innate immunity. **Semin. Immunol.**, v. 10, p. 373-381, 1998.

ABRAHAM, S. N.; MALAVIYA, R. Mast cell in infections and immunity. **Infect. Immun.**, v. 65, p. 3501-3508, 1997.

ABRAHAM, S.N.; THANKAVEL, K.; MALAVIYA, R. Mast cells as modulators of host defense in the lung. **Front. Biosc.**, v. 15, p. d78-87, 1997.

ACOSTA DE PÉREZ, O.; TEIBLER, P.; KOSCINCZUK, P.; NEGRETE, M. S.; TRULLS, H.; MARUÑAK, S. Edema y mionecrosis inducidos por veneno de *Bothrops jararaca* de Argentina en ratones. **APPTLA**, v. 46, p. 233-238, 1996.

AIELLO, R. J.; BOURASSA, P. A.; LINDSEY, S.; WENG, W.; FREEMAN, A.; SHOWELL, H. J. Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 22, p. 443-449, 2002.

AJUEBOR, M. N.; DAS, A. M.; VIRÁG, L.; FLOWER, R. J.; SZABÓ, C.; PERRETTI, M. Role of resident peritoneal macrophages and mast cells in chemokine production and neutrophil migration in acute inflammation: evidence for an inhibitory loop involving endogenous IL-10. **J. Immunol.**, v. 162, p. 1685-1691, 1999.

AJUEBOR, M. N.; FLOWER, R. J.; HANNON, R.; CHRISTIE, M.; BOWERS, K.; VERITY, A.; PERRETTI, M. Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 recruits monocytes in the zymosan peritonitis model. **J. Leukoc. Biol.**, v. 63, p. 108-116, 1998.

ALBELDA, S. M.; SMITH, C. W.; WARD, P. A. Adhesion molecules and inflammation injury. **FASEB J.**, v. 8, p. 504-12, 1994.

AMARAL, C. F. S.; DA SILVA, O. A.; GODOY, P.; MIRANDA, D. Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *Bothrops jararacussu* snake bite. **Toxicon**, v. 23, p. 877-885, 1985.

AOI, R.; NAKASHIMA, I.; KITAMURA, Y.; ASAI, Y.; NAKANO, K. Histamine synthesis

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

by mouse T lymphocytes through induced histidine decarboxylase. **Immunology**, v. 66, p. 219-23, 1989.

ARINOBU, Y.; IWASAKI, H.; AKASHI, K. Origin of basophils and mast cells. **Allergol. Int.**, v. 58, p. 21-28, 2009.

ARRANG, J.M.; GARBARG, M.; SCHWARTZ, J.C. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. **Nature**, v. 302, p. 832-837, 1983.

ARRUDA, V. A.; DE QUEIROZ GUIMARÃES, A.; HYSLOP, S.; DE ARAÚJO, P. M.; BON, C.; DE ARAÚJO, A. L. *Bothrops lanceolatus* (Fer de lance) venom stimulates leukocyte migration into the peritoneal cavity of mice. **Toxicon**, v. 41, p. 99-107, 2003.

ASSAKURA, M. T.; REICHL, A. P.; MANDELBAUN, F. R. Comparison of immunological biochemical and biophysical properties of the three hemorrhagic factors isolated from the venom of *Bothrops jararaca* (jararaca). **Toxicon**, v. 24, p. 943-46, 1986.

BACHERT, C.; GEVAERT, P.; HOLTAPPELS, G.; JOHANSSON, S. G.; VAN CAUWENBERGE, P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 107, p. 607-14, 2001.

BARBOSA, A. M.; AMARAL, R. O.; TEIXEIRA, C. F. P.; HYSLOP, S.; COGO, J. C. Pharmacological characterization of mouse hind paw oedema induced by *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa) snake venom. **Toxicon**, v. 42, p. 515-23, 2003.

BÄUMER, W.; WENDORFF, S.; GUTZMER, R.; WERFEL, T.; DIJKSTRA, D.; CHAZOT, P.; STARK, H.; KIETZMANN, M. Histamine H4 receptors modulate dendritic cell migration through skin--immunomodulatory role of histamine. **Allergy**, v. 63, p. 1387-94, 2008.

BELL, J. K.; MCQUEEN, D. S.; REES, J. L. Involvement of histamine H4 and H1 receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in Balb C mice. **Br. J. Pharmacol.**, v. 142, p. 374-80, 2004.

BÉRNILS, R. S. Brazilian reptiles: List of species. Disponível em: <<http://www.sbherpetologia.org.br/>>. Acesso em: 06 jun. 2009.

BONAVITA, A. G.; DA COSTA, A. S.; PIRES, A. L.; NEVES-FERREIRA, A. G.; PERALES, J.; CORDEIRO, R. S.; MARTINS, M. A.; SILVA, P. M. Contribution of mast

cells and snake venom metalloproteinases to the hyperalgesia induced by *Bothrops jararaca* venom in rats. **Toxicon**, v. 47, p. 885-893, 2006.

BONECCHI, R.; GALLIERA, E.; BORRONI, E.M.; CORSI, M.M.; LOCATI, M.; MANTOVANI, A. Chemokines and chemokine receptors: an overview. **Front. Biosci.**, v. 14, p. 540-551, 2009.

BRADDING, P.; FEATHER, I. H.; WILSON, S.; BARDIN, P. G.; HEUSSER, C. H.; HOLGATE, S. T.; HOWARTH, P. H. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. **J. Immunol.**, v. 151, p. 3853-3865, 1993.

BRAUD, S.; BON, C.; WISNER, A. Snake venom proteins acting on hemostases. **Biochimie**, v. 82, p. 851-859, 2000.

BÚRIGO, A.C.; CALIXTO, J.B.; MEDEIROS, Y.S. Pharmacological profile of rat pleurisy induced by *Bothrops jararaca* venom. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 48, p. 106-111, 1996.

BURN, T.C.; PETROVICK, M.S.; HOHAUS, S.; ROLLINS, B.J.; TENEN, D.G. Monocyte chemoattractant protein-1 gene is expressed in activated neutrophils and retinoic acid-induced human myeloid cell lines. **Blood**, v. 84, p. 2776-2783, 1994.

CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W. **The venomous reptiles of the Western Hemisphere.** China: Cornell University Press, 2004.

CHACUR, M.; PICOLO, G.; GUTIÉRREZ, J. M.; TEIXEIRA, C. F. P.; CURY, Y. Pharmacological modulation of hyperalgesia induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. **Toxicon**, v. 39, p. 1173-1181, 2001.

CHAVES, F.; BARBOSA, M.; GUTIERREZ, J. M. Pharmacological study of edema induced by venom of the snake *Bothrops asper* (Terciopelo) in mice. **Toxicon**, v. 33, p. 31-39, 1995.

CHEN, I. J.; CHIU, H. F.; HUANG, H. T.; TENG, C. M. Edema formation and degranulation of mast cells by *Trimeresurus mucrosquamatus* snake venom. **Toxicon**, v. 22, p. 17-28, 1984.

CHIBA, T.; KANDA, A.; UEKI, S.; ITO, W.; KAMADA, Y.; OYAMADA, H.; SAITO, N.; KAYABA, H.; CHIHARA, J. Prostaglandin D₂ induces IL-8 and GM-CSF by bronchial epithelial cells in a CRTH2-independent pathway. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 141, p. 300-307, 2006.

CHIPPAUX, J. P.; GOYFFON, M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. **Toxicon**, v. 36, p. 823-846, 1998.

CHIPPAUX, J. P.; WILLIAMS, V.; WHITE, J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. **Toxicon**, v. 29, p. 1279-303, 1991.

CHURCH, M. K.; LEVI-SCHAFFER, F. The human mast cell. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 99, p. 155-160, 1997.

CIPRANDI, G.; TOSCA, M. A.; COSENTINO, C.; RICCIO, A. M.; PASSALACQUA, G.; CANONICA, G. W. Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: adhesion molecules. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 112, p. S78-82, 2003.

COCHRAN, B. H.; REFFEL, A. C.; STILES, C. D. Molecular cloning of gene sequences regulated by platelet-derived growth factor. **Cell**, v. 33, p. 939-947, 1983.

COSTA, E. P.; CLISSA, P. B.; TEIXEIRA, C. F. P.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Importance of metalloproteinases and macrophages in viper venoms induced local inflammation. **Inflammation**, v. 26, p. 13-17, 2002.

CRIVELLATO, E.; BELTRAMI, C. A.; MALLARDI, F.; RIBATTI, D. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? **Histol. Histopathol.**, v. 19, p. 259-270, 2004.

CRIVELLATO, E.; FINATO, N.; RIBATTI, D.; BELTRAMI, C. A. Do mast cells affect villous architecture? Facts and conjectures. **Histol. Histopathol.**, v. 20, p. 1285-1293, 2005.

CRIVELLATO, E.; NICO, B.; MALLARDI, F.; BELTRAMI, C. A.; RIBATTI, D.; Piecemeal degranulation as a general secretory mechanism? **Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.**, v. 274, p. 778-784, 2003.

CRIVELLATO, E.; NICO, B.; VACCA, A.; DAMMACCO, F.; RIBATTI, D. Mast cell heterogeneity in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: an ultrastructural study. **Leuk. Lymphoma**, v. 43, p. 2201-15, 2002.

CROOKS, S. W.; STOCKLEY, R. A. Leukotriene B4. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v. 30, p. 173-78, 1998.

CURY, Y.; TEIXEIRA, C. F. P.; FARSKY, S. H. P. Lack of effect of endogenous corticosteroids on the acute inflammatory reaction (edema) induced by *Bothrops jararaca* venom (BjV) in rats. **Toxicon**, v. 35, p. 773-776, 1997.

DESOUZA, I.A. E RIBEIRO-DASILVA, G. Neutrophil migration induced by staphylococcal enterotoxin type A in mice: a pharmacological analysis. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 363, p. 189-95, 1998.

DIEGELMANN, R. F.; EVANS, M. C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. **Front. Biosci.**, v. 9, p. 283-89, 2004.

DIJKSTRA, D.; STARK, H.; CHAZOT, P. L.; SHENTON, F. C.; LEURS, R.; WERFEL, T.; GUTZMER, R. Human inflammatory dendritic epidermal cells express a functional histamine H4 receptor. **J. Invest. Dermatol.**, v. 128, p. 1696-1703, 2008.

DIMITRIADOU, V.; ROULEAU, A.; DAM TRUNG TUONG, M.; NEWLANDS, G. J.; MILLER, H. R.; LUFFAU, G.; SCHWARTZ, J. C.; GARBARG, M. Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibers evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen. **Clin. Sci.**, v. 87, p. 151-163, 1994.

DUNFORD, P. J.; O'DONNELL, N.; RILEY, J. P.; WILLIAMS, K. N.; KARLSSON L.; THURMOND, R. L. The histamine H4 receptor mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4+ T cells. **J. Immunol.**, v. 176, p. 7062-7070, 2006.

DVORAK, A. M. Basophil and mast cell degranulation and recovery. **Blood Cell Biochemistry**. New York: Plenum Press, 1991.

DVORAK, A. M.; KISSELL, S. Granule changes of human skin mast cells characteristic of piecemeal degranulation and associated with recovery during wound healing *in situ*. **J. Leukoc. Biol.**, v. 49, p. 197-210, 1991.

DVORAK, A. M.; DVORAK, H. F.; GALLI, S. J. Ultrastructural criteria for identification of mast cells and basophils in humans, guinea pigs, and mice. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 128, p. S49-52, 1983.

FARSKY, S. H. P.; MELLO, S. B. V. Participação de moléculas de adesão no desenvolvimento da resposta inflamatória. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo**, v. 50, p. 80-89, 1995.

FARSKY, S. H.; ANTUNES, E.; MELLO, S. B. Pro and antiinflammatory properties of toxins from animal venoms. **Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy**, v. 4, p. 401-411, 2005.

FARSKY, S. H.; WALBER, J.; COSTA-CRUZ, M.; CURY, Y.; TEIXEIRA, C. F. Leukocyte response induced by *Bothrops jararaca* crude venom: *in vivo* and *in vitro* studies. **Toxicon**, v. 35, p. 185-93, 1997.

FERRY, X.; BREHIN, S.; KAMEL, R.; LANDRY, Y. G protein-dependent activation of mast cell by peptides and basic secretagogues. **Peptides**, v. 23, p. 1507-1515, 2002.

FLORES, C. A.; ZAPPELLINI, A.; PRADO-FRANCESCHI, J. Lipoxygenase-derived mediators may be involved in *in vivo* neutrophil migration induced by *Bothrops erythromelas* and *Bothrops alternatus* venoms. **Toxicon**, v. 31, p. 1551-59, 1993.

FLOREY, H. W. Inflammation. In: FLOREY, H.W. (Ed.). **General Pathology**. Philadelphia: Saunders, 1970. p.1-174.

FORD-HUTCHINSON, A. W. Leukotriene B4 in inflammation. **Crit. Rev. Immunol.**, v. 10, p. 1-12, 1990.

FORD-HUTCHINSON, A. W.; BRAY, M. A.; DOIG, M. V.; SHIPLEY, M. E.; SMITH, M. J. Leukotriene B4, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. **Nature**, v. 286, p. 264-65, 1980.

FOX, J. W.; SERRANO, S. M. Exploring snake venom proteomes: multifaceted analyses for complex toxin mixtures. **Proteomics**, v. 8, p. 909-920, 2008.

FRANÇA, F. O. S.; MÁLAQUE, C. M. S. Acidente botrópico. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JUNIOR, V. (Ed.). **Animais Peçonhentos no Brasil** – Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, 2009. p. 81-95.

FRIEDRICH, E. B.; TAGER, A. M.; LIU, E.; PETTERSSON, A.; OWMAN, C.; MUNN, L.; LUSTER, A. D.; GERSZTEN, R. E. Mechanisms of leukotriene B4--triggered monocyte adhesion. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 1761-1767, 2003.

FURZE, R. C.; RANKIN, S. M. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. **Immunology**, v. 125, p. 281-288, 2008.

GABOURY, J.P.; ANDERSON, D.C.; KUBES, P. Molecular mechanisms involved in superoxide-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. **Am. J. Physiol.**, v. 266, p. H637-42, 1994.

GABOURY, J.P.; JOHNSTON, B.; NIU, X.F.; KUBES, P. Mechanisms underlying acute mast cell-induced leukocyte rolling and adhesion *in vivo*. **J. Immunol.**, v. 154, p. 804-13, 1995.

GALLI, S. J. New concepts about the mast cell. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 257-65, 1993.

GALLI, S. J. New insights into "the riddle of the mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. **Lab. Invest.**, v. 62, p. 5-33, 1990.

GALLI, S. J.; GORDON, J. R.; WERSHIL, B. K. Cytokine production by mast cell and basophils. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 3, p. 865-72, 1991.

GALLI, S. J.; MAURER, M.; LANTZ, C. S. Mast cells as sentinels of innate immunity. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 11, p. 53-59, 1999.

GALLI, S. J.; NAKAE, S. Mast cells to the defense. **Nat. Immunol.**, v. 4, p. 1160-1162, 2003.

GALLI, S.J.; TSAI, M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. **J. Dermatol. Sci.**, v. 49, p. 7-19, 2008.

GARCIA-LEME, J. **Hormones and inflammation**. Florida: Boca Raton, 1989. p. 165.

GERRITSEN, M. E. Physiological and pathophysiological roles of eicosanoids in the microcirculation. **Cardiovasc. Res.**, v. 32, p. 720-32, 1996.

GILES, H.; LEFF, P. The biology and pharmacology of PGD₂. **Prostaglandins**, v. 35, p. 277-300, 1988.

GILFILLAN, A. M.; TKACZYK, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, p. 218-30, 2006.

GILL, V.; DOIG, C.; KNIGHT, D.; LOVE, E.; KUBES, P. Targeting adhesion molecules as a potential mechanism of action for intravenous immunoglobulin. **Circulation**, v. 112, p. 2031-39, 2005.

GODOT, V.; AROCK, M.; GARCIA, G.; CAPEL, F.; FLYS, C.; DY, M.; EMILIE, D.; HUMBERT, M. H4 histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 120, p. 827-834, 2007.

GOLDMAN, G.; WELBOURN, R.; VALERI, C. R.; SHEPRO, D.; HECHTMAN, H. B. Thromboxane A₂ induces leukotriene B₄ synthesis that in turn mediates neutrophil diapedesis via CD 18 activation. **Microvasc. Res.**, v. 41, p. 367-375, 1991.

GOODARZI, K.; GOODARZI, M.; TAGER, A. M.; LUSTER, A. D.; VON ANDRIAN, U. H. Leukotriene B₄ and BLT1 control cytotoxic effector T cell recruitment to inflamed tissues. **Nat. Immunol.**, v. 4, p. 965-973, 2003.

GRAHAM, G. J. D6 and the atypical chemokine receptor family: novel regulators of immune and inflammatory processes. **Eur. J. Immunol.**, v. 39, p. 342-351, 2009.

GRANGER, D.N.; KUBES, P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. **J. Leukoc. Biol.**, v. 55, p. 662-675, 1994.

GUIMARÃES, A.Q.; CRUZ-HÖFLING, M.A.; FERREIRA DE ARAÚJO, P.M.; BON, C.; LÔBO DE ARAÚJO, A. Pharmacological and histopathological characterization of *Bothrops lanceolatus* (Fer de lance) venom-induced edema. **Inflamm Res.**, v. 53, p. 284-291, 2004.

GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. Local tissue damage induced by *Bothrops* snake venoms. A review. **Mem. Inst. Butantan**, v. 51, p. 211-223, 1989.

GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. Phospholipase A₂ myotoxins from *Bothrops* snake venoms. In: KINI, R. M. (Ed.). **Venom A₂ Enzymes Structure, Function and Mechanism**. United Kindgon: Wiley, 1997. p. 321-52.

GUTIERREZ, J. M.; CHAVES, F.; BOLANOS, R.; CERDAS, L.; ROJANS. E.; ARROYO, O.; PORTILLA, E. Neutralization of local effects of *Bothrops asper* venom by polyvalent antivenon. **Toxicon**, v. 19, p. 493-500, 1981.

GUTIÉRREZ, J. M.; CHAVES, F.; MATA, E.; CERDAS, L. Skeletal muscle regeneration after myonecrosis induced by *Bothrops asper* (terciopelo) venom. **Toxicon**, v. 24, p. 223-231, 1986.

GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B.; LEÓN, G.; ALAPE-GIRÓN, A.; FLORES-DÍAZ, M.; SANZ, L.; ÂNGULO, Y.; CALVETE, J. J. Snake venomomics and antivenomics: Proteomic tools in the design and control of antivenoms for the treatment of snakebite envenoming. **J. Proteomics**, v. 72, p. 165-182, 2009.

GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B.; LEÓN, G.; RUCAVADO, A.; CHAVES, F.; ANGULO, Y. Trends in snakebite envenomation therapy: scientific, technological and public health considerations. **Curr. Pharm. Des.**, v. 13, p. 2935-50, 2007.

GUTZMER, R.; DIESTEL, C.; MOMMERT, S.; KOTHER, B.; STARK, H.; WITTMANN, M.; WERFEL, T. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. **J. Immunol.**, v. 174, p. 5224-5232, 2005.

HAGERMARK, O.; WAHLGREN, C. F.; GIOS, I. Inhibitory effect of loratadine and clemastine on histamine release in human skin. **Skin Pharmacol.**, v. 5, p. 93-98, 1992.

HAMILTON, J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 8, p. 533-544, 2008.

HENDERSON, R. B.; HOBBS, J. A.; MATHIES, M.; HOGG, N. Rapid recruitment of inflammatory monocytes is independent of neutrophil migration. **Blood**, v. 102, p. 328-335, 2003.

HERSCHMAN, H. R. Function and regulation of prostaglandin synthase 2. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 469, p. 3-8, 1999.

HERSH, E. M.; BODEY, G. P. Leukocytic mechanisms in inflammation. **Annu. Rev. Med.**, v. 21, p. 105-132, 1970.

HIGASHIJIMA, T.; BURNIER, J.; ROSS, E. M. Regulation of Gi and Go by mastoparan, related amphiphilic peptides, and hydrophobic amines. Mechanism and structural determinants of activity. **J. Biol. Chem.**, v. 265, p. 14176-14186, 1990.

HILL, S. J. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. **Pharmacol. Rev.**, v. 42, p. 45-83, 1990.

HIRANO, Y.; SHICHIJO, M.; DEGUCHI, M.; NAGIRA, M.; SUZUKI, N.; NISHITANI, Y.; HATTORI, M.; ARIMURA, A. Synergistic effect of PGD2 via prostanoid DP receptor on TNF-alpha-induced production of MCP-1 and IL-8 in human monocytic THP-1 cells. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 560, p. 81-88, 2007.

HISHINUMA, T., SUZUKI, K., SAITO, M., YAMAGUCHI, H., SUZUKI, N., TOMIOKA, Y., KANEKO, I., ONO, M., GOTO, J. Simultaneous quantification of seven prostanoids using liquid chromatography/tandem mass spectrometry: the effects of arachidonic acid on prostanoid production in mouse bone marrow-derived mast cells. **Prostaglandins Leukot.**

Essent. Fatty Acids, v. 76, p. 321-329, 2007.

HOFSTRA, C.L.; DESAI, P.J.; THURMOND, R.L.; FUNG-LEUNG, W.P. Histamine H₄ receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 305, p. 1212-1221, 2003.

HOHMAN, R. J.; DRESKIN, S. C. Measuring degranulation of mast cells. *In*: **Current Protocols Immunology**. New York: Wiley and Sons, Inc., 2001. p. 7.26.1-7.26.7.

HOUGH, L. B. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. **Mol. Pharmacol.**, v. 59, p. 415-419, 2001.

HOUSSAY, B. A. Classification des actions des venis de serpents sur organisme animal. **C. R. Soc. Paris**, v. 105, p. 308-310, 1930.

HOWARTH, P. H. Histamine and asthma: an appraisal based on specific H₁-receptor antagonism. **Clin. Exp. Allergy**, v. 20, p. 31-41, 1990.

HUANG, J. F.; THURMOND, R. L. The new biology of histamine receptors. **Curr. Allergy Asthma Rep.**, v. 8, p. 21-27, 2008.

IRANI, A. A.; SCHECHTER, N. M.; CRAIG, S. S.; DEBLOIS, G.; SCHWARTZ, L. B. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 83, p. 4464-4468, 1986.

IRANI, A. M.; SCHWARTZ, L. B. Human mast cell heterogeneity. **Allergy Proc.**, v. 15, p. 303-338, 1994.

ISHIKAWA, S.; SPERELAKIS, N. A novel class (H₃) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. **Nature**, v. 327, p. 158-160, 1987.

ISHIZUKA, T.; KAWAKAMI, M.; HIDAKA, T.; MATSUKI, Y.; TAKAMIZAWA, M.; SUZUKI, K.; KURITA, A.; NAKAMURA, H. Stimulation with thromboxane A₂ (TXA₂) receptor agonist enhances ICAM-1, VCAM-1 or ELAM-1 expression by human vascular endothelial cells. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 112, p. 464-470, 1998.

ISHIZUKA, T.; SUZUKI, K.; KAWAKAMI, M.; HIDAKA, T.; MATSUKI, Y.; NAKAMURA, H. Thromboxane A₂ receptor blockade suppresses intercellular adhesion

molecule-1 expression by stimulated vascular endothelial cells. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 312, p. 367-377, 1996.

ITO, S.; NARUMIYA, S.; HAYAISHI, O. Prostaglandin D₂: a biochemical perspective. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 37, p. 219-234, 1989.

JAESCHKE, H.; SMITH, C. W. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. **J. Leukoc. Biol.**, v. 61, p. 647-653, 1997.

JIANG, Y.; BELLER, D. I.; FRENDL, G.; GRAVES, D. T. Monocyte chemoattractant protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes. **J. Immunol.**, v. 148, p. 2423-2428, 1992.

JONES, D. A.; ABBASSI, O.; MCINTIRE, L. V.; MCEVER, R. P.; SMITH, C. W. P-selectin mediates neutrophil rolling on histamine-stimulated endothelial cells. **Biophys. J.**, v. 65, p. 1560-1569, 1993.

JUTEL, M.; BLASER, K.; AKDIS, C. A. The role of histamine in regulation of immune responses. **Chem. Immunol. Allergy**, v. 91, p. 174-187, 2006.

KALESNIKOFF, J.; GALLI, S. J. New developments in mast cell biology. **Nat. Immunol.**, v. 9, p. 1215-1223, 2008.

KANAOKA, Y.; URADE, Y. Hematopoietic prostaglandin D synthase. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 69, p. 163-167, 2003.

KANASHIRO, M. M.; DE CÁSSIA, M.; ESCOCARD, R.; PETRETSKI, J. H.; PRATES, M. V.; ALVES, E. W.; MACHADO, O. L.; DA SILVA, W. D.; KIPNIS, T.L. Biochemical and biological properties of phospholipases A₂ from *Bothrops atrox* snake venom. **Biochem. Pharmacol.**, v. 64, p. 1179-1186, 2002.

KANWAR, S.; KUBES, P. Ischemia/reperfusion-induced granulocyte influx is a multistep process mediated by mast cells. **Microcirculation**, v. 1, p. 175-182, 1994.

KAPLANSKI, G.; MARIN, V.; MONTERO-JULIAN, F.; MANTOVANI, A.; FARNARIER, C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. **Trends Immunol.**, v. 24, p. 25-29, 2003.

KIM, H. Y.; KIM, H. S. Upregulation of MIP-2 (CXCL2) expression by 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) in mouse peritoneal macrophages. **Immunol. Cell. Biol.**, v. 85, p. 60-67, 2007.

KIM, S.; BELLONE, S.; MAXEY, K. M.; POWELL, W. S.; LEE, G. J.; ROKACH, J. Synthesis of 15R-PGD2: a potential DP2 receptor agonist. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 15, p. 1873-1876, 2005.

KIM, T.H.; YOON, H.J.; LIM, C.M.; KIM, E.K.; KIM, M.J.; KOH, Y. The role of endogenous histamine on the pathogenesis of the lipopolysaccharide (LPS)-induced, acute lung injury: a pilot study. **Inflammation**, v. 29, p. 72-80, 2005.

KITAURA, J.; KINOSHITA, T.; MATSUMOTO, M.; CHUNG, S.; KAWAKAMI, Y.; LEITGES, M.; WU, D.; LOWELL, C. A.; KAWAKAMI, T. IgE- and IgE+Ag-mediated mast cell migration in an autocrine/paracrine fashion. **Blood**, v. 105, p. 3222-3229, 2005.

KNIGHT, D. A.; STEWART, G. A.; THOMPSON, P. J. Histamine tachyphylaxis in human airway smooth muscle. The role of H2-receptors and the bronchial epithelium. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 146, p. 137-140, 1992.

KOBAYASHI, S. D.; VOYICH, J. M.; BURLAK, C e DELEO, F. R. Neutrophils in the innate immune response. **Arch. Immunol. Ther. Exp., Warsz**, v. 53, p. 505-517, 2005.

KOBAYASHI, S. D.; VOYICH, J. M.; DELEO, F. R. Regulation of the neutrophil-mediated inflammatory response to infection. **Microbes Infect.**, v. 5, p. 1337-1344, 2003.

KOUYOUMDJIAN, J. A. E.; POLIZELLI, C. Snake bites caused by *Bothrops moojeni*: report of 37 cases. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 30, p. 624-632, 1988.

KOUYOUMDJIAN, J. A.; KOUYOUMDJIAN, N. C. V. Acidentes ofídicos: estudo de 46 casos na região de São José do Rio Preto. **Ars. Curandi.**, v. 19, p. 55-92, 1986.

KOUYOUMDJIAN, J. A.; POLIZELLI, C.; LOBO, S. M.; GUIMARÃES, S. M. Acidentes ofídicos causados por *Bothrops moojeni* na região de São José do Rio Preto – São Paulo. **Arq. Bras. Med.**, v. 64, p. 167-171, 1990.

KUBES, P.; GRANGER, D. N. Leukocyte-endothelial cell interactions evoked by mast cells. **Cardiovasc. Res.**, v. 32, p. 699-708, 1996.

KUBES, P.; KANWAR, S. Histamine induces leukocyte rolling in post-capillary venules. A P-selectin-mediated event. **J. Immunol.**, v. 152, p. 3570-3577, 1994.

KUBO, Y.; NAKANO, K. Regulation of histamine synthesis in mouse CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. **Inflamm. Res.**, v. 48, p. 149-153, 1999.

KUIJPERS, T.W.; VAN DEN BERG, J.M.; TOOL, A.T.; ROOS, D. The impact of platelet-activating factor (PAF)-like mediators on the functional activity of neutrophils: anti-inflammatory effects of human PAF-acetylhydrolase. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 123, p. 412-20, 2001.

KURAMASU, A.; SAITO, H.; SUZUKI, S.; WATANABE, T.; OHTSU, H. Mast cell-/basophil-specific transcriptional regulation of human L-histidine decarboxylase gene by CpG methylation in the promoter region. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 31607-31614, 1998.

LANDUCCI, E. C.; CASTRO, R. C.; PEREIRA, M. F.; CINTRA, A. C.; GIGLIO, J. R.; MARANGONI, S.; OLIVEIRA, B.; CIRINO, G.; ANTUNES, E.; DE NUCCI G. Mast cell degranulation induced by two phospholipase A2 homologues: dissociation between enzymatic and biological activities. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 343, p. 257-263, 1998.

LANDUCCI, E. C.; DE CASTRO, R. C.; TOYAMA, M.; GIGLIO, J. R.; MARANGONI, S.; DE NUCCI, G.; ANTUNES, E. Inflammatory oedema induced by the lys-49 phospholipase A(2) homologue piratoxin-i in the rat and rabbit. Effect of polyanions and *p*-bromophenacyl bromide. **Biochem. Pharmacol.**, v. 59, p. 1289-1294, 2000.

LEURS, R.; BLANDINA, P.; TEDFORD, C.; TIMMERMAN, H.; Therapeutic potential of histamine H3 receptor agonists and antagonists. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 19, p. 177-183, 1998.

LEWIS, R.A.; SOTER, N.A.; DIAMOND, P.T.; AUSTEN, K.F.; OATES, J.A.; ROBERTS II, L.J. Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. **J. Immunol.**, v. 129, p. 1627-1631, 1982.

LING, P.; NGO, K.; NGUYEN, S.; THURMOND, R. L.; EDWARDS, J. P.; KARLSSON, L.; FUNG-LEUNG, W. P. Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. **Br. J. Pharmacol.**, v. 142, p. 161-171, 2004.

LIU, C.; MA, X.; JIANG, X.; WILSON, S.J.; HOFSTRA, C.L.; BLEVITT, J.; PYATI, J.; LI, X. CHAI, W. CARRUTHERS, N. LOVENBERG, T.W. Cloning and pharmacological

characterization of a fourth histamine receptor (H(4)) expressed in bone marrow. **Mol. Pharmacol.**, v. 59, p. 420-426, 2001.

LLORET, S.; MORENO, J. J. Oedema formation and degranulation of mast cells by phospholipase A₂ purified from porcine pancreas and snake venoms. **Toxicon**, v. 31, p. 949-956, 1993.

LOCATI, M.; TORRE, Y. M.; GALLIERA, E.; BONECCHI, R.; BODDULURI, H.; VAGO, G.; VECCHI, A.; MANTOVANI, A. Silent chemoattractant receptors: D6 as a decoy and scavenger receptor for inflammatory CC chemokines. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 16, p. 679-686, 2005.

LOMONTE, B.; LUNDGREN, J.; JOHANSSON, B.; BAGGE, U. The dynamics of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom and myotoxin II on the mouse cremaster muscle: an intravital and electron microscopic study. **Toxicon**, v. 32, p. 41-55, 1994.

LOMONTE, B.; TARKOWSKI, A.; HANSON, L. A. Host response to *Bothrops asper* snake venom. Analysis of edema formation, inflammatory cells, and cytokine release in a mouse model. **Inflammation**, v. 17, p. 93-105, 1993.

LONGLEY, J.; DUFFY, T. P.; KOHN, S. The mast cell and mast cell disease. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 32, p. 545-561, 1995.

LORENZ, D.; WIESNER, B.; ZIPPER, J.; WINKLER, A.; KRAUSE, E.; BEYERMANN, M.; LINDAU, M.; BIENERT, M. Mechanism of peptide-induced mast cell degranulation. Translocation and patch-clamp studies. **J. Gen. Physiol.**, v. 112, p. 577-591, 1998.

LOVENBERG, T. W.; ROLAND, B. L.; WILSON, S. J.; JIANG, X.; PYATI, J.; HUVAR, A.; JACKSON, M. R.; ERLANDER, M. G. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. **Mol. Pharmacol.**, v. 55, p. 1101-1117, 1999.

LUSTER, A. D. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 436-445, 1998.

LUSTER, A. D.; TAGER, A. M. T-cell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 4, p. 711-724, 2004.

MAIORANO, V. A.; MARCUSSI, S.; DAHER, M. A.; OLIVEIRA, C. Z.; COUTO, L. B.; GOMES, O. A.; FRANCA, S. C.; SOARES, A. M.; PEREIRA, P. S. Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*. **J. Ethnopharmacol.**, v. 102, p. 364-370, 2005.

MALAVIYA, R.; ABRAHAM S.N. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. **J. Leukoc. Biol.**, v. 67, p. 841-846, 2000.

MALAVIYA, R.; GAO, Z.; THANKAVEL, K.; VAN DER MERWE, P. A.; ABRAHAM, S. N. The mast cell tumor necrosis factor alfa response to FimH-expressing *Escherichia coli* is mediated by the glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CD48. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 96, p. 8110-8115, 1999.

MANDELBAUM, F. R.; REICHEL, A. P.; ASSAKURA, M. T. Isolation and characterization of a proteolytic enzyme from the venom of the snake *Bothrops jararaca* (jararaca). **Toxicon**, v. 20, p. 955-972, 1982.

MANTOVANI, A.; BONECCHI, R.; LOCATI, M. Tuning inflammation and immunity by chemokine sequestration: decoys and more. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, p. 907-918, 2006.

MARIANI, M.; PANINA-BORDIGNON, P. Analysis of homing receptor expression on infiltrating leukocytes in disease states. **J. Immunol. Methods**, v. 273, p. 103-114, 2003.

MARSHALL, J. S.; JAWDAT, D.M. Mast cells in innate immunity. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 114, p. 21-27, 2004.

MEKORI, Y. A.; METCALFE, D. D. Mast cells in innate immunity. **Immunol. Rev.**, v. 173, p. 131-140, 2000.

MELGAREJO, A. R. Serpentes Peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JUNIOR, V. (Ed.). **Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 33-71.

MELGAREJO, A. R. Serpentes Peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JUNIOR, V. (Ed.). **Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2009. p. 42-70.

METCALF, D. Hematopoietic cytokines. **Blood**, v. 111, p. 485-491, 2008.

METCALFE, O. O.; SARAM, O.; MEKORI, Y. A. Mast cells. **Physiol. Rev.**, v. 77, p. 1033-1079, 1997.

METZ, M. E.; MAURER, M. Mast cells--key effector cells in immune responses. **Trends Immunol.**, v. 28, p. 234-241, 2007.

METZ, M.; PILIPONSKY, A. M.; CHEN, C. C.; LAMMEL, V.; ABRINK, M.; PEJLER, G.; TSAI, M.; GALLI, S. J. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. **Science**, v. 313, p. 526-530, 2006.

MIKI, I.; KUSANO, A.; OHTA, S.; HANAI, N.; OTOSHI, M.; MASAKI, S.; SATO, S.; OHMORI, K. Histamine enhanced the TNF-alpha-induced expression of E-selectin and ICAM-1 on vascular endothelial cells. **Cell. Immunol.**, v. 171, p. 285-288, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância dos acidentes por animais peçonhentos**. Brasília: DEVEP/CGDT/COVEV, 2004.

MIYAGAWA, N.; IWASAKI, H.; KATO, T.; TANAKA, M.; SHIBATA, T.; WAKITANI, K. Two pharmacological phases in antigen-induced immediate airway response in rats. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 31, p. 2260-2264, 2008.

MIZOGUCHI, A.; EGUCHI, N.; KIMURA, K.; KIYOHARA, Y.; QU, W. M.; HUANG, Z. L.; MOCHIZUKI, T.; LAZARUS, M.; KOBAYASHI, T.; KANEKO, T.; NARUMIYA, S.; URADE, Y.; HAYAISHI, O. Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 98, p. 11674-11679, 2001.

MOREIRA, V.; GUTIÉRREZ, J. M.; AMARAL, R. B.; ZAMUNÉR, S. R.; TEIXEIRA, C. F. Effects of *Bothrops asper* snake venom on the expression of cyclooxygenases and production of prostaglandins by peritoneal leukocytes *in vivo*, and by isolated neutrophils and macrophages *in vitro*. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 80, n. 2-3, p. 107-114, 2009.

MOREIRA, V.; ZAMUNER, S. R.; WALLACE, J. L.; TEIXEIRA, C. F. *Bothrops jararaca* and *Crotalus durissus terrificus* venoms elicit distinct responses regarding to production of prostaglandins E2 and D2, and expression of cyclooxygenases. **Toxicon**, v. 49, p. 615-624, 2007.

MORGAN, R. K.; MCALLISTER, B.; CROSS, L.; GREEN, D. S.; KORNFELD, H.; CENTER, D. M.; CRUIKSHANK, W. W. Histamine 4 receptor activation induces

recruitment of FoxP3⁺ T cells and inhibits allergic asthma in a murine model. **J. Immunol.**, v. 178, p. 8081-8089, 2007.

MOSER, B.; WOLF, M.; WALZ, A.; LOETSCHER, P. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. **Trends Immunol.**, v. 25, p. 75-84, 2004.

MOURA DA SILVA, A.; DESMOND, H.; LAING, G.; THEAKSTON, R. D. G. Isolation and comparison of myotoxins isolated from venoms of different species of *Bothrops* snakes. **Toxicon**, v. 29, p. 713-719, 1991.

MURDOCH, C.; FINN, A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. **Blood**, v. 95, p. 3032-43, 2000.

MURPHY, S.; KELLY, H.W. Cromolyn sodium: a review of mechanisms and clinical use in asthma. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, v. 21, p. 22-35, 1987.

NAKAHATA, N. Thromboxane A₂: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. **Pharmacol. Ther.**, v. 118, p. 18-35, 2008.

NOGUEIRA, C.; SAWAYA, R. J.; MARTINS, M. Ecology of the Pitviper, *Bothrops moojeni*, in the Brazilian Cerrado. **J. Herp.**, v. 37, p. 653-659, 2003.

ODA, T.; MATSUMOTO, S. Identification and characterization of histamine H₄ receptor. **Nippon Yakurigaku Zasshi.**, v. 118, p. 36-42, 2001.

OHNISHI, H.; MIYAHARA, N.; GELFAND, E. W. The role of leukotriene B(4) in allergic diseases. **Allergol. Int.**, v. 87, p. 291-298, 2008.

OLIVEIRA, R. C.; WEN, F. W.; SIFUENTES, D. N. Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JUNIOR, V. (Ed.). **Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2009. p. 06-21.

OLSON, T. S.; LEY, K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 283, p. R7-28, 2002.

OLSSON, N.; ULFGREN, A. K.; NILSSON, G. Demonstration of mast cell chemotactic activity in synovial fluid from rheumatoid patients. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 60, p. 187-193, 2001.

O'REILLY, M.; ALPERT, R.; JENKINSON, S.; GLADUE, R.P.; FOO, S.; TRIM, S.; PETER, B.; TREVETHICK, M.; FIDOCK, M. Identification of a histamine H4 receptor on human eosinophils--role in eosinophil chemotaxis. **J. Recept. Signal Transduct. Res.**, v. 22, p. 431-448, 2002.

PACHECO, P.; VIEIRA-DE-ABREU, A.; GOMES, R. N.; BARBOSA-LIMA, G.; WERMELINGER, L. B.; MAYA-MONTEIRO, C. M.; SILVA, A. R.; BOZZA, M. T.; CASTRO-FARIA-NETO, H. C.; BANDEIRA-MELO, C.; BOZZA, P. T. Monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 controls microtubule-driven biogenesis and leukotriene B4-synthesizing function of macrophage lipid bodies elicited by innate immune response. **J. Immunol.**, v. 179, p. 8500-8508, 2007.

PAES LEME, A. F.; KITANO, E. S.; FURTADO, M. F.; VALENTE, R. H.; CAMARGO, A. C.; HO, P. L.; FOX, J. W.; SERRANO, S. M. Analysis of the subproteomes of proteinases and heparin-binding toxins of eight *Bothrops* venoms. **Proteomics**, v. 9, p. 733-745, 2009.

PANULA, P.; AIRAKSINEN, M. S.; PIRVOLA, U.; KOTILAINEN, E. A histamine-containing neuronal system in human brain. **Neuroscience**, v. 34, p. 127-132, 1990.

PATON, W. D. Compound 48/80: a potent histamine liberator. **Br. J. Pharmacol. Chemother.**, v. 6, p. 499-508, 1951.

PEARCE, F. L. Calcium and histamine secretion from mast cells. **Prog. Med. Chem.**, v. 19, p. 59-109, 1982.

PETRICEVICH, V. L.; TEIXEIRA, C. F.; TAMBOURGI, D. V.; GUTIÉRREZ, J. M.; Increments in serum cytokine and nitric oxide levels in mice injected with *Bothrops asper* and *Bothrops jararaca* snake venoms. **Toxicon**, v. 38, p. 1253-1266, 2000.

PRADELLES, P.; GRASSI, J.; MACLOUF, J. Enzyme immunoassays of eicosanoids using acetylcholine esterase as label: an alternative to radioimmunoassay. **Anal. Chem.**, v. 57, p. 1170-1173, 1985.

PROUDFOOT, A.E.; POWER, C.A.; WELLS, T.N. The strategy of blocking the chemokine system to combat disease. **Immunol. Rev.**, v. 177, p. 246-256, 2000.

QUEIROZ, G. P.; PESSOA, L. A.; PORTARO, F. C.; FURTADO, M. F.; TAMBOURGI, D. V. Interspecific variation in venom composition and toxicity of Brazilian snakes from *Bothrops* genus. **Toxicon**, v. 52, p. 842-851, 2008.

QURESHI, R.; JAKSCHIK, B. A. The role of mast cells in thioglycollate-induced inflammation. **J. Immunol.**, v. 141, p. 2090-2096, 1988.

RÅDMARK, O.; SAMUELSSON, B. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. **J. Lipid. Res.**, v. 50, p. S40-45, 2009.

RAMPART, M. Neutrophil-endothelial cell interactions. *In*: BRAIN, S. D. (Ed.). **The handbook of immunopharmacology. Immunopharmacology of Microcirculation**. San Diego: Academic Press, 1994. p. 77-107.

REDDY, S. T.; HERSCHAMAN, H. R. Prostaglandin synthase-1 and prostaglandin synthase-2 are coupled to distinct phospholipases for the generation of prostaglandin D2 in activated mast cells. **J. Biol. Chem.**, v. 272, p. 3231-3237, 1997.

RIBATTI, D.; RONCALI, L.; NICO, B.; BERTOSSI, M. Effects of exogenous heparin on the vasculogenesis of the chorioallantoic membrane. **Acta Anat., Basel**, v. 130, p. 257-263, 1987.

ROJAS, C. A.; GONÇALVES, M. R.; ALMEIDA-SANTOS, S. M. Epidemiologia dos acidentes ofídicos na região noroeste do estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Prod. An.**, v. 8, p. 193-204, 2007.

ROLLINS, B. J. Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. **Mol. Med. Today**, v. 2, p. 198-204, 1996.

ROLLINS, B. J.; MORRISON, E. D.; STILES, C. D. Cloning and expression of JE, a gene inducible by platelet-derived growth factor and whose product has cytokine-like properties. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 85, p. 3738-3742, 1988.

ROLLINS, B. J.; STIER, P.; ERNST, T.; WONG, G. G. The human homolog of the JE gene encodes a monocyte secretory protein. **Mol. Cell. Biol.**, v. 9, p. 4687-4695, 1989.

ROSENFELD, G. Symptomatology, pathology and treatment of snake bites in South America. *In*: BURCHEL, W.; BUCKLEY, E. E. (Ed.). **Venomous Animals and Their Venoms**. New York: Academic Press, 1971. p. 345-403.

ROTHISCHILD, A. M.; ROTHISCHILD, Z. Liberation of pharmacologically active substances by snake venoms. *In*: LEE, C. Y. **Handbook of experimental pharmacology: Snake Venoms**. Berlin: Springer, 1979. p. 591-628.

ROYER, J.F.; SCHRATL, P.; CARRILLO, J.J.; JUPP, R.; BARKER, J.; WEYMAN-JONES, C.; BERI, R.; SARGENT, C.; SCHMIDT, J.A.; LANG-LOIDOLT, D.; HEINEMANN, A. A novel antagonist of prostaglandin D2 blocks the locomotion of eosinophils and basophils. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 38, p. 663-671, 2008

RUCAVADO, A.; ESCALANTE, T.; TEIXEIRA, C. F. P.; FERNANDES, C. M.; MOURA DA SILVA, A. M.; DÍAZ, C.; GUTIÉRREZ, J. M. Local production of cytokines and matrix metalloproteinases after intramuscular injection of a myotoxic phospholipase A₂ and a hemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. **Med. Inflamm.**, v. 11, p. 121-128, 2002.

RYAN, G. B.; MAJNO, G. Acute inflammation. A review. **Am. J. Pathol.**, v. 86, p. 183-276, 1977.

SAMUELSSON, B. Arachidonic acid metabolism: role in inflammation. **Z. Rheumatol.**, v. 50, p. 3-6, 1991.

SAMUELSSON, B.; DAHLÉN, S. E.; LINDGREN, J. A.; ROUZER, C. A.; SERHAN, C. N. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. **Science**, v. 237, p. 1171-1176, 1987.

SCHLEIMER, R.P.; FOX, C.C.; NACLERIO, R.M.; PLAUT, M.; CRETICOS, P.S.; TOGIAS, A.G.; WARNER, J.A.; KAGEY-SOBOTKA, A.; LICHTENSTEIN, L.M. Role of human basophils and mast cells in the pathogenesis of allergic diseases. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 76, p. 369-374, 1985.

SCHRAMM, R.; SCHAEFER, T.; MENDER, M. D.; THORLACIUS, H. Acute mast cell-dependent neutrophil recruitment in the skin is mediated by KC and LFA-1: inhibitory mechanisms of dexamethasone. **J. Leukoc. Biol.**, v. 72, p. 1122-1132, 2002.

SCHRATL, P.; ROYER, J. F.; KOSTENIS, E.; ULVEN, T.; STURM, E. M.; WALDHOER, M.; HOEFLER, G.; SCHULIGOI, R.; LIPPE, I. T.; PESKAR, B. A.; HEINEMANN, A. The role of the prostaglandin D2 receptor, DP, in eosinophil trafficking. **J. Immunol.**, v. 179, p. 4792-4799, 2007.

SCHUBERT, M.L.; PEURA, D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology**, v. 134, p. 1842-1860, 2008.

SCHULIGOI, R.; SCHMIDT, R.; GEISLINGER, G.; KOLLROSER, M.; PESKAR, B. A.; HEINEMANN, A. PGD₂ metabolism in plasma: kinetics and relationship with bioactivity on DP1 and CRTH2 receptors. **Biochem. Pharmacol.**, v. 74, n. 1, p. 107-117, 2007.

SCOTT, K. F.; BRYANT, K.J.; BIDGOOD, M. J. Functional coupling and differential regulation of the phospholipase A2-cyclooxygenase pathways in inflammation. **J. Leukoc. Biol.**, v. 66, p. 535-541, 1999.

SHIRAISHI, M.; HIRASAWA, N.; OIKAWA, S.; KOBAYASHI, Y.; OHUCHI, K. Analysis of histamine-producing cells at the late phase of allergic inflammation in rats. **Immunology**, v. 99, p. 600-606, 2000a.

SHIRAISHI, M.; HIRASAWA, N.; KOBAYASHI, Y.; OIKAWA, S.; MURAKAMI, A.; OHUCHI, K. Participation of mitogen-activated protein kinase in thapsigargin and TPA-induced histamine production in murine macrophage RAW 264.7 cells. **Br. J. Pharmacol.**, v. 129, p. 515-524, 2000b.

SHOWELL, H. J.; CONKLYN, M. J.; ALPERT, R.; HINGORANI, G. P.; WRIGHT, K. F.; SMITH, M. A.; STAM, E.; SALTER, E. D.; SCAMPOLI, D. N.; MELTZER, S.; REITER, L. A.; KOCH, K.; PISCOPIO, A. D.; CORTINA, S. R.; LOPEZ-ANAYA, A.; PETTIPHER, E. R.; MILICI, A. J.; GRIFFITHS, R. J. The preclinical pharmacological profile of the potent and selective leukotriene B4 antagonist CP-195543. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 285, p. 946-954, 1998.

SILVA, V. X.; RODRIGUES, M. T. Taxonomic revision of the *Bothrops neuwiedi* complex (Serpentes, Viperidae) with description of a new species. **Phyllomedusa**, v. 7, p. 45-90, 2008.

SMITH, M. J.; FORD-HUTCHINSON, A. W.; BRAY, M. A. Leukotriene B: a potential mediator of inflammation. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 32, p. 517-518, 1980.

SMITH, W. L.; DEWITT, D. L.; GARAVITO, R. M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 69, p. 145-182, 2000.

SMITH, W. L.; LANGENBACH, R. Why there are two cyclooxygenase isozymes? **J. Clin. Invest.**, v. 107, p. 1491-1495, 2001.

SNYDER, F. Biochemistry of platelet-activating factor: a unique class of biologically active phospholipids. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 190, p. 125-35, 1989.

STASSEN, M.; HULTNER, L.; MULLER, C.; SCHMITT, E. Mast cells and inflammation. **Arch. Immunol. Ther. Exp.**, v. 50, p. 179-85, 2002.

STASSEN, M.; MULLER, C.; ARNOLD, M.; HULTNER, L.; KLEIN-HESSLING, S.; NEUDORFL, C.; REINEKE, T.; SERFLING, E.; SCHMITT, E. IL-9 and IL-13 production

by activated mast cells is strongly enhanced in the presence of lipopolysaccharide: NF-kappa B is decisively involved in the expression of IL-9. **J. Immunol.**, v. 166, p. 4391-4398, 2001.

SUPAJATURA, V.; USHIO, H.; NAKAO, A.; OKUMURA, K.; RA, C.; OGAWA, H. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by toll-like receptor 4. **J. Immunol.**, v. 167, p. 2250-2256, 2001.

TAGER, A. M. E.; LUSTER, A. D. BLT1 and BLT2: the leukotriene B(4) receptors. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 69, p. 123-34, 2003.

TAGER, A. M.; BROMLEY, S. K.; MEDOFF, B. D.; ISLAM, S. A.; BERCURY, S. D.; FRIEDRICH, E. B.; CARAFONE, A. D.; GERSZTEN, R. E.; LUSTER, A. D. Leukotriene B4 receptor BLT1 mediates early effector T cell recruitment. **Nat. Immunol.**, v. 4, p. 982-990, 2003.

TAILOR, A.; GRANGER, D. N. Role of adhesion molecules in vascular regulation and damage. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 2, p. 78-83, 2000.

TAKAMATSU, S.; NAKASHIMA, I.; NAKANO, K. Modulation of endotoxin-induced histamine synthesis by cytokine in mouse bone marrow-derived macrophages. **J. Immunol.**, v. 156, p. 778-785, 1996.

TAKESHITA, K.; BACON, K.B.; GANTNER, F. Critical role of L-selectin and histamine H4 receptor in zymosan-induced neutrophil recruitment from the bone marrow: comparison with carrageenan. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 310, p. 272-280 2004.

TAKESHITA, K.; SAKAI, K.; BACON, K. B.; GANTNER, F. Critical role of histamine H4 receptor in leukotriene B4 production and mast cell-dependent neutrophil recruitment induced by zymosan *in vivo*. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 307, p. 1072-1078, 2003.

TAMAOKI, J.; NAKATA, J.; TAKEYAMA, K.; CHIYOTANI, A.; KONNO, K. Histamine H2 receptor-mediated airway goblet cell secretion and its modulation by histamine-degrading enzymes. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 99, p. 233-238, 1997.

TANNENBAUM, S.; OERTEL, H.; HENDERSON, W.; KALINER, M. The biologic activity of mast cell granules. I. Elicitation of inflammatory responses in rat skin. **J. Immunol.**, v. 125, p. 325-335, 1980.

TEIXEIRA, C. F. P.; CURY, Y.; OGA, S.; JANCAR, S. Hyperalgesia induced by *Bothrops jararaca* in rats: role of eicosanoids and platelet activating factor. **Toxicon**, v. 32, p. 419-426, 1994.

TEIXEIRA, C. F.; CHAVES, F.; ZAMUNER, R. S.; FERNANDES, C. M.; ZULIANI, J. P.; CRUZ-HOFLING, M. A.; FERNANDES, I.; GUTIÉRREZ, J. M. Effects of neutrophil depletion in the local pathological alterations and muscle regeneration in mice injected with *Bothrops jararaca* snake venom. **Int. J. Exp. Pathol.**, v. 86, p. 107-115, 2005.

TEIXEIRA, C. F.; ZAMUNER, S. R.; ZULIANI, J. P.; FERNANDES, C. M.; CRUZ-HOFLING, M. A.; FERNANDES, I.; CHAVES, F.; GUTIERREZ, J. M. Neutrophils do not contribute to local tissue damage, but play a key role in skeletal muscle regeneration, in mice injected with *Bothrops asper* snake venom. **Muscle Nerve**, v. 28, p. 449-459, 2003.

THORLACIUS, H.; RAUD, J.; ROSENGREN-BEEZLEY, S.; FORREST, M. J.; HEDQVIST, P.; LINDBOM, L. Mast cell activation induces P-selectin-dependent leukocyte rolling and adhesion in postcapillary venules *in vivo*. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 203, p. 1043-1049, 1994.

THURMOND, R. L.; DESAI, P. J.; DUNFORD, P. J.; FUNG-LEUNG, W. P.; HOFSTRA, C. L.; JIANG, W.; NGUYEN, S.; RILEY, J. P.; SUN, S.; WILLIAMS, K. N.; EDWARDS, J. P.; KARLSSON, L. A potent and selective histamine H₄ receptor antagonist with anti-inflammatory properties. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 309, p. 404-413, 2004.

THURMOND, R.L.; GELFAND, E.W.; DUNFORD, P.J. The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 7, p. 41-53, 2008.

TONNESEN, M.G. Neutrophil-endothelial cell interactions: mechanisms of neutrophil adherence to vascular endothelium. **J. Invest. Dermatol.**, v. 93, p. 53S-58S, 1989.

TREBIEN, H. A.; CALIXTO, J. B. Pharmacological evaluation of rat paw oedema induced by *Bothrops jararaca* venom. **Agents Actions**, v. 26, p. 292-300, 1989.

TSIROGIANNI, A. K.; MOUTSOPOULOS, N. M.; MOUTSOPOULOS, H. M. Wound healing: immunological aspects. **Injury**, v. 37, p. S5-12, 2006.

TUNCEL, N.; SENER, E.; CERIT, C.; KARASU, U.; GURER, F.; SAHINTURK, V.; BAYCU, C.; AK, D.; FILIZ, Z. Brain mast cells and therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide in a Parkinson's disease model in rats: brain microdialysis, behavior, and microscopy. **Peptides**, v. 26, p. 827-836, 2005.

VADDI, K. E.; NEWTON, R. C. Regulation of monocyte integrin expression by beta-family chemokines. **J. Immunol.**, v. 153, p. 4721-4732, 1994.

VALENTE, A. J.; GRAVES, D. T.; VIALLE-VALENTIN, C. E.; DELGADO, R.; SCHWARTZ, C. J. Purification of a monocyte chemotactic factor secreted by nonhuman primate vascular cells in culture. **Biochemistry**, v. 27, p. 4162-4168, 1988.

VAN PELT, J. P.; DE JONG, E. M.; VAN ERP, P. E.; MITCHELL, M. I.; MARDER, P.; SPAETHE, S. M.; VAN HOOIJDONK, C. A.; KUIJPERS, A. L.; VAN DE KERKHOF, P. C. The regulation of CD11b integrin levels on human blood leukocytes and leukotriene B₄-stimulated skin by a specific leukotriene B₄ receptor antagonist (LY293111). **Biochem. Pharmacol.**, v. 53, p. 1005-1012, 1997.

VIDAL, J. C.; MOLINA, H.; STOPPANI, A. O. M. A general procedure for the isolation and purification of phospholipase A₂ isoenzymes from *Bothrops* venom. **Acta Physiol. Lat. Am.**, v. 23, p. 91-109, 1972.

VIOLA, A. E.; LUSTER, A. D. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 48, p. 171-197, 2008.

WANG, Y.; THORLACIUS, H. Mast cell-derived tumour necrosis factor- α mediates macrophage inflammatory protein-2-induced recruitment of neutrophils in mice. **Br. J. Pharmacol.**, v. 145, p. 1062-1068, 2005.

WEDEMEYER, J.; TSAI, M.; GAIL, S. J. Roles of mast cells and basophils in innate and acquired immunity. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 12, p. 624-631, 2000.

WEDMORE, C. V.; WILLIAMS, T. J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. **Nature**, v. 289, p. 646-650, 1981.

WEISSLER, A.; MEKORI, Y.A.; MOR, A. The role of mast cells in non-allergic inflammation. **Isr. Med. Assoc. J.**, v. 10, p. 843-45, 2008.

WELLER, C. L.; COLLINGTON, S. J.; BROWN, J. K.; MILLER, H. R.; AL-KASHI, A.; CLARK, P.; JOSE, P. J.; HARTNELL, A.; WILLIAMS, T. J. Leukotriene B₄, an activation product of mast cells, is a chemoattractant for their progenitors. **J. Exp. Med.**, v. 201, p. 1961-1971, 2005.

WENGNER, A. M.; PITCHFORD, S. C.; FURZE, R. C.; RANKIN, S. M. The coordinated action of G-CSF and ELR + CXC chemokines in neutrophil mobilization during acute

inflammation. **Blood**, v. 111, p. 42-49, 2008.

WERINGER, E. J.; PERRY, B. D.; SAWYER, P. S.; GILMAN, S. C.; SHOWELL, H. J. Antagonizing leukotriene B4 receptors delays cardiac allograft rejection in mice. **Transplantation**, v. 67, p. 808-815, 1999.

WHITE, M. Mediators of inflammation and the inflammatory process. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 103, p. S378-81, 1999.

WHITE, M. V. The role of histamine in allergic diseases. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 86, p. 599-05, 1990.

WILES, M.E.; WELBOURN, R.; GOLDMAN, G.; HECHTMAN, H.B.; SHEPRO, D. Thromboxane-induced neutrophil adhesion to pulmonary microvascular and aortic endothelium is regulated by CD18. **Inflammation**, v. 15, p. 181-199, 1991.

WILLIAMS, K. I.; HIGGS, G. A. Eicosanoids and inflammation. **J. Pathol.**, v. 156, p. 101-110, 1988.

WINKLER, I. G.; LÉVESQUE, J. P.; Mechanisms of hematopoietic stem cell mobilization: when innate immunity assails the cells that make blood and bone. **Exp. Hematol.**, v. 34, p. 996-1009, 2006.

YAMAKI, K.; THORLACIUS, H.; XIE, X.; LINDBOM, L.; HEDQVIST, P.; RAUD, J.; Characteristics of histamine-induced leukocyte rolling in the undisturbed microcirculation of the rat mesentery. **Br. J. Pharmacol.**, v. 123, p. 390-399, 1998.

YOKOMIZO, T.; IZUMI, T.; CHANG, K.; TAKUWA, Y.; SHIMIZU, T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. **Nature**, v. 387, p. 620-624, 1997.

YOKOMIZO, T.; IZUMI, T.; SHIMIZU, T. Leukotriene B4: metabolism and signal transduction. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 385, p. 231-241, 2001.

YOKOMIZO, T.; KATO, K.; TERAOKA, K.; IZUMI, T.; SHIMIZU, T. A second leukotriene B(4) receptor, BLT2. A new therapeutic target in inflammation and immunological disorders. **J. Exp. Med.**, v. 192, p. 421-432, 2000.

ZAMPELI, E.; TILIGADA, E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. **Br. J. Pharmacol.**, v. 157, p. 24-33, 2009.

ZAMUNER, S. R.; DA CRUZ-HOFLING, M. A.; CORRADO, A. P.; HYSLOP, S.; RODRIGUES-SIMIONI, L. Comparison of the neurotoxic and myotoxic effects of Brazilian *Bothrops* venoms and their neutralization by commercial antivenom. **Toxicon**, v. 44, p. 259-271, 2004.

ZAMUNER, S. R.; GUTIERREZ, J. M.; MUSCARA, M. N.; TEIXEIRA, S. A.; TEIXEIRA, C. F. *Bothrops asper* and *Bothrops jararaca* snake venoms trigger microbicidal functions of peritoneal leukocytes *in vivo*. **Toxicon**, v. 39, p. 1505-1513, 2001.

ZAMUNER, S. R.; ZULIANI, J. P.; FERNANDES, C. M.; GUTIÉRREZ, J. M.; DE FÁTIMA PEREIRA TEIXEIRA, C. Inflammation induced by *Bothrops asper* venom: release of proinflammatory cytokines and eicosanoids, and role of adhesion molecules in leukocyte infiltration. **Toxicon**, v. 46, p. 806-813, 2005.

ZHANG, M.; THURMOND, R.L.; DUNFORD, P.J. The histamine H(4) receptor: a novel modulator of inflammatory and immune disorders. **Pharmacol. Ther.**, v. 113, p. 594-606, 2007.

ZHANG, X. W.; LIU, Q.; WANG, Y.; THORLACIUS, H. CXC chemokines, MIP-2 and KC, induce P-selectin-dependent neutrophil rolling and extravascular migration *in vivo*. **Br. J. Pharmacol.**, v. 133, p. 413-421, 2001.

ZIMMERMAN, G. A.; PRESCOTT, S. M.; MCINTYRE, T. M. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. **Immunol. Today**, v. 13, p. 93-100, 1992.