

CRISTINA MARIA FERNANDES

**Estudos da inflamação e dor articulares em ratos
e dos mecanismos da produção de TNF- α por macrófagos
isolados, induzidos pela BaP1,
uma metaloproteinase isolada do veneno
da serpente *Bothrops asper***

**Tese apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Ciências.**

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Dra. Catarina de Fátima Pereira Teixeira

São Paulo

2008

RESUMO

FERNANDES, C.M. **Estudos da inflamação e dor articulares em ratos e dos mecanismos da produção de TNF- α por macrófagos isolados, induzidos pela BaP1, uma metaloproteinase isolada do veneno da serpente *Bothrops asper*.** 2008. 117f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

As metaloproteinases são enzimas abundantes em venenos de serpentes das famílias Viperidae e Crotalidae e contribuem para as ações dos mesmos por suas ações fibrinolítica, prócoagulante, mionecrótica, hemorrágica e inflamatória. Estas enzimas apresentam alta homologia com as metaloproteinases de mamíferos (MMPs), cujos níveis estão elevados em diversas patologias de natureza inflamatória, como a artrite reumatóide (AR). A AR afeta cerca de 1% da população mundial e causa perdas sócio-econômicas graves. A limitação dos movimentos, secundária à dor articular, é uma característica desse processo e acarreta a incapacitação dos indivíduos acometidos. Apesar do aumento de MMPs, no fluido sinovial de pacientes com AR, estar associado à destruição da cartilagem articular, o papel dessas enzimas, no desencadeamento da inflamação e dor articulares não havia sido investigado. Desse modo, este estudo teve por objetivo avaliar a capacidade da metaloproteinase BaP1, isolada do veneno da serpente *Bothrops asper*, induzir eventos inflamatórios na articulação de ratos Wistar machos, analisando o aumento da permeabilidade vascular, o influxo leucocitário, a liberação de PGE₂, TNF- α e MMP-9, a incapacitação articular e a participação do TNF- α e PGE₂ nesses eventos. Adicionalmente, foram investigados os efeitos da BaP1, em macrófagos isolados, quanto à expressão protéica das cicloxigenase-1 e -2 (COX-1 e -2), a liberação e a expressão gênica e protéica do TNF- α bem como a participação do fator de transcrição NF- κ B nesse efeito. Ainda, foi avaliada a internalização da BaP1 em macrófagos em cultura. Os resultados obtidos demonstraram que a injeção intra-articular de BaP1 induziu aumento da permeabilidade vascular e o acúmulo de leucócitos polimorfonucleares e mononucleares na cavidade e membrana sinovial articulares. Estes eventos foram acompanhados pelo aumento das concentrações de PGE₂, TNF- α e pró-MMP-9 no exsudato articular. Além disso, a BaP1 foi capaz de induzir incapacitação articular nos animais. O pré-tratamento dos animais com indometacina ou anti-soro anti-TNF- α reduziu, de modo marcado, a incapacitação e o influxo leucocitário, induzidos pela BaP1. No entanto, o pré-tratamento com anti-soro anti-TNF- α não alterou a liberação de PGE₂ induzida pela metaloproteinase. *In vitro*, a BaP1 induziu a expressão protéica de COX-2, mas não de COX-1 por macrófagos. Adicionalmente, essa metaloproteinase induziu a liberação e a expressão gênica e protéica de TNF- α naquelas

células. A análise por microscopia confocal revelou que os *pools* citoplasmáticos de TNF- α foram aumentados pela BaP1 e co-localizaram-se com o complexo de Golgi. O pré-tratamento das células, com inibidores da funcionalidade desse complexo, brefeldina A e monensina, reduziu significativamente a liberação de TNF- α , induzida pela BaP1. Ainda, inibição da ativação do NF- κ B, pelo composto TPCK, inibiu a expressão protéica do TNF- α , na vigência de ação da toxina. A incubação dos macrófagos com a BaP1 resultou na internalização dessa metaloproteinase. Em conjunto, esses resultados permitiram concluir que a BaP1 é capaz de induzir inflamação e nocicepção, na articulação de ratos. Estes fenômenos envolvem o aumento dos níveis de TNF- α e PGE₂ articulares. A expressão de COX-2 deve constituir uma etapa importante do mecanismo de ação da BaP1, para a produção da PGE₂. Adicionalmente, a BaP1 induziu a liberação de TNF- α em macrófagos, evidenciando um efeito estimulatório direto sobre essas células. Essa liberação ocorre pelo aumento da expressão gênica e protéica do TNF- α , sendo dependente do fator de transcrição NF- κ B. Esses dados representam a primeira demonstração da ação nociceptiva de uma metaloproteinase na articulação e da seqüência de eventos envolvidos na liberação de TNF- α , desencadeada por uma metaloproteinase de veneno de serpente. Ainda, os efeitos da BaP1, ora demonstrados, indicam que esta metaloproteinase pode ser uma ferramenta útil para os estudos da inflamação articular e para o entendimento das ações de metaloproteinases em processos inflamatórios. Estas enzimas devem constituir um alvo importante para o tratamento da sintomatologia de artropatias inflamatórias.

Palavras-chave: Metaloproteinases; Artrite; Inflamação; Macrófagos; TNF- α ; Dor.

ABSTRACT

FERNANDES, C.M. **Studies on both articular inflammation and pain in rats and mechanisms involved in production of TNF- α by isolated macrophages, induced by BaP1, a metalloproteinase isolated from *Bothrops asper* snake venom.** 2008. 117f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

Inflammatory arthropathies, including rheumatoid arthritis, affects about 1% of the general population and are among the leading causes of disability and premature mortality, especially in the elderly. Though joint deformities may be prominent in these patients, joint pain is the most frequent complaint and the main reason to seek medical attention. Matrix metalloproteinases (MMPs) are abundant in inflamed articular joints and have been implicated in joint destruction in arthritis. However, MMPs have not been assigned a role in joint pain and in articular inflammatory events. In the present study we examined the ability of BaP1, a metalloproteinase from *Bothrops asper* snake venom, with structural homology to MMPs to induce, *in vivo*, inflammatory events in rat articular joints, analyzing vascular permeability (VP), leukocyte influx, PGE₂, TNF- α and MMP-9 release, articular incapacitation, and participation of PGE₂ and TNF- α in those events. In addition, the effects of BaP1 in isolated macrophages were investigated by evaluation of cyclooxygenase (COX) -1 and -2 expression, release and gene and protein expression of TNF- α , and participation of NF- κ B in this event. Internalization of BaP1 in isolated macrophages was also evaluated. Intra-articular injection of BaP1 induced increase of VP and a marked influx of polymorphonuclear and mononuclear cells in the cavity and synovial membrane of joints. Increased levels of PGE₂, TNF- α and pro-MMP-9 were also detected in synovial exudates. Further, BaP1 induced articular nociception after its injection. Pretreatment of animals with indomethacin or antiserum anti-TNF- α significantly reduced nociception and leukocyte influx induced by BaP1 whereas pretreatment with antiserum anti-TNF- α did not affect BaP1-induced increase of PGE₂ levels. *In vitro* studies showed that BaP1 promoted a significant expression of COX-2 by macrophages without modification of constitutive expression of COX-1. Moreover, BaP1 induced the release and gene and protein expression of TNF- α . Immunofluorescence analysis showed increased intracellular pools of TNF- α colocalized with Golgi complex. Inhibition of Golgi complex function by brefeldin A or monensin significantly reduced BaP1-induced release of

TNF- α . In addition, inhibition of NF- κ B by TPCK or TLCK abrogated TNF- α protein expression induced by BaP1. Moreover, incubation of macrophages with BaP1 resulted in internalization of this toxin. In conclusion, these results demonstrate that BaP1 is able to induce articular inflammation and nociception in rats. These events are dependent on PGE₂ and TNF- α release, and COX-2 expression by macrophages may be relevant for BaP1-induced PGE₂ production. In addition, BaP1-induced expression of TNF- α requires activation of NF- κ B. Our data are the first experimental evidence that a MMP has pro-inflammatory and pro-nociceptive activities in joints. Targeting MMPs may thus provide both symptomatic and structural benefit in inflammatory arthropathies.

Keywords: Metalloproteinases; Arthritis; Inflammation; Macrophages; TNF- α ; Pain.

1 INTRODUÇÃO

Os venenos de serpentes têm sido alvo de estudos em diversas áreas da ciência, devido à presença de substâncias biologicamente ativas (toxinas), que são sintetizadas e estocadas em glândulas. O isolamento e a caracterização funcional e estrutural dessas toxinas têm auxiliado na compreensão de diversos sistemas biológicos e no mecanismo de ação dos venenos. Os venenos das serpentes das famílias Viperidae e Crotalidae são fontes ricas de toxinas com propriedades enzimáticas e, dentre estas, destacam-se as metaloproteínases.

As metaloproteínases, também denominadas hemorraginas, constituem uma classe de enzimas que dependem de íons metálicos, principalmente o zinco (Zn^{2+}), para atuarem sobre os substratos e são relevantes na fisiopatologia do envenenamento, por apresentarem atividades fibrinolítica, prócoagulante, mionecrótica e hemorrágica (BJARNASON e FOX, 1994; OWNBY, 1990). As metaloproteínases de veneno (MVs) pertencem a uma família de proteínas que derivam de um gene comum (HITE *et al.*, 1992; PAINE *et al.*, 1992; KAMIGUTI *et al.*, 1998). Até o presente, mais de cem toxinas hemorrágicas foram isoladas e parcialmente caracterizadas, a partir dos venenos de serpentes, e apresentam pesos moleculares que variam entre 20 a 100 kDa. Estas toxinas são sintetizadas sob a forma de zimógenos, que são processados, originando as proteínas maduras. Os mecanismos responsáveis pela ativação das metaloproteínases, na glândula de veneno, continuam desconhecidos. Entretanto, algumas evidências sugerem que além da autoativação, outras metaloproteínases contidas no veneno total podem contribuir para este processamento (KAMIGUTI *et al.*, 1996).

As MVs foram agrupadas, inicialmente, em quatro classes estruturais: PI a PIV, segundo BJARNASON e FOX, 1995. Após o processamento do precursor, as metaloproteínases pertencentes à classe PI apresentam somente o domínio protease, encontrado em todas as metaloproteínases. As enzimas constituintes da classe PII contém, além do domínio protease, um domínio do tipo disintegrina, adicionado à região carboxila do domínio metaloproteínase. As metaloproteínases das classes PIII e PIV possuem um domínio adicional, rico em cisteína; as da classe PIV possuem um domínio adicional, de lectina do tipo-C, na região carboxi-terminal (BJARNASON e FOX, 1994; HITE *et al.*, 1992). A literatura mais recente indica que o precursor das metaloproteínases pode ser proteoliticamente clivado, nos vários sítios inter-domínios, originando moléculas que contém apenas o domínio disintegrina ou apenas o domínio catalítico, seguido do domínio disintegrina ou, ainda, as

metaloproteinases completas, contendo todos os domínios. Assim, um mesmo veneno pode conter metaloproteinases com diferentes pesos moleculares e domínios variáveis. Assim, a classificação das MVs sofreu uma pequena modificação: as metaloproteinases das classes PII e PIII foram subdivididas em subclasses e caracterizadas, detalhadamente, de acordo com as diferentes possibilidades de processamento proteolítico e formação de diferentes estruturas diméricas (FOX e SERRANO, 2005). Além disso, as metaloproteinases de um mesmo veneno podem apresentar potências hemorrágicas distintas. Embora a atividade hemorrágica esteja diretamente relacionada à atividade proteolítica, a potência desse efeito parece aumentar com a presença do prolongamento rico em cisteína (HATI *et al.*, 1999; KAMIGUTI *et al.*, 1998).

A representação esquemática da classificação das MVs está demonstrada na Figura 1, abaixo:

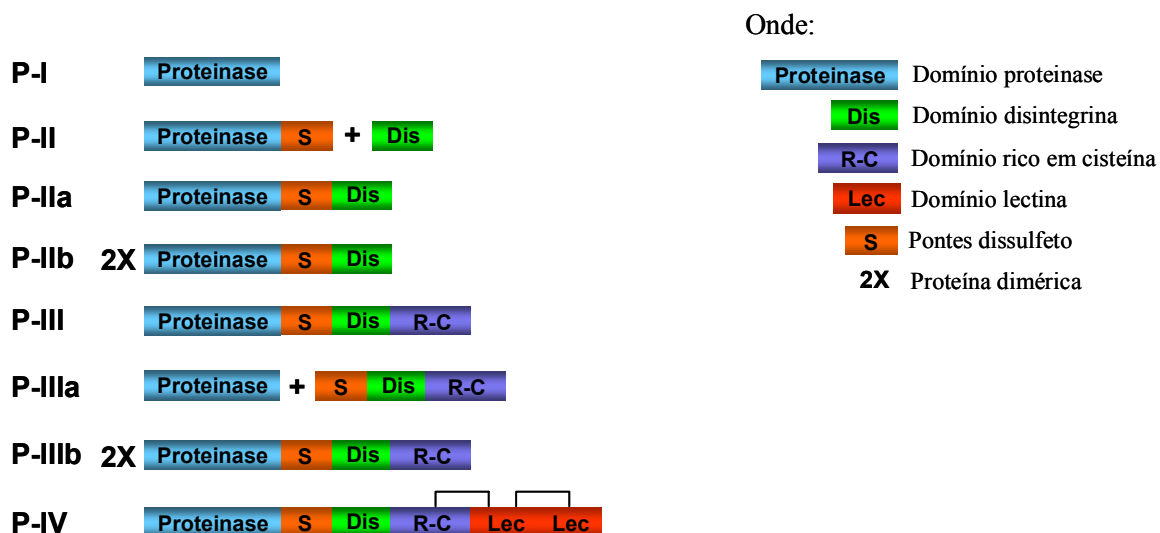


Figura 1. Estrutura esquemática e classificação das metaloproteinases do veneno de serpentes com base em seus domínios estruturais. A classe PI de metaloproteinases é constituída por enzimas com peso molecular (PM) entre 20 e 30 kDa. A classe PII, por metaloproteinases com PM entre 30 e 60 kDa. As classes PIII e PIV são constituídas por metaloproteinases com PM entre 60 e 90 e entre 90 e 100 kDa, respectivamente (FOX e SERRANO, 2005).

Os mecanismos moleculares, relacionados à atividade do domínio metaloproteinase, das enzimas de venenos, apresentam similaridades com as matrixinas. Estas proteínas são metaloproteinases de mamíferos que degradam a matriz celular (MMPs) e compreendem as colagenases intersticiais, gelatinases, estromelinas, matrilisinas e elastases (BIRKEDAL-HANSEN *et al.*, 1993). Através da degradação controlada de componentes da matriz extracelular, as MMPs participam de processos fisiológicos importantes como a remodelagem de tecidos, que ocorre durante a embriogênese e cicatrização (ZHANG *et al.*, 1998),

diferenciação, migração (FAVEEUW *et al.*, 2001; DELCLAUX *et al.*, 1996) e apoptose celular (FRASER *et al.*, 2001) além da regulação da atividade do fator de crescimento (MURPHY e KNÄUPER, 1997). Tais enzimas também podem ser sintetizadas e secretadas durante o processo inflamatório, por macrófagos (WELGUS *et al.*, 1990), células endoteliais (HERRON *et al.*, 1986), miogênicas (GUÉRIN e HOLLAND, 1995), fibroblastos (MATRISIAN, 1992), condrócitos e osteoclastos (HARRIS, 1990). Em caso de disfunção, as MMPs podem participar de mecanismos patológicos, como a artrite, periodontite e metástase de tumores (AHRENS *et al.*, 1996; GALIS *et al.*, 1994; OKADA *et al.*, 1989; DEAN *et al.*, 1989).

Adicionalmente, as metaloproteinases/disintegrinas de venenos, particularmente da classe PIII, apresentam alta similaridade com um grupo de proteínas de superfície celular de mamíferos, classificadas como ADAMs (A Disintegrin And Metalloproteinases), do grupo das reprotinas (BJARNASON e FOX, 1995). As ADAMs apresentam a mesma organização de domínio que as metaloproteinases de venenos, porém, possuem três domínios adicionais na região terminal: um similar ao fator de crescimento epidérmico, um domínio transmembrânico e uma cauda citoplasmática, potencialmente sinalizadora (WOLFSBERG *et al.*, 1995). Essas enzimas desempenham papel importante em diversos processos fisiológicos, como a coagulação, angiogênese e reprodução (através da fusão óvulo-espermatozóide) e em processos fisiopatológicos, como a inflamação (JIA *et al.*, 1996; KRATZSCHMAR *et al.*, 1996; WESKAMP *et al.*, 1996; HOWARD *et al.*, 1996; BLACK *et al.*, 1997). Além disso, estas proteínas possuem características tanto de molécula de adesão quanto de protease (WOLFSBERG *et al.*, 1995). Neste sentido, a enzima conversora do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) – ADAM-17 ou TACE (TNF- α Converting Enzyme) – que pertence a este grupo, contribui para o processo inflamatório por sua ação proteolítica sobre a membrana celular, liberando o domínio extracelular, ativo, do TNF- α (GEARING *et al.*, 1994; BLACK *et al.*, 1997). Por outro lado, a ADAM-9 está envolvida na fusão de peptídeos, quando as células mononucleares se transformam em células gigantes (NAMBA *et al.*, 2001). A similaridade estrutural entre as ADAMs, MMPs e as MVs sugere que mecanismos de processamento de componentes de membrana, em leucócitos, possam estar associados à patologia das toxinas hemorrágicas.

O mecanismo pelo qual as MVs induzem hemorragia não está bem esclarecido até o presente. As MVs parecem induzir hemorragia tanto por mecanismo *per diapédese*, através da formação de fendas no endotélio, quanto *per rexis*, em que há destruição da membrana basal (OWNBY, 1990; HATI *et al.*, 1999). A literatura mostra que estas toxinas afetam a parede dos

vasos de pequeno calibre (OHSAKA, 1979; OWNBY, 1990) e que a destruição enzimática da membrana basal, que circunda esses vasos, parece ser o principal fator responsável pela lesão. Foi demonstrado que as metaloproteinases de veneno degradam *in vitro* alguns constituintes da membrana basal, como o colágeno do tipo IV e o nidogênio e levam à descontinuidade do endotélio. As metaloproteinases podem, ainda, hidrolizar a laminina e a fibronectina, presentes na matriz extracelular (HATI *et al.*, 1999). Adicionalmente, foi demonstrado que as metaloproteinases de venenos são capazes de liberar e ativar MMPs endógenas, através da quebra de seu precursor. (RUCAVADO *et al.*, 2002). Uma vez que as MMPs são relevantes para a degradação e remodelagem da membrana basal, o aumento da sua expressão, durante o envenenamento, pode contribuir para a lesão do tecido através da degradação da matriz extracelular.

Várias toxinas, com diferentes atividades hemorrágicas foram isoladas dos venenos de serpentes do gênero *Bothrops*. A partir do veneno de *Bothrops jararaca*, foram isoladas dez metaloproteinases, que apresentam atividade hemorrágica, proteolítica e ação sobre o sistema plasmina-plasminogênio (PAINE *et al.*, 1992; MANDELBAUM *et al.*, 1976, 1982; QUEIROZ *et al.*, 1985; ASSAKURA *et al.*, 1986; TANIZAKI *et al.*, 1989; MARUYAMA *et al.*, 1992, 1993; BERGER *et al.*, 2008). Do veneno de *Bothrops moojeni*, foi isolada a moojeni protease A (ASSAKURA *et al.*, 1986). A leucurolisina-a e a alternagina foram isoladas dos venenos de *Bothrops leucurus* e *Bothrops alternatus*, respectivamente (SOUZA *et al.*, 2000; BELLO *et al.*, 2006). Ainda, a partir do veneno da serpente *Bothrops neuwiedi*, foram isoladas a neuwiedase e a BnP1 (RODRIGUES *et al.*, 2000; BALDO *et al.*, 2008).

A partir do veneno de *Bothrops asper*, foram isoladas cinco hemorraginas: a BaH1, BH2, BH3 (BORKOW *et al.*, 1993), BaP1 (GUTIÉRREZ *et al.*, 1995) e a BaH4 (FRANCESCHI *et al.*, 2000), que atuam de modo sinérgico. A BaP1 é uma metaloproteinase de 22,7 kDa, que pertence à classe PI das toxinas hemorrágicas (BJARNASON e FOX, 1994; WATANABE *et al.*, 2003). Esta toxina possui atividade hemorrágica fraca, se comparada a outras toxinas hemorrágicas do veneno de *Bothrops asper* e espécies relacionadas. Por outro lado, a BaP1 exibe potente atividade proteolítica e ação fibrinogenolítica sobre a cadeia α_a do fibrinogênio e, em incubações a longo prazo, é capaz de degradar a cadeia β_b . Em relação à seqüência de aminoácidos, a BaP1 possui 202 resíduos de aminoácidos, que incluem poucos resíduos cisteína, tirosina, metionina e prolina e grande quantidade de ácido aspártico, leucina, ácido glutâmico e serina. Do ponto de vista estrutural, a BaP1 apresenta um sítio catalítico que compreende quatro α -hélices e uma molécula de zinco, coordenada por átomos de nitrogênio de três histidinas, associados a uma molécula de água (WATANABE *et al.*, 2003). A BaP1

apresenta grande identidade seqüencial com outras MVs, isoladas de venenos de serpentes da subfamília Crotalinae (WATANABE *et al.*, 2003). A atividade enzimática é máxima em pH alcalino e termolábil para suas ações proteolítica e hemorrágica (GUTIÉRREZ *et al.*, 1995; WATANABE *et al.*, 2003).

A ação hemorrágica da BaP1 é atribuída, primariamente, à degradação proteolítica de componentes da membrana basal que, por afetar a interação entre o endotélio e a membrana basal, leva à perda da continuidade do endotélio. Esse efeito da BaP1 ocorre somente em condições de fluxo sanguíneo e pressão vascular normais (GUTIÉRREZ *et al.*, 2006). Esta condição foi sugerida porque a BaP1 não é tóxica para culturas de células endoteliais murinas ou humanas (RUCAVADO *et al.*, 1995), nem sobre queratinócitos (RUCAVADO *et al.*, 1998). Além disso, demonstramos que a BaP1 também não é tóxica para macrófagos murinos residentes (RUCAVADO *et al.*, 2002) ou elicitados, em cultura (FERNANDES *et al.*, 2006). No entanto, em altas concentrações, a BaP1 induz apoptose/*anoikis* em células endoteliais humanas, em cultura, via ativação da caspase-8 (DÍAZ *et al.*, 2005).

Em modelos experimentais *in vivo*, a BaP1 induz edema podal, em doses não hemorrágicas e não induz coagulopatias nem toxicidade sistêmica, quando injetada intravenosamente em camundongos. No entanto, a injeção intramuscular da BaP1, na mesma espécie animal, resulta em hemorragia, mionecrose moderada e inflamação local (GUTIÉRREZ *et al.*, 1995). A injeção intradérmica dessa toxina causa lesão de pele, com formação de bolhas na fase inicial, acompanhada de ulcerações e infiltrado celular inflamatório, com macrófagos de volume aumentado, além de hemorragia na derme e hipoderme. Adicionalmente, a BaP1 induz a liberação das metaloproteinasas endógenas gelatinase A (MMP-2) e B (MMP-9), na pele e no tecido muscular dos animais (RUCAVADO *et al.*, 2002) e aumento de laminina e colágeno do tipo IV, no exsudato inflamatório. Neste contexto, foi demonstrado que as gelatinases A e B liberam a interleucina 1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a partir de macrófagos em cultura (SCHÖNBECK *et al.*, 1998) ou *in vivo*, durante o choque endotóxico (GEARING *et al.*, 1994). Este fato adiciona elementos ao potencial pró-inflamatório da BaP1.

O TNF- α é uma citocina produzida principalmente por macrófagos; induz a migração e ativa funções de neutrófilos e a diferenciação de leucócitos mononucleares (LO *et al.*, 1992). O TNF- α induz a produção de MMPs endógenas, como a gelatinase (PARTRIDGE *et al.*, 1993) que, por degradar componentes extracelulares específicos, amplifica a reação inicial. Deve-se ressaltar que a expressão aumentada de TNF- α e de IL-1 β ocorre em várias doenças inflamatórias, que envolvem o aumento de MMPs, como a artrite reumatóide e a arterosclerose

(AHRENS *et al.*, 1996; GALIS *et al.*, 1994). De outra parte, foi demonstrado que a jararagina, uma metaloproteinase da classe PIII, isolada do veneno de *Bothrops jararaca*, é capaz de clivar *in vitro* o pró-TNF- α recombinante, para formar TNF- α maduro e biologicamente ativo (MOURA-DA-SILVA *et al.*, 1996). Recentemente, demonstramos que a BaP1 induz um importante infiltrado leucocitário local e a liberação de NO, IL-1 e TNF- α a partir de leucócitos peritoneais (FERNANDES *et al.*, 2006). Ainda, observamos que a liberação de NO decorreu da expressão da iNOS, na vigência de ação da BaP1. No entanto, o mecanismo envolvido na liberação de TNF- α não foi esclarecido. De qualquer modo, o conjunto de informações apresentadas reforça a hipótese de que as metaloproteinases de venenos atuam à semelhança das MMPs endógenas e sugerem, fortemente, que essas toxinas são componentes do veneno importantes para o desencadeamento da reação inflamatória.

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A INFLAMAÇÃO ARTICULAR

A reação inflamatória é uma resposta do tecido vascularizado a estímulos lesivos (físicos, químicos ou mecânicos), com a finalidade de eliminar o agente agressor e restaurar o tecido à sua forma e função normais. Essa resposta compreende fenômenos vasculares, teciduais e linfáticos (GARCIA-LEME, 1989). Os processos inflamatórios, que ocorrem em articulações também denominados de artrites. Estes processos diferem entre si pela etiologia, quadro clínico, natureza da resposta inflamatória, proporção da destruição do tecido da articulação e progressão da doença (CASSIM *et al.*, 2002).

A articulação é constituída por duas superfícies ósseas, recobertas pela cartilagem articular, ligamentos e membrana sinovial (cápsula fibrosa), a qual delimita a cavidade preenchida pelo líquido sinovial. A membrana sinovial é constituída por sinoviócitos do tipo A (macrófagos sinoviais) e do tipo B (fibroblastos sinoviais), além de vasos sanguíneos e nervos sensoriais. A cartilagem articular é composta, predominantemente, pela matriz extracelular (colágenos, proteoglicanos e ácido hialurônico) e pelos condrócitos (NAGASE e KASHIWAGI, 2003).

Até o presente, os processos inflamatórios articulares foram melhor caracterizados em modelos experimentais que induzem a artrite reumatóide (AR). A AR é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por lesão de células endoteliais, deposição de fibrina, migração/invasão de células polimorfonucleares e hiperplasia celular, nos estágios iniciais (SCHUMACHER e KITRIDOU, 1972; LEE e WEINBLATT, 2001). Estes eventos culminam no espessamento da membrana sinovial, por um tecido proliferativo – “pannus” articular -

constituído, predominantemente, por macrófagos e fibroblastos. Adicionalmente, ocorre o aumento da permeabilidade vascular, que resulta em aumento do fluido sinovial (DREIER *et al.*, 2001; CASSIM *et al.*, 2002). Ainda, a dor é um evento importante na AR, assim como nos demais tipos de inflamação em articulações e resulta em incapacitação. Com a progressão do processo, há invasão do osso subcondral e, em alguns casos, há presença de hemorragia e necrose (HARRIS, 1990; DREIER *et al.*, 2001). A literatura mostra que essa doença afeta cerca de 1% da população mundial e causa perdas sócio-econômicas graves. Até o presente, nenhum fármaco mostrou-se eficaz para a resolução da AR (CHOY e PANAYI, 2001; ROWAN *et al.*, 2008).

A causa primária da AR ainda é desconhecida, porém, acredita-se que a ativação da resposta imunológica, por diferentes estímulos, em indivíduos geneticamente susceptíveis, seja um fator importante. Vários estudos sugerem a participação de agentes infecciosos, substâncias endógenas e imunoglobulinas alteradas nesta ativação (GREGERSEN *et al.*, 1987; HARRIS, 1990; BLÄB *et al.*, 1999). Inicialmente, há ativação de linfócitos T, que por sua vez, estimulam monócitos, condrócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzirem metaloproteinases e citocinas (ISLER *et al.*, 1993), que promovem a infiltração de diferentes tipos de leucócitos para a articulação (CHOY e PANAYI, 2001; BEVILACQUA *et al.*, 1989), amplificando o processo inflamatório articular. Além disso, os linfócitos T estimulam os linfócitos B a produzirem o fator reumatóide, uma imunoglobulina que parece estar associada ao aumento da morbidade e amplificação da AR (CHOY e PANAYI, 2001).

Em modelos experimentais de inflamação articular, verificou-se que as primeiras células que migram para a articulação são os neutrófilos (ROCHA *et al.*, 1996; BOMBINI *et al.*, 2004). Estas células fagocitam os imunocomplexos formados durante o processo indutor e liberam espécies reativas de oxigênio, eicosanóides e PAF no local da inflamação (ROCHA *et al.*, 1997). Estes mediadores, por sua vez, ativam células residentes e infiltradas na articulação que interagem entre si e liberam outros mediadores, como citocinas (IL-1, -2, -6, TNF- α), interferon- α e - γ (INF - α e - γ), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de transformação de crescimento β (TGF- β) e o óxido nítrico (NO) (HARRIS, 1990; FARREL *et al.*, 1992; CANNON *et al.*, 1996). Atualmente, aceita-se que o TNF- α é o principal mediador inflamatório envolvido no desenvolvimento da dor articular. Em adição, esta citocina e a IL-1 desempenham papel central na patogênese da artrite, por serem potentes ativadores de fibroblastos sinoviais, osteoclastos e condrócitos, que passam a liberar metaloproteinases matriciais (MMPs) (SHINGU *et al.*, 1993; GIRASOLE *et al.*, 1994; IEDA *et al.*, 2001). Paralelamente, os macrófagos, linfócitos e fibroblastos, ativados, podem estimular a

angiogênese, essencial para a evolução da inflamação. Nesse contexto, a liberação de metaloproteinases favorece a invasão de células endoteliais no tecido e, conseqüentemente, a angiogênese (MONTESANO *et al.*, 1986; HERRON *et al.*, 1986). Além dos leucócitos infiltrados, as células da membrana sinovial articular, sinoviócitos do tipo A e tipo B, contribuem para a produção e liberação dos mediadores inflamatórios durante a AR (DREIER *et al.*, 2001).

Outros mediadores importantes na inflamação articular estão representados pelos derivados do sistema calicreína-cinina, principalmente a bradicinina, os prostanóides (PGE₂) e neuropeptídeos (substância P). Sabe-se que estes mediadores estão intimamente relacionados ao desenvolvimento da dor articular e incapacitação (LOTZ *et al.*, 1987; CASSIM *et al.*, 2002), e interagem entre si, modulando a sua liberação em um sistema de cascata. Assim, foi demonstrado que a substância P induz a liberação de prostaglandina E₂ e metaloproteinases por células sinoviais, contribuindo para o desencadeamento da dor articular (LOTZ *et al.*, 1987). Vários autores demonstraram a participação da bradicinina e da substância P, na regulação da produção de citocinas inflamatórias, em humanos e em modelos experimentais (LEVINE *et al.*, 1987; LOTZ *et al.*, 1988). ROCHA *et al.*, (1997), demonstraram o aumento da concentração de PGE₂ na cavidade articular de ratos, 6 horas após a indução da AR. Ainda, foi demonstrado que a inibição da iNOS diminui a dor durante o processo inflamatório articular (ROCHA *et al.*, 2002). Apesar de relevante, o fenômeno da dor, na inflamação articular, necessita de estudos adicionais para o seu esclarecimento e, nesse contexto, o papel das metaloproteinases não é conhecido.

A homeostasia da cartilagem articular é mantida pelo balanço entre a síntese e degradação enzimática de colágeno e proteoglicanos. Na AR, principalmente, a degradação do colágeno é um processo irreversível e contribui para a perda da função articular (MORT e BILLINGTON, 2001). Embora diversos fatores sejam responsáveis pela destruição da cartilagem, a literatura aponta como causa primária deste processo, o aumento da atividade de enzimas proteolíticas (NAGASE e KASHIWAGI, 2003). Membros de cada uma das quatro classes de proteases - serino/treonino proteases, cisteíno proteases, aspartato proteases e metaloproteinases – estão envolvidos na degradação da cartilagem articular. No entanto, as metaloproteinases parecem ser as principais enzimas responsáveis por essa destruição (MORT e BILLINGTON, 2001). No que se refere às células produtoras de MMPs, na artrite, foi descrito que as células sinoviais e condrócitos produzem grandes quantidades dessas enzimas (MCCACHREN, 1991; FIRESTEIN *et al.*, 1991).

As metaloproteinases exibem diferentes especificidades pelos substratos da matriz extracelular. Assim, as collagenases MMP-1, -8 e -13 processam o colágeno fibrilar articular enquanto as gelatinases MMP-2 e MMP-9 processam, principalmente, os colágenos do tipo IV e V e do tipo I fibrilar (gelatina) (STEFFENSEN *et al.*, 1998; KOOLWIJK *et al.*, 1995; WOESSNER, 1994; NGUYEN *et al.*, 1993). Já as estromelinas e as metaloproteinases do subgrupo MT-MMP apresentam especificidade mais diversificada pelas proteínas da matriz (OHUCHI *et al.*, 1997; NAGASE e WOESSNER, 1999). As evidências da literatura sugerem que a presença de diferentes domínios determinam a especificidade biológica das metaloproteinases. CHUNG *et al.*, (2000), demonstraram que o domínio hemopexina da MMP-1 é importante para o processamento do colágeno. Ainda, a ADAMT-11, uma ADAM com domínio trombospondina adicional, degrada a agrecana (ABBASZADE *et al.*, 1999). Por outro lado, Tortorella *et al.* (1998) demonstraram que a atrolisina C, uma metaloproteinase da classe PI das hemorraginas, isolada do veneno da serpente *Bothrops atrox*, é capaz de processar a agrecana. Este dado sugere que as metaloproteinases de venenos possam atuar à semelhança das MMPs e ADAMs em processos inflamatórios.

Além disso, níveis elevados de MMPs foram associados à patologia de uma grande variedade de modelos experimentais de inflamação articular (HASTY *et al.*, 1990; CAMBRAY *et al.*, 1981) e em humanos (AHRENS *et al.*, 1996). Ademais, os sistemas inibitórios teciduais (TIMPs) e circulantes (α_2 -macroglobulinas), da atividade dessas enzimas, estão saturados durante a inflamação articular (CARMICHAEL *et al.*, 1986; MARTEL-PELLETIER *et al.*, 1994). Em síntese, o conjunto das evidências disponíveis indicam que as MMPs participam da destruição articular através da degradação de proteínas da matriz extracelular da cartilagem articular, destruindo o tecido conectivo. Esta destruição está associada à formação e proliferação do “pannus” articular, constituído por macrófagos e fibroblastos sinoviais ativados, que liberam metaloproteinases matriciais, principalmente collagenases, gelatinases e estromelinas, amplificando o processo (CHOY e PANAYI, 2001). No entanto, os estudos que correlacionem essas ações das MMPs ao desenvolvimento da inflamação e da dor articulares são escassos na literatura.

1.2 FATOR DE NECROSE TUMORAL-ALFA (TNF- α)

O TNF- α é um importante mediador pró-inflamatório, pertencente ao grupo das citocinas. Esta citocina é uma glicoproteína da membrana plasmática celular, sintetizada na forma de um precursor de 233 aminoácidos, com peso molecular de 26 kDa e constituída por

um domínio intracelular (ou citoplasmático), um transmembrânico e um domínio extracelular (PENNICA *et al.*, 1984; VASSALI, 1992; BRADLEY, 2008).

Após a síntese, o TNF- α é inicialmente estocado no complexo de Golgi, em regiões perinucleares, sendo transportado por pequenas vesículas, até a região transmembrânica das células, onde pode permanecer em sua forma precursora (imatura), acoplado à membrana (SHURETY *et al.*, 2000; PAGAN *et al.*, 2003) ou ser clivado, enzimaticamente, entre os aminoácidos alanina 76 e valina 77, pela ação da enzima TACE (TNF- α Converting Enzyme), resultando na liberação do TNF- α solúvel (maduro), com 157 aminoácidos e peso molecular de 17 kDa, para o espaço extracelular (PENNICA *et al.*, 1984). Existem evidências de que o TNF- α , tanto na forma solúvel, quanto na forma ligada à membrana, é biologicamente ativo e necessita estar na forma trimérica para exercer sua atividade (KRIEGER *et al.*, 1988; PEREZ *et al.*, 1990; GOETZ *et al.*, 2004; BRADLEY, 2008).

A TACE (ou ADAM-17) é identificada como uma proteína de superfície celular e pertence à família das metaloproteinases ADAMs, como citado anteriormente (BLACK *et al.*, 1997; WHITE, 2003). Dados da literatura demonstram que células de camundongos deficientes em TACE liberam 80 a 90% menos TNF- α maduro, do que animais normais. Como outros membros da família ADAMs, a estrutura da TACE é caracterizada pelos seguintes domínios: metaloproteinase, disintegrina, rico em cisteína, transmembrânico e citoplasmático. A TACE é produzida como zimógeno e ativada por nitrosilação, alquilação e oxidação da ligação entre a molécula de zinco do sítio catalítico e o grupo tiol, da cisteína do pródomínio, cuja ação inibitória é inativada (KILLAR *et al.*, 1999; SROUR *et al.*, 2003). Além disso, foi demonstrado, recentemente, que a retirada do pródomínio, por furinas, está envolvida na ativação da TACE (SROUR *et al.*, 2003).

Diversos tipos celulares são capazes de produzir e secretar o TNF- α , após estimulação apropriada. No entanto, os monócitos e os macrófagos são as principais fontes, produzindo grandes quantidades dessa citocina (HOFSLI *et al.*, 1989; VASSALI, 1992). Outros tipos celulares incluem os linfócitos T, os neutrófilos, as células endoteliais e os mastócitos, sendo estas últimas, ainda, capazes de estocar o TNF- α em grânulos citoplasmáticos (AKIRA *et al.*, 1990; GORDON *et al.*, 1990). Após estímulos físicos (luz ultravioleta, radiação-X ou calor), químicos e imunológicos, ocorre a liberação de TNF- α por essas células (VASSALI, 1992). Adicionalmente, o próprio TNF- α , o lipopolissacarídeo de membrana de bactéria (LPS), a interleucina-1 (IL-1), o Interferon- γ (INF- γ) ou a fração C5a do complemento são capazes de estimular a liberação dessa citocina. *In vivo*, o TNF- α é a citocina pró-inflamatória mais

rapidamente produzida e seus níveis séricos são detectáveis, em camundongos, em 30 minutos (TRACEY *et al.*, 1987). Acredita-se que o TNF- α , rapidamente liberado, é proveniente dos estoques transmembrânicos pré-formados, em macrófagos, neutrófilos e células T ativadas, pela ação da enzima TACE e liberação de grânulos citoplasmáticos de mastócitos e eosinófilos (BLACK *et al.*, 1997). A liberação subsequente de TNF- α ocorre através de nova síntese dessa citocina, em macrófagos e linfócitos T. Nesse sentido, a síntese de TNF- α é regulada em níveis transcricionais e pós-transcricionais (HAN *et al.*, 1990; VASSALLI P, 1992; BYRAGYN e NEDOSPASOV, 1995; LEWIS *et al.*, 1998; RAABE *et al.*, 1998; ANDERSON, 2000).

Para exercer seus efeitos biológicos, o TNF- α , liberado no espaço extracelular, interage com dois tipos de receptores de superfície celular: o TNFR1 (também denominado TNFRSF1A, CD120a ou p55) e o TNFR2 (também denominado TNFRSF1B, CD120b ou p75) e desencadear eventos intracelulares. Estes dois receptores são glicoproteínas transmembrânicas, com alto grau de homologia estrutural entre si e expressos em todos os tipos celulares. Dados da literatura mostram que a interação do TNF- α com o receptor TNFR1 desencadeia uma sinalização intracelular que resulta em eventos pró-inflamatórios e apoptose, associados à injúria tecidual. Por outro lado, os eventos desencadeados pela interação do TNF- α com o receptor TNFR2 são pouco conhecidos e têm sido associados ao reparo de tecidos e à angiogênese (KONDO e SAUDER, 1997; BRADLEY, 2008). Desse modo, a interação do TNF- α com o receptor TNFR1 é suficiente para induzir respostas citotóxicas e pró-inflamatórias, enquanto a interação com o receptor TNFR2 pode promover ativação, migração ou proliferação celulares. Ainda, os dois tipos de receptores para TNF- α podem ser proteolicamente clivados a partir da membrana das células, resultando em formas solúveis, liberadas no espaço extracelular, local em que também podem se ligar à citocina. Essa interação pode resultar no bloqueio da atividade do TNF- α liberado ou na estabilização da conformação trimérica, de forma a manter a atividade da citocina (IDRISS e NAISMITH, 2000; LOCKSLEY *et al.*, 2001; MACEWAN, 2002; HERBEIN e O'BRIEN, 2000).

As ações biológicas do TNF- α incluem um amplo espectro de efeitos. Sabe-se que o TNF- α está diretamente envolvido na patogênese do choque séptico, induzido por bactérias Gram-negativas e na patogênese da caquexia (DINARELLO, 1991). O TNF- α participa de vários eventos inflamatórios, como a ativação de neutrófilos e conseqüente desgranulação, produção de intermediários reativos de oxigênio, aumento da citotoxicidade para certos patógenos e aumento da atividade fagocítica, quimiotaxia dessas células e de monócitos, bem

como o aumento da expressão das moléculas de adesão P-selectina, E-selectina e ICAM-1. Ainda, esta citocina induz a reorganização dos filamentos de actina em células endoteliais, estimula a produção de PGE₂, a proliferação de fibroblastos e induz a síntese de proteínas de fase aguda no fígado. Além disso, o TNF- α induz a produção de citocinas como a IL-1 e IL-6 por células endoteliais e por macrófagos e de INF- γ por linfócitos T (AKIRA *et al.*, 1990; VASSALI, 1992; GOLDBLUM *et al.*, 1993; EIGLER *et al.*, 1997; ALESSIO *et al.*, 1998). Neste sentido, a produção dessas citocinas é reduzida quando ocorre bloqueio da liberação rápida de TNF- α . Como mencionado anteriormente, o TNF- α é reconhecido como mediador relevante da AR e a terapia atual, para o tratamento da dor, durante esse processo, baseia-se no antagonismo do TNF- α e de seus receptores.

1.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO MACRÓFAGO

O macrófago é a principal célula diferenciada do sistema fagocítico mononuclear e participa de inúmeros processos fisiológicos e patológicos. Os macrófagos estão normalmente distribuídos em diversos tecidos tais como o hematopoiético e o linfóide (COSTA ROSA *et al.*, 1992). Estes fagócitos são importantes células efetoras, que participam da resposta imune através do processamento de antígenos e interação com o sistema linfóide, com conseqüente produção de anticorpos ou sensibilização de células (DAVIES, 1994). Além disso, são importantes células inflamatórias, responsáveis pela morte de parasitas intracelulares e de células tumorais, além da remoção de material estranho e debris extracelulares.

Essas células caracterizam-se pela grande dimensão de seu diâmetro, 25-50 μ m, apresentam núcleo irregular, excentricamente posicionado, com um ou dois nucléolos e cromatina dispersa. Apresentam complexo de Golgi bem desenvolvido, número variável de vesículas de endocitose e grande número de mitocôndrias; o citoesqueleto é bem desenvolvido, margina o núcleo e estende-se até a periferia da célula (AUGER e ROSS, 1992).

Os macrófagos originam-se da medula óssea, a partir de um precursor comum da linhagem granulocítica (DAVIES, 1994). Após deixarem a medula, os monócitos permanecem na circulação sanguínea por 70 horas, até migrarem para diferentes tecidos e cavidades, onde se diferenciam em macrófagos. Estes permanecem residentes por alguns meses (van FURTH e COHN, 1968) e são considerados células terminais, sem capacidade de proliferação (GORDON, 1986). Os macrófagos residentes podem sofrer estimulação por agentes inflamatórios e/ou imunológicos e adquirirem características próprias, tanto morfológicas quanto funcionais, tais como a fagocitose e capacidade microbicida e de processamento e

apresentação de antígenos. Estas células podem, então, apresentar dois estágios de ativação: células elicítadas ou ativadas.

Os macrófagos elicítados apresentam elevada capacidade secretora de proteases, capacidade fagocítica e de espraiamento. No entanto, estas células possuem baixa atividade citotóxica e microbicida (GORDON, 1995). Os macrófagos ativados, por sua vez, liberam uma grande quantidade de enzimas hidrolíticas e vários mediadores inflamatórios importantes, tais como o leucotrieno B₄ (LTB₄), citocinas como o TNF- α e IL-1 e o óxido nítrico (NO), além da elevada produção de metabólitos do NO (MACMIKING *et al.*, 1997).

Adicionalmente, os macrófagos representam uma das principais fontes de metaloproteinases matriciais, que exercem um papel importante na migração de leucócitos para os tecidos (OPDENAKKER e VAN DAMME, 1992).

Macrófagos murinos, de uma linhagem de células imortalizadas, denominadas RAW 264-7, têm sido amplamente utilizados em pesquisas científicas. Estas células são provenientes de camundongos BALB/c, adultos, machos e sua cultura foi estabelecida a partir de tumor ascítico, induzido pelo vírus da leucemia murina. As células RAW 264-7 conservam as características de macrófagos e têm sido utilizadas em estudos de regulação da produção de TNF- α , por produzirem uma grande quantidade desta citocina (DARVILLE *et al.*, 1994; KOL *et al.*, 1998; CHANG *et al.*, 1999; SHURETY *et al.*, 2000). Desse modo, neste estudo, culturas de células RAW 264-7 foram utilizadas para a investigação dos mecanismos envolvidos na produção de TNF- α induzida pela BaP1.

6 CONCLUSÕES

- A metaloproteinase BaP1 desencadeia reação inflamatória e dor, na cavidade articular de ratos;
- A reação inflamatória induzida pela BaP1, na cavidade articular é caracterizada por:
 - aumento de permeabilidade vascular;
 - influxo de leucócitos para a cavidade e na membrana sinovial articulares;
 - liberação de prostaglandina E₂, TNF- α e pró-MMP-9, mas não de MMP-9 ativa nem de NO, no exsudato articular.
- O TNF- α é um mediador da nocicepção e do influxo leucocitário induzidos pela BaP1 na articulação;
- A PGE₂ contribui para a nocicepção e influxo leucocitário induzidos pela BaP1 na articulação de ratos;
- A BaP1 induz a expressão de COX-2 e liberação de TNF- α por macrófagos em cultura, demonstrando uma ação direta dessa metaloproteinase sobre esse tipo celular;
- A expressão de COX-2, induzida pela BaP1, deve constituir uma etapa importante do mecanismo de ação dessa toxina, para a produção da PGE₂ na articulação;
- A liberação de TNF- α , induzida pela BaP1, em macrófagos, depende da maturação dessa citocina pelo retículo endoplasmático e complexo de Golgi;
- A BaP1 induz a expressão gênica e protéica de TNF- α , por um mecanismo dependente da ativação do fator de transcrição gênica NF- κ B;
- A interação dos macrófagos com a BaP1, resulta na internalização dessa metaloproteinase e pode representar um processo relevante para as suas ações nestas células.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASZADE, I.; LIU, R. Q.; YANG, F.; ROSENFELD, S. A.; ROSS, O. H.; LINK, J. R.; ELLIS, D. M.; TORTORELLA, M. D.; PRATTA, M. A.; HOLLIS, J. M.; WYNN, R.; DUKE, J. L.; GEORGE, H. J.; HILLMAN, M. C.; MURPHY, K.; WISWALL, B. H.; COPELAND, R.A.; DECICCO, C. P. Cloning and characterization of ADAMTS-11, an aggrecanase from the ADAMTS family. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 23443-23450, 1999.

ABELES, A. M.; PILLINGER, M. H. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases. **Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.**, v. 64, n. 1-2, p. 20-24, 2006.

ACKERMAN, N. R.; KAPPAS, K.; MALONEY, P. Possible disease-modifying effects of naproxen in the adjuvant-arthritic rat. **Agents Actions**, v. 15, p. 428-35, 1984.

AHRENS, D.; KOCH, A. E.; POPE, R. M.; STEIN-PICARELLA, M.; NIEDEBALA, M. J. Expression of matrix metalloproteinase 9 (96-kD gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 39, n. 9, p. 1576-1587, 1996.

AKIRA, S.; HIRANO, T.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. - Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). **FASEB J.**, v. 4, p. 2860-67, 1990. Review.

ALESSIO, P. D.; MOUTET, M.; COUDRIER, E.; DARQUENN, E. S.; CHAUDIERE, J. - ICAM-1 and VCAM-1 expression induced by TNF- α are inhibited by a glutathione peroxidase mimic. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 24, p. 979-987, 1998.

ALLPORT, J. R.; LIM, Y.; SHIPLEY, J. M.; SENIOR, R. M.; SHAPIRO, S. D.; MATSUYOSHI, N.; VESTWEBER, D.; LUSCINSKAS, F. W. Neutrophils from MMP-9 or neutrophil elastase-deficient mice show no defect in transendothelial migration under flow *in vitro*. **J. Leukoc. Biol.**, v.71, p. 821-828, 2002.

ALSALAMEH, S.; AMIN, R. J.; KUNISCH, E.; JASIN, H. E.; KINNE, R. W. Preferential induction of prodestructive matrix metalloproteinase-1 and proinflammatory interleukin 6 and prostaglandin E2 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via tumor necrosis factor receptor-55. **Rheumatol.**, v. 30, p. 1680-1690, 2003.

AMIN, A. R.; ATTUR, M.; PATEL, R. N.; THAKKER, G. D.; MARSHALL, P. J.; REDISKE, J.; STUCHIN, S. A.; PATEL, I. R.; ABRAMSON, S. B. Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. **J. Clin. Invest.**, v. 99, n. 1231-1237, 1997.

De acordo com:

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

AMIN, A. R.; DICESARE, P. E.; VYAS, P.; ATTUR, M.; TZENG, E.; BILLIAR, T. R.; STUCHIN, S. A.; ABRAMSON, S. B. **J. Exp. Med.**, v. 182, p. 2097–2102, 1995.

ANDERSON, P. Post-transcriptional regulation of tumor necrosis factor α production. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 59, p. 13-15, 2000.

ANGEL, J.; BERENBAUM, F.; LE DENMAT, C.; NEVALAINEN, T.; MASLIAH, J.; FOURNIER, C. Interleukin-1-induced prostaglandin E₂ biosynthesis in human synovial cells involves the activation of cytosolic phospholipase A₂ and cyclooxygenase-2. **Eur. J. Biochem.**, v. 226, p. 125-131, 1994.

APPLETON, I.; TOMLINSON, A.; WILLOUGHBY, D. A. Induction of ciclo-oxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. **Adv. Pharmacol.**, v. 35, p. 27-79, 1996.

AREND, W. P.; DAYER, J. M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 38, p. 151–160, 1995.

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, n. 9, p. 943-946, 1986.

ATTIGA, F. A.; FERNANDEZ, P. M.; WEERARATNA, A. T.; MANYAK, M. J.; PATIERNO, S. R. Inhibitors of prostaglandin synthesis inhibit human prostate tumor cell invasiveness and reduce the release of matrix metalloproteinases. **Cancer Res.**, v. 15, p. 4629-37, 2000.

ATTUR, M. G.; PATEL, R. N.; ABRAMSON, S. B.; AMIN, A. R. Tetracycline up-regulates COX-2 expression and prostaglandin E₂ production independent of its effect on nitric oxide. **J. Immunol.**, v. 162, p. 3160-3167, 1999.

AUGER, M. J.; ROSS, J. A. The biology of the macrophage. In: LEWIS, C.; McGEE, J. O'D. (Ed.). **The macrophage: The natural immune system**. New York: Oxford University Press, 1992. p.1-57.

BABIOR, B. M. The respiratory burst of phagocytes. **J. Clin. Invest.**, v. 73, p. 599-601, 1984.

BALDO, C.; TANJONI, I.; LEÓN, I. R.; BATISTA, I. F.; DELLA-CASA, M. S.; CLISSA, P. B.; WEINLICH, R.; LOPES-FERREIRA, M.; LEBRUN, I.; AMARANTE-MENDES, G. P.; RODRIGUES, V. M.; PERALES, J.; VALENTE, R. H.; MOURA-DA-SILVA, A. M. BnPI, a novel P-I metalloproteinase from *Bothrops neuwiedi* venom: biological effects benchmarking relatively to jararhagin, a P-III SVMP. **Toxicon**, v. 51, p. 54-65, 2008.

BALDWIN, A. S. The transcription factor NF- κ B and human disease. **J. Clin. Invest.**, v. 107, p. 3-6, 2001.

BATHON, J. M.; MARTIN, R. W.; FLEISCHMANN, R. M.; TESSER, J. R.; SCHIFF, M. H.; KEYSTONE, E. C.; GENOVESE, M. C.; WASKO, M. C.; MORELAND, L. W.; WEAVER, A. L.; MARKENSON, J.; FINCK, B. K. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 1586-1593, 2001.

BELLO, C. A.; HERMOGENES, A. L.; MAGALHAES, A.; VEIGA, S. S.; GREMSKI, L. H.; RICHARDSON, M.; SANCHEZ, E. F. Isolation and biochemical characterization of a fibrinolytic proteinase from *Bothrops leucurus* (white-tailed jararaca) snake venom. **Biochimie**, v. 88, p.189-200, 2006.

BELMONT, H. M.; LEVARTOVSKY, D.; GOEL, A.; AMIN, A.; GIORNO, R.; REDISKE, J.; SKOVRON, M. L.; ABRAMSON, S. B. **Arthritis Rheum.**, v. 40, p. 1810-1816, 1997.

BERGER, M.; PINTO, A. F.; GUIMARÃES, J. A. Purification and functional characterization of bothrojaractivase, a prothrombin-activating metalloproteinase isolated from *Bothrops jararaca* snake venom. **Toxicon**, v. 51, p. 488-501, 2008.

BESSON, J. M. The neurobiology of pain. **Lancet**, v. 353, p. 1610-1615, 1999.

BEVILACQUA, M. P.; STENGELIN, S.; GIMBRONE, M. A.; SEED, B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. **Science**, v. 243, p. 1160-1165, 1989.

BEZERRA, M. M.; BRAIN, S. D.; GREENACRE, S.; JERONIMO, S. M.; DE MELO, L. B.; KEEBLE, J.; DA ROCHA, F. A. Reactive nitrogen species scavenging, rather than nitric oxide inhibition, protects from articular cartilage damage in rat zymosan-induced arthritis. **Br. J. Pharmacol.**, v. 141, p. 172-82, 2004.

BIRAGYN, N.; NEDOSPASOV, S. A. Lipopolysaccharide-induced expression of TNF- α gene in the macrophage cell line ANA-1 is regulated at the level of transcription processing. **J. Immunol.**, v.155, p. 674-683, 1995.

BIRKEDAL-HANSEN, H.; MOORE, W. G.; BODDEN, M. K.; WINDSOR, L. J.; BIRKEDAL-HANSEN, B.; DECARLO, A.; ENGLER, J. A. Matrix metalloproteinases: a review. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v. 4, p. 197-203, 1993.

BJARNARSON, J. B.; FOX, J. W. Snake venom metalloendopeptidases: reprotolysins. **Methods. Enzymol.**, v. 248, p. 345-368, 1995.

BJARNASON, J. B. ; FOX, J. W. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. **Pharmac. Ther.**, v. 62, p. 325-372, 1994.

BLÄß, S.; ENGEL, J. M.; BURMESTER, G. R. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 42, p. 2499-2506, 1999.

BLACK, R.A; RAUCH, C. T; KOZLOSKY, C. J; PESCHON, J. J; SLACK, J. L; WOLFSON, M. F.; CASTNER, B. J.; STOCKING, K. L.; REDDY, P.; SRINIVASAN, S.; NELSON, N.; BOIANI, N.; SCHOOLEY, K. A.; GERHART, M.; DAVIS, R.; FITZNER, J. N.; JOHNSON, R. S.; PAXTON, R.J.; MARCH, C. J.; CERRETTI, D.P. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor necrosis factor-alpha from cells. **Nature**, v. 385, p. 729-733, 1997.

BOMBINI, G.; CANETTI, C.; ROCHA, F. A.; CUNHA, F. Q. Tumour necrosis factor-alpha mediates neutrophil migration to the knee synovial cavity during immune inflammation. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 496, p. 197-204, 2004.

BORKOW, G.; GUTIÉRREZ, J. M.; OVADIA, M. Isolation and characterization of synergistic hemorrhagins from the venom of the snake *Bothrops asper*. **Toxicon**, v. 31, n. 9, p. 1137-1150, 1993.

BRADLEY, J. R. TNF-mediated inflammatory disease. **J. Pathol.**, v. 214, p. 149-60, 2008. Review.

BUCKLEY, T. L.; BRAIN, S. D. Functional interactions between inflammatory mediators in the microcirculation and relevance of neurogenic components. In: BRAIN, S. D. (Ed.). **The Handbook of Immunopharmacology, Immunopharmacology of the Microcirculation**. San Diego: Academic Press, 1994. p.63-76.

CAMBRAY, G. J.; MURPHY, G.; PAGE-THOMAS, G. D. P.; REYNOLDS, J. J. The production in culture of metalloproteinases and inhibitor by joint tissues from normal rabbits and from rabbits with a model arthritis. I Synovium. **Rheumatol. Int.**, v. 1, p. 11-16, 1981.

CANETTI, C.; SILVA, J. S.; FERREIRA, S. H.; CUNHA, F. Q. Tumour necrosis factor-alpha and leukotriene B₄ mediate the neutrophil migration in immune inflammation. **Br. J. Pharmacol.**, v. 134, p. 619-1628, 2001.

CANNON, G. W.; OPENSHAW, S. J.; HIBBS, J. B.; HOIDAL, J. R.; HUECKSTEADT, T. P.; GRIFFITHS, M. M. Nitric oxide production during adjuvant-induced and collagen-induced arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 39, p.1677-1684, 1996.

CARMICHAEL, D. F.; SOMMER, A.; THOMPSON, R. C.; ANDERSON, D. C.; SMITH, C. G.; WELGUS, H. G.; STRICKLIN, G. P. Primary structure and cDNA cloning of human fibroblast collagenase inhibitor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 83, p. 2407-2411, 1986.

CASSIM, B.; MODY, G.; BHOOLA, K. D. Kallikrein cascade and cytokines in inflamed joints. **Pharmacol. Ther.**, v. 94, p. 1-34, 2002.

CAWSTON, T. E.; WEAVER, L.; COUGHLIN, R. J.; KYLE, M. V.; HAZLEMAN, B. L. Synovial fluids from infected joints contain active metalloproteinases and no inhibitory activity. **Br. J. Rheumatol.**, v. 28, p. 386-392, 1989.

CHA, H. S.; AHN, K. S.; JEON, C. H.; KIM, J.; KOH, E. M. Inhibitory effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on the production of matrix metalloproteinases in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. **Rheumatol. Int.**, v. 24, p. 207-11, 2004.

CHANDRASEKHARAN, N. V.; DAÍ, H.; LAMAR, K. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proc. Natl. Acad. USA.**, v. 99, p. 13926-13931.2002.

CHANG, S.; STACEY, K. J.; COSTELLOE, E. O.; ADEREM, A.; HUME, D. A. Mechanisms of regulation of the MacMarcks gene in macrophages. **J. Leukoc. Biol.**, v. 66, p. 528-534, 1999.

CHIN, J. R.; MURPHY, G.; WERB, Z. Stromelysin, a connective tissue-degrading metalloendopeptidase secreted by stimulated rabbit synovial fibroblasts in parallel with collagenase. Biosynthesis, isolation, characterization, and substrates. **J. Biol. Chem.**, v. 260, n. 22, p. 12367-12376, 1985.

CHOY, E. H. S. ; PANAYI, G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 12, p. 907-916, 2001.

CHUNG, L.; SHIMOKAWA, K.; DINAKARPANDIAN, D.; GRAMS, F.; FIELDS, G. B.; NAGASE, H. Identification of the 183RWTNRFREY191 region as a critical segment of matrix metalloproteinase 1 for the expression of collagenolytic activity. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 29610-29617, 2000.

CIRINO, G. Multiple controls in inflammation. Extracellular and intracellular phospholipase A₂, inducible and constitutive cyclooxygenase, and inducible nitric oxide synthase. **Biochem. Pharmacol.**, v. 55, p. 105-11, 1998.

CLANCY, P. M.; AMIN, A. R.; ABRAMSON S. B. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. **Arthritis Rheum.**, v. 41, p. 1141–1151, 1988.

CLISSA, P. B.; LAING, G. D.; THEAKSTON, R. D. G; MOTA, I.; TAYLOR, M. J.; MOURA-DA-SILVA, A. M. The effect of jararhagin, a metalloproteinase from *Bothrops jararaca* venom, on pro-inflammatory cytokines released by murine peritoneal adherent cells. **Toxicon**, v. 39, p. 1567-1573, 2001.

CORBETT, J. A.; KWON, G.; TURK, J.; MCDANIEL, M. L. IL-1 β induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide. **Biochemistry**, v. 32, p. 13767-13770, 1993.

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, n. 1, p. 13-17, 2002.

COSTA ROSA, L. F.; CURY, Y.; CURI, R. Effect of epinephrine on glucose metabolism and hydrogen peroxide content in incubated rat macrophages. **Biochem. Pharmacol.**, v. 44, p. 2235-41, 1992.

CROFFORD, L. J. COX-2 in synovial tissues. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 7, p. 406-408, 1999.

CROFFORD, L. J. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. **J. Rheumatol.**, v. 24, n. 15-19, 1997.

CROFFORD, L. J.; WILDER, R. L.; RISTIMAKI, A. P. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukins-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. **J. Clin. Invest.**, v. 93, p. 1095-1101, 1994.

CUNHA, F. Q.; POOLE, S.; LORENZETTI, B. B.; VEIGA, F. H.; FERREIRA, S. H. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-4. **Br. J. Pharmacol.**, v. 126, n. 1, p. 45-50, 1999.

CUNHA, F. Q.; LORENZETTI, B. B.; POOLE, S.; FERREIRA, S. H. Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. **Br. J. Pharmacol.**, v. 104, p. 765-767, 1991.

DARVILLE, T.; TABOR, D.; SIMPSON, K.; JACOBS, R. F. Intravenous immunoglobulin modulates human mononuclear phagocyte tumor necrosis factor-alpha production in vitro.

Pediatr. Res. Apr., v. 35, p. 397-403, 1994.

DAVIDSON, E. M.; RAE, S. A.; SMITH, M.J. Leukotriene B₄, a mediator of inflammation present in synovial fluid in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 42, p. 677-679, 1983.

DAVIES, P. Macrophages In: FOREMAN, J. C.; DALE, M. M.; FAN, T. D. (Ed.). **Textbook of immunopharmacology**. Oxford: Blackwell Publishing, 1994. p. 64-74.

DE MEDINACELLI, L.; FREED, W. J.; WYATT, R. J. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. **Exp. Neurol.**, v. 77, p. 634-643, 1982.

DEAN, D. D.; MARTEL-PELLETIER, J.; PELLETIER, J. P.; HOWELL, D. S.; WOESSNER, J. Evidence for matrix metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. **J. Clin. Invest.**, v. 84, p. 678-685, 1989.

DELCLAUX, C.; DELACOURT, C.; D'ORTHO, M. P.; BOYER, V.; LAFUMA, C.; HARF, A. Role of gelatinase B and elastase in human polymorphonuclear neutrophil migration across basement membrane. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v.14, n. 3, p. 288-295, 1996.

DÍAZ, C.; VALVERDE, L.; BRENES, O.; RUCAVADO, A.; GUTIÉRREZ, J.M. Characterization of events associated with apoptosis/anoikis induced by snake venom metalloproteinase BaP1 on human endothelial cells. **J. Cell. Biochem.**, v. 94, p. 520-528, 2005.

DINARELLO, C. A. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. **J. Infect. Dis.**, v. 163, p. 1177-84, 1991. Review.

DRAY, A. Inflammatory mediators of pain. **Br. J. Anaesth.**, v. 75, n. 2, p.125-31, 1995.

DREIER, R.; WALLACE, S.; FUCHS, S.; BRUCKNER, P.; GRÄSSEL, S. Paracrine interactions of chondrocytes and macrophages in cartilage degradation: articular chondrocytes provide factors that activate macrophage-derived pro-gelatinase B (pro-MMP-9). **J. Cell Sci.**, v. 114, n. 21, p. 3813-3822, 2001.

DUARTE, I. D.; NAKAMURA, M.; FERREIRA, S. H. Participation of the sympathetic system in acetic acid-induced writhing in mice. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 21, p. 341-5, 1988.

DWEIK, R. A.; LASKOWSKI, D.; ABU-SOUD, H. M.; KANEKO, F.; HUTTE, R.; STUEHR, D. J.; ERZURUM, S. C. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. **J. Clin. Invest.**, v. 101, n. 3, p. 660-666, 1998.

EBNET, K.; VESTWEBER, D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation: the selections and the chemokines. **Histochem. Cell Biol.**, v. 112, p. 1-23, 1999.

EIGLER, A.; SINHA, B.; HARTMANN, G.; ENDRESS, S. - Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine. **Immunol. Today**, v. 18, n. 487-492, 1997.

FARRELL, A. J.; BLAKE, D. R.; PALMER, R. M. J.; MONCADA, S. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide

synthesis in rheumatic diseases. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 51, p. 1219-1222, 1992.

FAVEEUW, C.; PREECE, G.; AUGER, A. Transendothelial migration of lymphocytes across high endothelial venules into lymph nodes is affected by metalloproteinases. **Blood**, v. 98, n. 3, p. 688-695, 2001.

FELDMANN, M.; BRENNAN, F. M.; MAINI, R. N. Rheumatoid arthritis. **Cell**, v. 85, p. 307-310, 1996.

FERNANDES, C. M.; ZAMUNER, S. R.; ZULIANI, J. P.; GUTIÉRREZ, J. M.; RUCAVADO, A.; TEIXEIRA, C. F. P. Inflammatory effects of BaP1 a metalloproteinase isolated from *Bothrops asper* snake venom: leukocyte recruitment and release of cytokines. **Toxicon**, v. 47, p. 549-559, 2006.

FERNANDEZ-PATRON, C.; ZOUKI, C.; WHITTAL, R.; CHAN, J.S.D.; DAVIDGE, S.T.; FILEP, J.G. Matrix metalloproteinases regulate neutrophil-endothelial cell adhesion through generation of endothelin-1 [1-32]. **FASEB J.**, v. 15, p. 2230-40, 2001.

FERREIRA, S. H. Local control of inflammatory pain. **Agents Actions.**, v. 11, n. 6-7, p. 636-638, 1981.

FERREIRA, S. H.; LORENZETTI, B. B.; POOLE, S. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia. **Br. J. Pharmacol.**, v. 110, p. 1227-1231, 1993.

FERREIRA, S. H.; NAKAMURA, M. I. Prostaglandin hyperalgesia, a cAMP/Ca²⁺ dependent process. **Prostaglandins**, v. 18, p. 179-190, 1979.

FIERS, W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. **FEBS Lett.**, v. 285, p.199-212, 1991.

FIRESTEIN, G. S.; PAINE, M. M.; LITTMAN, B. H. Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. Quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids. **Arthritis Rheum.**, v. 34, p. 1094-1105, 1991.

FLETCHER, B. S.; KUJUBU, D. A.; PERRIN, D. M.; HERSCHMAN, H. R. Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase. **J. Biol. Chem.**, v. 267, p. 4338-4344, 1992.

FLICK, D. A.; GIFFORD, G. A. Comparison of *in vitro* cell cytotoxic assays for tumor necrosis factor. **J. Immunol. Methods**, v. 68, p. 167-175, 1984.

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

FOX, J. W.; SERRANO, S.M.T. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprotolysin family of metalloproteinases. **Toxicon**, v. 45, p. 969-985, 2005.

FRANCESCHI, A.; RUCAVADO, A.; MORA, N.; GUTIÉRREZ, J. M. Purification and characterization of BaH4, a hemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. **Toxicon**, v. 38, p. 63-77, 2000.

FRASER, A.; FEARON, U.; REECE, R.; EMERY, P.; VEALE, J. Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 44, p. 2024 – 2028, 2001.

GALIS, Z. S.; SUKHOVA, G. K.; LARK, M. W.; LIBBY, P. Increased expression of matrix metalloproteinase and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. **J. Clin. Invest.**, v. 94, p. 2493-2503, 1994.

GARCIA-LEME, J. M. D. Cellular functions in inflammation. In: GARCIA-LEME, J. M. D. (Ed.). **Hormones and Inflammation**. Florida: CRC Press, 1989. p.165.

GARCIA-LEME, J.; HAMMAMURA, L.; LEITE, M. P.; ROCHA E SILVA, M. Pharmacological analysis of the acute inflammatory process induced in the rat's paw by local injection of carrageenin and by heating. **Br. J. Pharmacol.**, v. 48, p. 88-96, 1973.

GEARING, A. J. H.; BECKETT, P.; CHRISTODOULOU, M.; CHURCHILL, M.; CLEMENTS, J.; DAVIDSON, A. H.; DRUMMOND, A. H.; GALLOWAY, W. A.; GILBERT, R.; GORDON, J. L.; LEBER, T. M.; MANGAN, M.; MILLER, K.; NAYEE, P.; OWEN, K.; PATEL, S.; THOMAS, W.; WELLS, G.; WOOD, L. M.; WOOLLEY, K. Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. **Nature**, v. 370, p. 555-557, 1994.

GENG, Y.; BLANCO, F. J.; CORNELISSON, M.; LOTZ, M. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in normal human articular chondrocytes. **J. Immunol.**, v. 155, p. 796-801, 1995.

GERRITSEN, M. E. Physiological and pathophysiological roles of eicosanóides in the microcirculation. **Cardiovasc. Res.**, v. 32, p. 720-732, 1996.

GIRASOLE, G.; PASSERI, G.; JILKA, R. L.; MANOLAGAS, S. C. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. **J. Clin. Invest.**, v. 93, p. 1516-1524, 1994.

GOETZ, F. W.; PLANAS, J. V.; MACKENZIE, S. Tumor necrosis factors. **Dev. Comp. Immunol.**, v. 28, p.487-97, 2004.

GOLDBLUM, S. E.; DING, X.; CAMPBELL-WASHINGTON, J. - TNF-alpha induces endothelial cell F-actin depolymerization, new actin synthesis, and barrier dysfunction. **Am. J. Physiol.**, v. 264, p. C894-905, 1993.

GORDON, S. Biology of the macrophages. **J.Cell Sci.**, v. 4, p. 267-286, 1986.

GORDON, J. R.; BURD, P.R.; GALLI, S.J. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. **Immunol. Today**, v. 11, p. 458-63, 1990.

GORDON, S. The macrophage. **BioEssays**, v. 17, p. 977-986, 1995. Review.

GREGERSEN, P. K.; SILVER, J.; WINCHESTER, R. J. The shared epitope hypothesis: na approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 30, p. 1205-1213, 1987.

GRISCAVAGE, J. M.; WILK, S.; IGNARRO, L. J. Inhibitors of the proteasome pathway interfere with induction of nitric oxide synthase in macrophages by blocking activation of

transcription factor NF- κ B. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 93, p. 3308-3312, 1996.

GUÉRIN, C.W.; HOLLAND, P.C. Synthesis and secretion of matrix-degrading metalloproteases by human skeletal muscle satellite cells. **Dev. Dynamics**, v. 202, p. 91-99, 1995.

GUTIÉRREZ, J. M.; NÚÑEZ, J.; ESCALANTE, T.; RUCAVADO, A. Blood flow is required for rapid endothelial cell damage induced by a Snake venom hemorrhagic metalloproteinase. **Microv. Res.**, v. 71, p. 55-63, 2006.

GUTIÉRREZ, J. M.; ROMERO, M.; DÍAZ, C.; BORKOW, G.; OVADIA, M. Isolation and characterization of a metalloproteinase with weak hemorrhagic activity from the venom of the snake *Bothrops asper* (Terciopelo). **Toxicon**, v. 33, p. 19-29, 1995.

HABIB, A.; BERNARD, C.; LEBRET, M.; CREMINON, C.; ESPOSITO, B.; TEDGUI, A.; MACLOUF, J. Regulation of the expression of cyclooxygenase-2 by nitric oxide in rat peritoneal macrophages. **J. Immunol.**, v. 158, p. 3845-3851, 1997.

HAN, J.; BROWN, T.; BEUTLER, B. Endotoxin-responsive sequences control cachectin/tumor necrosis factor biosynthesis at the translational level. **J. Exp. Med.**, v. 171, p. 465-75, 1990.

HARO, H.; CRAWFORD, H. C.; FINGLETON, B.; SHINOMIYA, K.; SPENGLER, D. M.; MATRISIAN, L. M. J. Matrix metalloproteinase-7-dependent release of tumor necrosis factor-alpha in a model of herniated disc resorption. **Clin. Invest.**, v. 105, n. 2, p. 143-150, 2000.

HARRIS, E.; BUDD, R.; FIRESTEIN, G.; GENOVESE, M. **Kelley's Textbook of Rheumatology**. Philadelphia: Saunders, 2004.

HARRIS, E. D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. **N. Engl. J. Med.**, v. 322, p. 1277-1289, 1990.

HASTY, K. A.; REIFE, R. A. ; KANG, A. H.; STUART, J. M. The role of stromelysin in the cartilage destruction that accompanies inflammatory arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 33, p. 388-397, 1990.

HATI, R.; MITRA, P.; SARKER, S.; BHATTACHRYYA, K. K. Snake venom hemorrhagins. **Crit. Rev. Toxicol.**, v. 29, p. 1-19, 1999.

HAYNES, B. F. Vasculitis: pathogenic mechanisms of vessel damage. In: GALLIN, J.; GOLDSTEIN, I.; SNYDERMAN, M. (Ed.). **Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates**. New York: Raven Press, 1992. p. 921-941.

HEMPLE, S. L.; MONICK, M. M.; HUNNINGHAKE, G. W. Lipopolysaccharide induces prostaglandin H synthase-2 protein and mRNA in human alveolar macrophages and blood monocytes. **J. Clin. Invest.**, v. 93, p. 391-396, 1994.

HENROTIN, Y. E.; ZHENG, S. X.; DEBY, G. P.; LABASSE, A. H.; CRIELAARD, J. M. R.; REGINSTER, J. Y. L. Nitric oxide regulates interleukin 1 β (IL-1 β) stimulated IL-6, IL-8, and prostaglandin E₂ production by human chondrocytes. **J. Rheumatol.**, v. 25, p. 1595-1601,

1998.

HERBEIN, G.; O'BRIEN, W. A. Tumor necrosis factor (TNF)- α and TNF receptors in viral pathogenesis. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 223, p.241–57, 2000.

HERRON, G. S.; BANDA, M. J.; CLARK, E. J.; GAVRILOVIC, J.; WERB, Z. Secretion of metalloproteinases by stimulated capillary endothelial cells. **J. Biol. Chem.**, v. 261, p. 2814-2818, 1986.

HIBBS, J. B.; TAINTOR, R. R.; VAVRIN, Z.; RACHLIN, E. M. - Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 30, p. 87-94, 1989.

HITE, L. A.; FOX, J. W.; BJARNASON, J. B. A new family of proteinases is defined by several snake venom metalloproteinases. **Biol. Chem. Hoppe-Seyler**, v. 373, p. 381-385, 1992.

HIPPS, D. S.; HEMBRY, R.M.; DOCHERTY, A. J.; REYNOLDS, J. J.; MURPHY, G. Purification and characterization of human 72-KDa gelatinase (type IV collagenase). Use of immunolocalisation to demonstrate the noncoordinate regulation of the 72-KDa and 95-KDa gelatinases by human fibroblasts. **Biol. Chem. Hoppe-Seyler**, v. 372, p. 287-296, 1991.

HOFSLI, E.; BAKKE, O. NONSTAD, U.; ESPEVIK, T. A flow cytometric and immunofluorescence microscopic study of tumor necrosis factor production and localization in human monocytes. **Cell Immunol.**, v. 122, p. 405-415, 1989.

HOLDSWORTH, S. R.; BELLOMO, R. Differential effects of steroids on leukocyte-mediated glomerulonephritis in the rabbit. **Kidney Int.**, v. 26, p. 162–169, 1984.

HOWARD, L.; LU, X.; MITCHELL, S.; GRIFFITHS, S. GLYNN, P. Molecular cloning of MADM: a catalytically active mammalian disintegrin-metalloprotease expressed in various cell types. **Biochem. J.**, v. 317, p. 45-50, 1996.

HUBBARD, A.; ROTHLEIN, R. - Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 28, p. 1379-1386, 2000.

IALENTI, A.; MONCADA, S.; DI ROSA, M. Modulation of adjuvant arthritis by endogenous nitric oxide. **Br. J. Pharmacol.**, v. 110, p. 701–706, 1993.

IDRISS, H. T; NAISMITH, J. H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure–function relationship(s). **Microsc. Res. Tech.**, v. 50, p. 184–95, 2000.

IEDA, Y.; WAGURI-NAGAYA, Y.; IWAHASI, T.; OTSUKA, T.; MATSUI, N.; NAMBA, M.; ASAI, K.; KATO, T. IL-1 β -induced expression of matrix metalloproteinases and gliostatin/platelet-derived endothelial cell growth factor (GLS/PD-ECGF) in a chondrosarcoma cell line (OUMS-27). **Rheumatol. Int.**, v. 21, p. 45-52, 2001.

INOUE, K.; MOTONAGA, A.; SUZUKA, H.; YOSHIFUSA, H.; FUJISAWA, H.; NISHIMURA, T.; INOUE, Y.; UEDA, F.; SHIBATA, Y.; KIMURA, K. Effect of etodolac on type-II collagen-induced arthritis in mice. **Agents Actions**, v. 39, p.187-94, 1993.

ISCHIROPOULOS, H.; NELSON, J.; DURAN, D.; AL-MEHDI, A. - Reactions of nitric oxide and peroxyxynitrite with organic molecules and ferrihorseradish peroxidase: interference with the determination of hydrogen peroxide. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 20, p. 373-381, 1996.

ISLER, P.; VEY, E.; ZHANG, J. H.; DAYER, J. M. Cell surface glycoproteins expressed on activated human T cells induce production of interleukin-1 beta by monocytic cells: a possible role of CD69. **Eur. Cytokine Netw.**, v. 4, p. 15-23, 1993.

ISSEKUTZ, T. B; ISSEKUTZ, A. C.; MOVAT, H. Z. The *in vivo* quantification and kinetics of monocyte migration into acute inflammatory tissue. **Am. J. Pathol.**, v. 103, p. 47, 1981.

JEONG, J.Y; KIM, K. U; JUE, D. M. Tosylphenylalanine chloromethyl ketone inhibits TNF-alpha mRNA synthesis in the presence of activated NF-kappa B in RAW 264.7 macrophages. **Immunology**, v. 92, p.267-73, 1997.

JIA, L.; SHIMOKAWA, K.; BJARNASON, J. B.; FOX, J. W. Snake venom metalloproteinases: structure, function and relationship to the ADAMs family of proteins. **Toxicon**, v. 34, p. 1269- 1276, 1996.

JONES, D. A.; CARLTON, D. P.; McINTYRE, T. M.; ZIMMERMAN, G. A.; PRESCOTT, S. M. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxid synthase type II and demonstration of expression in response of cytokines. **J. Biol. Chem.**, v. 268, p. 9049-9054, 1993.

JORONEN, K.; ALA-AHO, R.; MAJURI, M.L.; ALENIUS, H.; KÄHÄRI, V.M.; VUORIO, E. Adenovirus mediated intra-articular expression of collagenase-3 (MMP-13) induces inflammatory arthritis in mice. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 63, p. 656-64, 2004 .

KAMIGUTI, A. S.; ZUZEL, M.; THEAKSTON, R. D. G. Snake venom metalloproteinases and disintegrins: interactions with cells. **Br. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, p. 853-862, 1998.

KAMIGUTI, A. S.; HAY, C. R. M.; R.; THEAKSTON, R. D. G; .ZUZEL, M. Insights into the mechanism of haemorrhage caused by snake venom metalloproteinases. **Toxicon**, v. 34, p. 627-642, 1996.

KATORI, M.; MAJIMA, M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. **Inflamm. Res.**, v. 49, p. 367-92, 2000.

KAWAI, N.; KAWANISHI, M.; NAGAO, S. Treatment of cold injury-induced brain edema with a nonspecific matrix metalloproteinase inhibitor MMI270 in rats. **Acta Neurochir. Suppl.**, v. 86, p. 291-295, 2003.

KIDD, B. L.; URBAN, L. A. Mechanisms of inflammatory pain. **Br. J. Anaesth.**, v. 87, p. 3-11, 2001.

KILLAR, L.; WHITE, J.; BLACK, R.; PESCHON, J. Adamalysins: a family of Metzcins including TNF- α converting enzyme (TACE). **Ann. N. Y. Ac. Sci.**, v. 878, p. 442-452, 1999.

KOCH, K.; MELVIN, L. S. JR.; REITER, L. A.; BIGGERS, M. S.; SHOWELL, H. J.; PETTIPHER, E. R.; CHENG, J. B.; MILICI, A. J.; BRESLOW, R. (+)-1-(3*S*,4*R*)-[3-(4-

phenylbenzyl)-4-hydroxychroman-7-yl]cyclopentane carboxylic acid, a highly potent, selective leukotriene B₄ antagonist with oral activity in the murine collagen-induced arthritis model. **J. Med. Chem.**, v. 37, p. 3197–3199, 1994.

KOCH, K. C.; YE, K.; CLARK, B. D.; DINARELLO, C. A. Interleukin 4 (IL) 4 up-regulates gene and surface IL 1 receptor type I in murine T helper type 2 cells. **Eur. J. Immunol.**, v. 22, p. 153–157, 1992.

KOL, A.; SUKHOVA, G. K.; LICHTMAN, A. H.; LIBBY, P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. **Circulation**, v. 98, p. 300-7, 1998.

KONDO, S.; SAUDER, D. N. Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 1 (p55) is a main mediator for TNF-alpha-induced skin inflammation. **Eur. J. Immunol.**, v. 27, p. 1713-8, 1997.

KOOLWIJK, P. A.; MILTENBURG, M. M.; van Erck MGM, OUDSHOORN, M.; NIEDBALA, M. J.; BREEDVELD, F. C.; van HINSBERGH, V. W. Activated gelatinase-B (MMP-9) and urokinase-type plasminogen activator in synovial fluids of patients with arthritis. Correlation with clinical and experimental variables of inflammation. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 385-393, 1995.

KRATZSCHMAR, J.; LUM, L.; BLOBEL, C. P. Metargidin, a membrane-anchored metalloprotease-disintegrin protein with na RGD integrin binding sequence. **J. Biol. Chem.**, v. 271, p. 4593-4596, 1996.

KRIEGLER, M.; PEREZ, C.; DEFAY, K.; ALBERT, I.; LU, S.D. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. **Cell**, v. 53, p. 45-53, 1988.

KUPFER, A.; GANI, V.; JIMENEZ J. S.; SHALTIEL, S. Affinity labeling of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase by *N*- α -tosyl-lysine chloromethyl ketone. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 76, p. 3073-3077, 1979.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, p. 680-685, 1970.

LANGENBACH, R.; MORHAM, S. G.; TIANO, H. F.; LOFTIN, C. D.; GHANAYEM, B. I.; CHULADA, P. C.; MAHLER, J. F.; LEE, C. A.; GOULDING, E. H.; KLUCKMAN, K. D.; KIM, H. S.; SMITHIES, O. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. **Cell**, v. 83, p. 483-492, 1995.

LEE, Y. C.; LEE, H. B.; RHEE, Y. K.; SONG, C. H. The involvement of matrix metalloproteinase-9 in airway inflammation of patients with acute asthma. **Clin. Exp. Allergy**, v. 31, p. 1623-1630, 2001

LEE, S. H.; SOYOOLA, E.; CHANMUGAM, P.; HART, S.; SUN, W.; ZHONG, H.; LIOU, S.; SIMMONS, D.; HWNAG, D. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophage stimulated with lipopolysaccharide. **J. Biol. Chem.**, v. 267, p. 25934-25938, 1992.

LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 358, n. 9285, p. 903-911, 2001.

LEVINE, J. D.; GOETZL, E. J.; BASBAUM, A. I. Contribution of the nervous system to the pathophysiology of rheumatoid arthritis and other polyarthritides. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v. 13, p. 369-383, 1987.

LEWIS, T.; GUEYDAN, C.; HUEZ, G.; TOULMÉ, J.J.; KRUYSS, V. Mapping of a minimal AU-rich sequence required for lipopolysaccharide-induced binding of a 55-kDa protein on tumor necrosis factor- α mRNA. **J. Biol. chem.**, v. 273, p.13781-86, 1998.

LI, Q.; VERMA, I. M. NF-kappaB regulation in the immune system. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 2, p. 725-34, 2002.

LIN, Y.; YAO, S.; VEACH, R. A.; TORGENSON, T. R.; HAWIGER, J. Inhibition of nuclear translocation of transcription factor NF- κ B by a synthetic peptide containing a cell membrane-permeable motif and nuclear localization sequence. **J. Biol. Chem.**, v. 270, p. 14255-14258, 1995.

LIPPINCOTT-SCHWARTZ, J.; YUAN, L. C.; BONIFACINO, J. S.; KLAUSNER. Rapid redistribution of Golgi proteins into the ER in cells treated with brefeldin A: evidence for membrane cycling from Golgi to ER. **Cell**, v. 56, p. 801-13, 1989.

LIPSKY, P. E.; VAN DER HEIJDE, D. M.; ST CLAIR, E. W.; FURST, D. E.; BREEDVELD, F. C.; KALDEN, J. R.; SMOLEN, J. S.; WEISMAN, M.; EMERY, P.; FELDMANN, M.; HARRIMAN, G. R.; MAINI, R. N. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 1594-602, 2000.

LO, S. K.; EVERITT, J.; GU, J.; MALIK, A. B. Tumor necrosis factor mediates experimental pulmonary edema by ICAM-1 and CD-18-dependent mechanisms. **J. Clin. Invest.**, v. 99, p. 981-988, 1992.

LOCKSLEY, R. M.; KILLEEN, N.; LENARDO, M. J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. **Cell**, v. 104, p.487-501, 2001

LOESER, R. F.; FORSYTH, C. B.; SAMAREL, A. M.; IM, H. J. Fibronectin-fragment activation of proline-rich tyrosine kinase PYK2 mediates integrin signals regulating collagenase-3 expression by human Chondrocytes through a protein kinase C-dependent pathway. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 24577-24585, 2003.

LOMONTE, B.; TARKOWSKI, A.; BAGGE, U.; HANSON, L. A. Neutralization of the cytolytic and myotoxic activities of phospholipases A_2 from *Bothrops asper* snake venom by glycosaminoglycans of the heparin/heparan sulfate family. **Biochem. Pharmacol.**, v. 47, p. 1509-1518, 1994.

LOTZ, M.; VAUGHAN, J. H.; CARSON, D. A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. **Science**, v. 241, p. 1218-1220, 1988.

LOTZ, M.; CARSON, D. A.; VAUGHAN, J. H. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. **Science**, v. 235, p. 893-895, 1987.

LUM, H.; MALIK, A. B. Mechanism of increased endothelial permeability. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 74, p. 787-800, 1996.

MACEWAN, D. J. TNF ligands and receptors a matter of life and death. **Br. J. Pharmacol.**, v. 135, p.855-75, 2002.

MACMICKING, J.; XIE, Q. W.; NATHAN, C. Nitric oxide and macrophage function. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 15, p. 323-350, 1997.

MAIER, J. A. M.; HLA, T.; MACIAG, T. Cyclooxygenase is a immediate early gene induced by interleukin-1 in human tissues. **FEBS Lett.**, v. 330, p. 156-160, 1990.

MAINI, R.; ST CLAIR, E.W.; BREEDVELD, F.; FURST, D.; KALDEN, J.; WEISMAN, M.; SMOLEN, J.; EMERY, P.; HARRIMAN, G.; FELDMANN, M.; LIPSKY, P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. **Lancet**, v. 354, p. 1932-9, 1999.

MAKOWSKI, G. S.; RAMSBY, M. L. Zymographic analysis of latent and activated forms of matrix metalloproteinase-2 and -9 in synovial fluid: correlation to polymorphonuclear leukocyte infiltration and in response to infection. **Clin. Chim. Acta**, v. 329, p. 77-81, 2003.

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.

MANDELBAUM, F. R.; REICHL, A. P.; ASSAKURA, M. T. Some physical and biochemical characteristics of HT₂, one of the hemorrhagic factors in the venom of *Bothrops jararaca*. **Anim. Plant Microb. Toxins**, v. 1, p. 111-121, 1976.

MANICONE, A. M.; MCGUIRE, J. K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. **Semin. Cell Dev. Biol.**, v. 19, n. 1, p. 34-41, 2008. Review.

MARLETTA, M. A.; YOON, P. S.; IYENGAR, R.; LEAF, C. D.; WISHNOK, J. S. - Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. **Biochemistry**, v. 27, p. 8706-8711, 1988.

MARUYAMA, M.; SUGIKI, M.; YOSHIDA, E.; MIHARA, H.; NAKAJIMA, N. Purification and characterization of two fibrinolytic enzymes from *Bothrops jararaca* (jararaca) venom. **Toxicon**, v. 30, p. 853-864, 1992.

MARUYAMA, M.; TANIGAWA, M.; SUGIKI, M.; YOSHIDA, E.; MIHARA, H. Purification and characterization of low molecular weight fibrinolytic/hemorrhagic enzymes from snake (*Bothrops jararaca*) venom. **Enzyme Protein**, v. 47, p. 124-135, 1993.

MARTEL-PELLETIER, J.; MCCOLLUM, R.; FUJIMOTO, N.; OBATA, K.; CLOUTIER, J.M.; PELLETIER, J.P. Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Lab. Invest.**,

v. 70, p. 807-15, 1994.

MATRISIAN, L. M. The matrix-degrading metalloproteinases. **BioEssay**, v. 14, p. 445-463, 1992.

MAY, M. J.; GHOSH S. Rel/NF-kappa B and I kappa B proteins: an overview. **Semin. Cancer Biol.**, v. 8, p. 63-73, 1997.

MCCACHREN, S. S. Expression of metalloproteinases and metalloproteinase inhibitor in human arthritic synovium. **Arthritis Rheum.**, v. 34, p. 1085-1093, 1991.

MCCARTNEY-FRANCIS, N. L.; SONG, X. Y.; MIZEL, D. E.; WAHL, C. L.; WAHL, S. M. Hemoglobin protects from streptococcal cell wall-induced arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 42, p. 1119-1127, 1999.

MCINNES, I. B.; LEUNG, B.P.; FIELD, M.; WEI, X. Q.; HUANG, F.P; STURROCK, R. D.; KINNINMONTH, A.; WEIDNER, J.; MUMFORD, R.; LIEW, F. Y. **J. Exp. Med.**, v. 184, p. 1519-24 1996.

MILLS, P. C.; NG, J. C.; SEAWRIGHT, A. A.; AUER, D. E. Vascular leakage induced by histamine, bradykinin, serotonin and prostaglandin E2 in greyhounds. **Aust. Vet. J.**, v. 70, n. 1, p. 21-24, 1993.

MITOMA, H.; HORIUCHI, T.; TSUKAMOTO, H.; TAMIMOTO, Y.; KIMOTO, Y.; UCHINO, A.; TO, K.; HARASHIMA, S.I.; HATTA, N.; HARADA, M. Arthritis Rheum. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: Comparison among infliximab, etanercept, and dalimumab. **Arthritis Rheum.**, v. 58, p. 1248-1257, 2008.

MOLLENHAUER, H. H.; MORRÉ, D. J.; ROWE, L. D. Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. **Biochim. Biophys. Acta**, v.1031, p. 225-46, 1990.

MOHLER, K. M.; SLEATH, P. R.; FITZNER, J. N.; CERRETTI, D. P.; ALDERSON, M.; KERWAR, S. S.; TORRANCE, D. S.; OTTEN-EVANS, C.; GREENSTREET, T.; WEERAWARNA, K.; KRONHEIM, S. R.; PETERSEN, M.; GERHART, M.; KOZLOSKY, C. J.; BLACK, R. Protection against a lethal dose of endotoxin by an inhibitor of tumour necrosis factor processing. **Nature**, v. 370, p. 218-20, 1994.

MONCADA, S. Nitric oxide gas: mediator, modulator and pathophysiologic entely. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 120, p. 187-191, 1992.

MONTESANO, R.; VASSALI, J-D, BAIRD, A.; GUILLEMIN, R.; ORCI, L. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis *in vitro*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 83, p. 7297-7301, 1986.

MORT, J. S.; BILLINGTON, C. J. Articular cartilage and changes in arthritis matrix degradation. **Arthritis Res.**, v. 3, p. 337-341, 2001.

MOURA-DA-SILVA, A. M.; LAING, G. D.; PAINE, M. J. I.; DENNISON, J. M. T. J.; POLITI, V.; CRAMPTON, J. M.; TREAKSTON, R. D. G. Processing of pro-tumor necrosis

factor- α by venom metalloproteinases: a hypothesis explaining local tissue damage following snake bite. **Eur. J. Immunol.**, v. 26, p. 2000-2005, 1996.

MOYNAGH, P. N. J. The NF-kappaB pathway. **Cell Sci.**, v. 118, p. 4589-92, 2005.

MURPHY, G.; KNÄUPER, V. Relating matrix metalloproteinase structure to function: why the "hemopexin" domain? **Matrix Biol.**, v. 15, p. 511-518, 1997.

NAGASE, H.; KASHIWAGI, M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. **Arthritis Res. Ther.**, v. 5, p. 94-103, 2003.

NAGASE, H.; WOESSNER, J. F. Matrix metalloproteinases. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 21491-21494, 1999.

NAMBA, K.; NISHIO, M.; MORI, K.; MIYAMOTO, N.; TSURUDOME, M.; ITO, M.; KAWANO, M.; UCHIDA, A.; ITO, Y. Involvement of ADAM9 in multinucleated giant cell formation of blood monocytes. **Cell Immunol.**, v. 213, p. 104-113, 2001.

NEEDHAM, L.; HOUSLAY, M. D. Tosyl-lysyl chloromethylketone detects conformational changes in the catalytic unit of adenylate cyclase induced by receptor and G-protein stimulation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 6, p. 855-859, 1988.

NGUYEN, Q.; MURPHY, G.; HUGHES, C. E.; MORT, J. S.; ROUGHLEY, P. J. Matrix metalloproteinases cleave at two distinct sites on human cartilage link protein. **Biochem. J.**, v. 295, p. 595-598, 1993.

OCHI, T.; GOTO, T. Differential effect of FR122047, a selective cyclo-oxygenase-1 inhibitor, in rat chronic models of arthritis. **Br. J. Pharmacol.**, v. 135, p. 782-788, 2002.

O'DELL, J. R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n. 25, p. 2591-2602, 2004.

OSHAKA, A. Hemorrhagic, necrotizing and edema-forming effects of snake venoms. **Handb. Exp. Pharmacol.**, v. 52, p. 480-546, 1979.

OHUCHI, E.; IMAI, K.; FUJII, Y.; SATO, H.; SEIKI, M.; OKADA, Y. Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. **J. Biol. Chem.**, v. 272, p. 2446-2451, 1997.

OKADA, Y.; TAKEUCHI, N.; TOMITA, K.; NAKANISHI, I.; NAGASE, H. Immunolocalization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in rheumatoid synovioblasts (B cells): correlation with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 48, p. 645-651, 1989.

OLSEN, N. J.; STEIN, C. M. New drugs for rheumatoid arthritis. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, p. 2167-79, 2004.

OPDENAKKER, G.; VAN DAMME, J. Cytokines and proteases in invasive processes: molecular similarities between inflammation and cancer. **Cytokine**, v. 4, p. 251-258, 1992.

OWNBY, C. L. Locally acting agents: myotoxins, hemorrhagic toxins and dermonecrotic factors. In: SHIER, W. T.; MEBS, D. (Ed.). **Handbook of Toxinology**. New York: Marcel

Dekker, 1990. p. 602-654.

PAGAN, J. K.; WYLLE, F. G.; JOSEPH, S.; WIDBERG, C.; BRYANT, N. J.; JAMES, D. E.; STOW, J. L. The t-SNARE syntaxin-4 is regulated during macrophage activation to function in membrane traffic and cytokine secretion. **Curr. Biol.**, v. 13, p. 156-160, 2003.

PAINE, M. J.; DESMOND, H. P.; THEAKSTON, R. D.; CRAMPTON, J. M. Purification, cloning, and molecular characterization of a high molecular weight hemorrhagic metalloprotease, jararhagin, from *Bothrops jararaca* venom. **J. Biol. Chem.**, v. 267, p. 22869-22876, 1992.

PARK, M. J.; PARK, I. C.; LEE, H. C.; WOO, S. H.; LEE, J. Y.; HONG, Y. J.; RHEE, C. H.; LEE, S. H.; SHIM, B. S.; KUROKI, T.; HONG, S. I. Protein Kinase C- α activation by phorbol ester induces secretion of gelatinase B/MMP-9 through ERK 1/2 pathway in capillary endothelial cells. **Int. J. Oncol.**, v. 22, p. 137-143, 2003.

PARTRIDGE, C. A.; JEFFREY, J. J.; MALIK, A. B. A 96 – kDa gelatinase induced by TNF- α contributes to increased microvascular endothelial permeability. **Am. J. Physiol. Lung**, v. 265, p. 438-447, 1993.

PENNICA, D.; NEDWIN, G. E.; HAYFLICK, J. S., SEEBURG, P. H., DERYNCK, R., PALLADINO, M. A., KOHR, W. J., AGGARWAL, B. B., GOEDDEL, D. V. Human Tumor Necrosis Factor: Precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. **Nature**, v. 312, p. 724-729, 1984.

PEREZ, C.; ALBERT, I.; DEFAY, K.; ZACHARIADES, N.; GOODING, L.; KRIEGLER, M. A nonsecretable cell surface mutant of tumor necrosis factor (TNF) kills by cell-cell contact. **Cell**, v. 63, p. 251-258, 1990.

PERKINS, M. N.; KELLY, D. Interleukins-1 beta induced-desArg9bradykinin-mediated thermal hyperalgesia in the rat. **Neuropharmacology**, v. 33, p. 657-660, 1994.

PEYROCHE, A.; ANTONNY, B.; ROBINEAU, S.; ACKER, J.; CHERFILS, J.; JACKSON, C. L. Brefeldin A acts to stabilize an abortive ARF-GDP-Sec7 domain protein complex: involvement of specific residues of the Sec7 domain. **Mol. Cell**, v. 3, p. 275-85, 1999.

POLIGONE, B.; BALDWIN, A. S. Positive and negative regulation of NF-kappa B by COX-2: roles of different prostaglandins. **J. Biol. Chem.**, v. 19, p. 38658-38664, 2001.

PORTANOVA, J. P.; ZHANG, Y.; ANDERSON, G. D.; HAUSER, S. D.; MASFERRER, J.L.; SEIBERT, K.; GREGORY, S. A.; ISAKSON, P. C. Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production *in vivo*. **J. Exp. Med.**, v. 184, n. 3, p. 883-891, 1996.

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

QUEIROZ, L. S., SANTO-NETO, H., ASSAKURA, M. T., REICHEL, A. P., MANDELBAUM, F. R. Pathological changes in muscle caused by hemorrhagic and proteolytic factors from *Bothrops jararaca* snake venom. **Toxicon**, v. 23, p. 341-345, 1985.

RAABE, T.; BUKRINSKY, M.; CURRIE, R. A. Relative contribution of transcription and translation to the induction of tumor necrosis factor-alpha by lipopolysaccharide. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 974-80, 1998.

RAO, Q.; ZHENG, G. G.; LIN, Y. M.; WU, K. F. Production of matrix metalloproteinase-9 by cord blood CD34+ cells and its role in migration. **Ann. Hematol.**, v. 83, p. 409-413, 2004.

RAYCHAUDHURI, A.; CHOU, M.; WEETALL, M.; JENG, A. Y. Blockade of integrin VLA-4 prevents inflammation and matrix metalloproteinase expression in a murine model of accelerated collagen-induced arthritis. **Inflammation**, v. 27, n. 2, p. 107-113, 2003.

RAZ, A.; WYCHE, A.; SIEGEL, N.; NEEDLEMAN, P. Regulation of fibroblast cyclooxygenases synthesis by interleucin-1. **J. Biol. Chem.**, v. 63, p. 3022-3028, 1988.

REDDY, S. T.; TIANO, H. F.; LANGENBACH, R.; MORHAM, S. G.; HERSCHMAN, H. R. Genetic evidence for distinct roles of COX-1 and COX-2 in the immediate and delayed phases of prostaglandin synthesis in mast cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 265, p. 205-210, 1999.

RIBEIRO, R. A.; VALE, M. L.; THOMAZZI, S. M.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 387, p. 111-118, 2000.

RICOTE, M.; LI, A. C.; WILLSON, T. M.; KELLY, C. J.; GLASS, C. K. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. **Nature**, v. 391, p. 79-82, 1998.

ROCHA, J. C. F.; PEIXOTO, M. E. B.; JANCAR, S.; CUNHA, F. Q.; RIBEIRO, R. A.; ROCHA, F. A. C. Dual effect of nitric in articular inflammatory pain in zymosan-induced arthritis in rats. **Brit. J. Pharmacol.**, v. 136, p. 588-596, 2002.

ROCHA, F. A. C.; ARAGÃO JR., A. G. M.; OLIVEIRA, R. C.; POMPEU, M. M. L.; VALE, M. R.; RIBEIRO, R. A. Periarthritis promotes gait disturbance in zymosan-induced arthritis in rats. **Inflamm. Res.**, v. 48, p. 485-490, 1999.

ROCHA, F. A. C.; ANDRADE, L. E. C.; RUSSO, M.; JANCAR, S. PAF modulates eicosanoids and TNF release in immune-complex arthritis in rats. **J. Lipid Mediat. Cell Signal.**, v. 16, p. 1-10, 1997.

ROCHA, F. A. C.; ANDRADE, L. E. C.; JANCAR, S. Immune complex induced arthritis in rats: role of lipid mediators on cell infiltration. **Med. Inflamm.**, v. 5, p. 104-109, 1996.

RODRIGUES, V. M.; SOARES, A. M.; ANDRILAO-ESCARSO, S. H.; FRANCESCHI, A. M.; RUCAVADO, A.; GUTIÉRREZ, J. M.; GIGLIO, J. R. Pathological alterations induced by neuwiedase, a metalloproteinase isolated from *Bothrops neuwiedi* snake venom. **Biochimie**, v. 83, n. 6, p. 471-479, 2001.

RODRIGUES, V. M.; SOARES, A. M.; GUERRA-SÁ, R.; RODRIGUES, V.; FONTES, M. R. M.; GIGLIO, J. R. Structural and functional characterization of neuwiedase, a non-hemorrhagic fibrin(ogen)olytic metalloprotease from *Bothrops neuwiedi* snake venom. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 381, p. 213-224, 2000.

ROWAN, A. D.; LITHERLAND, G. J.; HUI, W.; MILNER, J. M. Metalloproteases as potential therapeutic targets in arthritis treatment. **Expert Opin. Ther. Targets**, v. 12, p. 1-18, 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.

RUCAVADO, A.; FLOREZ-SANCHEZ, E.; FRANCESCHI, A.; MAGALHÃES, A.; GUTIÉRREZ, J. M. Characterization of the local tissue damage induced by LHF-II, a metalloproteinase with weak hemorrhagic activity isolated from *Lachesis muta muta* snake venom. **Toxicon**, v. 37, p. 1297-1312, 1999.

RUCAVADO, A.; LOMONTE, B.; OVADIA, M.; GUTIÉRREZ, J. M. Local tissue damage induced by BaP1, a metalloproteinase isolated from *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. **Exp. Mol. Pathol.**, v. 63, p. 186-199, 1995.

RUCAVADO, A.; NÚÑEZ, J.; GUTIÉRREZ, J. M. Blister formation and skin damage induced by BaP1, a haemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. **Int. J. Exp. Pathol.**, v. 79, p. 245-254, 1998.

SAFIEH-GARABEDIAN, B.; POOLE, S.; HADDAD, J. J.; MASSAAD, C. A.; JABBUR, S. J.; SAADE, N. E. The role of the sympathetic efferents in endotoxin-induced localized inflammatory hyperalgesia and cytokine upregulation. **Neuropharmacology**, v. 42, p. 864-872, 2002.

SALVEMINI, D.; MISKO, T. P.; MASFERRER, J. L.; SEIBERT, K.; CURRIE, M. G.; NEEDLEMAN, P. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 90, p. 7240-7244, 1993.

FRITSCH, E. F.; SAMBROOK, M. **Molecular Cloning: A Laboratory Manual**. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

SANO, H.; HLA, T.; MAIER, J. A.; CROFFORD, L. J.; CASE, J. P.; MACIAG, T.; WILDER, R. L. *In vivo* cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatic arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. **J. Clin. Invest.**, v. 89, p. 97-108, 1992.

SCHAIBLE, H. G.; EBERSBERGER, A.; VON BANCHET, G. S. Mechanisms of pain in arthritis. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 966, p. 343-354, 2002. Review.

SCHAFERS, M.; GEIS, C.; SVENSSON, C. I.; LUO, Z. D.; SOMMER, C. Selective increase of tumour necrosis factor-alpha in injured and spared myelinated primary afferents after chronic constrictive injury of rat sciatic nerve. **Eur. J. Neurosci.**, v. 17, p. 791-804, 2003.

SCHÖNBECK, U.; MACH, F.; LIBBY, P. Generation of biologically active IL-1 β by matrix metalloproteinases: A novel caspase-1-Independent pathway of IL-1 β processing. **J. Immunol.**, v. 161, p. 3340-3346, 1998.

SCHUMACHER, H. R.; KITRIDOU, R. C. Synovitis of recent onset. A clinicopathologic study during the first month of disease. **Arthritis Rheum.**, v. 15, p. 465-485, 1972. Review.

SCHUERWEGH, A. J.; STEVENS, W. J.; BRIDTS, C. H.; DE CLERCK, L. S. Evaluation of monensin and brefeldin A for flow cytometric determination of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in monocytes. **Cytometry**, v. 46, p. 172-6, 2001.

SCHUMAKER, J. H.; O'GARRA, A.; SCHRADER, B.; VAN KIMMEENADE, A.; BOND, M. W.; MOSMANN, T. R.; COFFMAN, R. L. The characterization of four monoclonal antibodies specific for mouse IL-5 and development of mouse and human IL-5 ELISA. **J. Immunol.**, v. 141, p. 1576-1581, 1988.

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.

SEITZ, M.; LOETSCHER, P.; DEWALT, B.; TOWBIN, H.; CESKA, M.; BAGGIOLINI, M. Production of interleukin-1 receptor antagonist, inflammatory chemotactic proteins, and prostaglandin E by rheumatoid and osteoarthritic synoviocytes. Regulation by IFN- γ and IL-4. **J. Immunol.**, v. 152, p. 2060-2065, 1994.

SHINGU, M.; NAGAI, Y.; ISAYAMA, T.; NAONO, T.; NOBUNAGA, M.; NAGAI, Y. The effects of cytokines on metalloproteinases inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 94, p. 145-149, 1993.

SHURETY, W.; MERINO-TRIGO, A.; BROWN, D.; HUME, D. A.; STOW, J. L. Localization and post-Golgi trafficking of tumor necrosis factor-alpha in macrophages. **J. Interferon Cytokine Res.**, v. 20, p. 427-438, 2000.

SIROIS, M. G.; JANCAR, S.; BRAQUET, P.; PLANTE, G. E.; SIROIS, P. PAF increases vascular permeability in selected tissues: effect of BN-52021 and L-655,240. **Prostaglandins**, v. 36, p. 631-441, 1988.

SMITH, W. L. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. **Am. J. Physiol.**, v. 263, p. 181-191, 1992.

SOLOMON, D. H.; O'BRIAN, C. A.; WEINSTEIN, I. B. *N*- α -tosyl-L-lysine chloromethyl ketone and *N*- α -tosyl-L-phenylalanine chloromethyl ketone inhibit protein kinase C. **FEBS Lett.**, v. 190, n. 92, p. 342-344, 1985.

SOUZA, D. H. F.; IEMMA, M. R. C.; FERREIRA, L. L.; FARIA, J. P.; OLIVA, M. L. V.; ZINGALI, R. B.; NIEWIAROWSKI, S.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S. The disintegrin-like domain of the snake venom metalloprotease alternagin inhibits $\alpha_2\beta_1$ integrin-mediated cell adhesion. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 384, n. 2, p. 341-350, 2000.

SROUR, N.; LEBEL, A.; MC; AHON, S.; FOURNIER, I.; FUGERE, M.; DAY, R.; DUBOIS, M. TACE/ADAM-17 maturation and activation of sheddase activity require proprotein convertase activity. **FEBS Lett.**, v. 554, p. 275-283, 2003.

ST'OVICKOVA, J.; HULEJOVA, H.; PESAKOVA, V.; SPACEK, P.; KLEZL, Z.; TRC, T.;

ADAM, M. Relation between cytokines, adhesive immunoglobulins and matrix metalloproteinases in osteoarthritic joints. **Cas. Lek. Cesk.**, v. 141, p. 555-560, 2002.

STEFANOVIC-RACIC, M.; MEYERS, K.; MESCHTER, C.; COFFEY, J. W.; HOFFMAN, R. A.; EVANS, C. H. Comparison of the nitric oxide synthase inhibitors methylarginine and aminoguanidine as prophylactic and therapeutic agents in rat adjuvant arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 1922-1928, 1995.

STEFANOVIC-RACIC, M.; MEYERS, K.; MESCHTER, C.; COFFEY, J. W.; HOFFMAN, R. A.; EVANS, C. H. N-monomethyl arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, suppresses the development of adjuvant arthritis in rats. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 1062-1069, 1994.

STEFFENSEN, B.; BIGG, H. F.; OVERALL, C. M. The involvement of the fibronectin type II-like molecules of human gelatinase A in cell surface localization and activation. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 20622-20628, 1998.

SZEZEPANSKI, A.; MOATTER, T.; CARLEY, W. W.; GERRITSEN, M. E. Induction of cyclooxygenase II in human synovial microvessel endothelial cells by interleukin-1: Inhibition by glucocorticoids. **Arthritis & Rheum.**, v. 37, p. 495-503, 1994.

TALHOUK, R. S.; HAJJAR, L.; ABOU-GERGI, R.; SIMAAN, C. J.; MOUNEIMNE, G.; SAADE, N. E.; SAFIEH-GARABEDIAN, B. Functional interplay between gelatinases and hyperalgesia in endotoxin-induced localized inflammatory pain. **Pain**, v. 84, p. 397-405, 2000.

TANIZAKI, M. M.; ZINGALI, R. B.; IMAJOH, S.; YAMAZAKI, S.; SUZUKI, K. Purification and some characteristics of a zinc metalloproteinase from the venom of *Bothrops jararaca* (jararaca). **Toxicon**, v. 27, p. 747-755, 1989.

TETLOW, L. C.; LEES, M.; WOOLLEY, D. E. Comparative studies of collagenase and stromelysin-1 expression by rheumatoid synoviocytes *in vitro*. **Virchows Arch.**, v. 425, p. 569-576, 1995.

TETSUKA, T.; DAPHNA-IKEN, D.; MILLER, B. W.; GUAM, Z.; BAIER, L. D.; MORRISON, A. R. Nitric oxide amplifies interleukin 1-induced cyclooxygenase-2 expression in rat mesangial cells. **J. Clin. Invest.**, v. 97, p. 2051-2056, 1996.

TONUSSI, C. R.; FERREIRA, S. H. Tumour necrosis factor-alpha mediates carrageenin-induced knee-joint incapacitation and also triggers overt nociception in previously inflamed rat knee-joints. **Pain**, v. 82, p. 81-87, 1999.

TONUSSI, C. R.; FERREIRA, S. H. Bradykinin-induced knee-joint incapacitation involves bradykinin B2 receptor mediated hyperalgesia and bradykinin B1 receptor-mediated nociception. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 326, p. 61-65, 1997.

TONUSSI, C. R.; FERREIRA, S. H. Rat knee-joint carrageenin incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. **Pain**, v. 48, p. 421-7, 1992.

TORTORELLA, M. D.; PRATTA, M. A.; FOX, J. W.; ARNER, E. The interglobular domain of cartilage aggrecan is cleaved by hemorrhagic metalloproteinase HT-d (Atrolisyn C) at the matrix metalloproteinase and aggrecanase sites. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 5846-5850, 1998.

TRACEY, K. J.; FONG, Y.; HESSE, D. G.; MANOGUE, K. R.; LEE, A. T.; KUO, G. C.; LOWRY, S. F.; CERAMI, A. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. **Nature**, v. 330, p. 662-664, 1987.

TSAO, L. T.; LIN, C. N.; WANG, J. P. Justicidin A inhibits the transport of tumor necrosis factor-alpha to cell surface in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. **Mol. Pharmacol.**, v. 65, p. 1063-9, 2004.

URBAN, M. O.; GEBHART, G. F. Supraspinal contributions to hyperalgesia. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 96, p. 7687-7692, 1999.

VALE, M. L.; BENEVIDES, V. M.; SACHS, D.; BRITO, G. A.; DA ROCHA, F. A.; POOLE, S.; FERREIRA, S. H.; CUNHA, F. Q.; RIBEIRO, R. A. Antihyperalgesic effect of pentoxifylline on experimental inflammatory pain. **Br. J. Pharmacol.**, v. 143, p. 833-844, 2004.

VAN DEN BERG, W. B. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. **Springer Semin. Immunopathol.**, v. 20, p. 149-164, 1998.

VAN DEN STEEN, P. E.; DUBOIS, B.; NELISSEN, I.; RUDD, P. M.; DWEK, R. A.; OPDEMAKKER, G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.**, v. 37, p. 375-536, 2002.

VAN FURTH, R.; COHN, Z. A. The original and kinetics of mononuclear phagocytes. **J. Exp. Med.**, v. 128, p. 415-435, 1968.

VASSALLI, P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 10, p. 411-452, 1992. Review.

VERMA, I. M. Nuclear factor (NF)- κ B proteins: therapeutic targets. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 63, p. ii57-ii61, 2004.

VIATOUR, P.; MERVILLE, M. P.; BOURS, V.; CHARIOT, A. Phosphorylation of NF- κ B and I κ B proteins: implications in cancer and inflammation. **Trends Biochem. Sci.**, v. 30, p. 43-52, 2005.

WAJANT, H.; PFIZENMAIER, K.; SCHEURICH, P. Tumor necrosis factor signaling. **Cell Death Differ.**, v. 10, p. 45-65, 2003.

WALLACE, J. L.; BAK, A.; MCKNIGHT, W.; ASFAHA, S.; SHARKEY, K. A.; MACNAUGHTON, W. K. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. **Gastroenterology**, v. 115, p. 101-109, 1998.

WANDALL, J. H. Function of exudative neutrophilic granulocytes in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 20, p. 1151-1156, 1985.

WATANABE, L.; JOHN, D. S.; VALENTE, R. H.; RUCAVADO, A.; ALAPE-GIRÓN, A.; KAMIGUTI, A. S.; THEAKSTON, R. D.; FOX, J. W.; GUTIÉRREZ, J. M.; ARNI, R. K. Amino acid sequence and crystal structure of BaP1, a metalloproteinase from *Bothrops asper*

snake venom that exerts multiple tissue-damaging activities. **Protein Sci.**, v. 12, p. 2273-2281, 2003.

WEI, X.; LEUNG, B. P.; ARTHUR, H. M. L.; MCINNES, I. B.; LIEW, F. Y. Reduced incidence and severity of collagen-induced arthritis in mice lacking IL-18. **J. Immunol.**, v. 166, p. 517-521, 2001.

WEINBLATT, M. E.; KEYSTONE, E. C.; FURST, D. E.; MORELAND, L. W.; WEISMAN, M. H.; BIRBARA, C. A.; TEOH, L. A.; FISCHKOFF, S. A.; CHARTASH, E. K. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. **Arthritis Rheum.**, v. 48, p. 35-45, 2003.

WELGUS, H. G.; CAMPBELL, E. J.; CURY, D. J.; EISEN, A. Z.; SENIOR, R. M.; WILHELM, S. M.; GOLDBERG, G. I. Neutral metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Enzyme profile, regulation and expression during cellular development. **J. Clin. Invest.**, v. 86, p. 1496-1502, 1990.

WERNICKE, D.; SCHULZE-WESTHOFF, C.; BRÄUER, R.; PETROW, P.; ZACHER, J.; GAY, S.; GROMNICA-IHLE, E. Stimulation of collagenase 3 expression in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis by contact with a three-dimensional collagen matrix or with normal cartilage when coimplanted in NOD/SCID mice. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n. 1, p. 64-74, 2002.

WESKAMP, G.; KRATZSCHMAR, J.; REID, M. S.; BLOBEL, C. P. MDC9, a widely expressed cellular disintegrin containing cytoplasmic SH3 ligand domains. **J. Cell Biol.**, v. 132, p. 717-726, 1996.

WHITE, J. M. ADAMS: tackling EGFR signaling with TACE antagonists: a rational target for metalloprotease inhibitors in cancer. Modulators of cell-cell and cell-matrix interactions. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 15, p. 598-606, 2003.

WILES, M. E.; WELBORN, R.; GOLDMAN, G.; HECHTMAN, H. B.; SHEPRO, D. Tromboxane-induced neutrophil adhesion to pulmonary microvascular and aortic endothelium is regulated by CD18. **Inflammation**, v. 15, p. 181-197, 1991.

WOESSNER, J. F. The family of matrix metalloproteinases. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 731, p. 11-21, 1994.

WOLFSBERG, T. G.; STRAIGHT, P. D.; GENERA, R. L.; HUOVILA, A. P. J.; PRIMAKOFF, P.; MYLES, D. G.; WHITE, J. M. ADAM, a widely distributed and developmentally regulated gene family encoding membrane proteins with a disintegrin and metalloproteinase domain. **Dev. Biol.**, v. 169, p. 378-383, 1995.

WOOD, S. A.; PARK, J. R. E.; BROWN, W. J. Brefeldin A causes a microtubule-mediated fusion of the trans-golgi network and early endosomes. **Cell**, v. 67, p. 591-600, 1991.

WOOLF, C. J.; ALLCHIRNE, A.; SAFIEH-GARABEDIAN, B.; POOLE, S. Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumor necrosis factor alpha. **Br. J. Pharmacol.**, v. 121, p. 417-424, 1997.

WU, D.; MARKO, M.; CLAYCOMBE, K.; PAULSON, K. E.; MEYDANI, S. N. Ceramide-induced and age-associated increase in macrophage COX-2 expression is mediated through up-regulation of NF-kappa B activity. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 10983-10992, 2003.

ZHANG, Y.; MCCLUSKEY, K.; FUJII, K.; WAHL, M. Differential regulation of monocyte matrix metalloproteinase and TIMP-1 production by TNF- α , granulocyte-macrophage CSF, and IL-1 β through prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. **J. Immunol.**, v. 161, p. 3071-3076, 1998.