

POLLYANA CRISTINA MAGGIO DE CASTRO SOUTO

**CARACTERIZAÇÃO DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA
INDUZIDA PELO VENENO DA SERPENTE *Bothrops insularis*:
INFLUXO LEUCOCITÁRIO, LIBERAÇÃO DE
MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E MECANISMOS
ENVOLVIDOS NESSES EFEITOS**

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

Área de Concentração: Farmacologia

Orientador: Dra. Catarina F. P. Teixeira

**São Paulo
2009**

RESUMO

SOUTO, P. C. M. C. **Caracterização da reação inflamatória induzida pelo veneno da serpente *Bothrops insularis*: influxo leucocitário, liberação de mediadores inflamatórios e mecanismos envolvidos nesses efeitos.** 2009. 111 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Este estudo teve por objetivos: *i*) caracterizar o influxo leucocitário induzido pela injeção intraperitoneal do veneno de *Bothrops insularis* (VBi), em camundongos, no que se refere ao número, tipo celular, cinética e relação dose-efeito; *ii*) avaliar o efeito do VBi no número de leucócitos circulantes; *iii*) avaliar o efeito VBi quanto à liberação dos mediadores lipídicos PGD₂ e PGE₂, TXA₂ e LTB₄ e das quimiocinas MCP-1 e KC; *iv*) analisar a ação do VBi na expressão protéica das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e -2) e *v*) avaliar os mecanismos envolvidos no influxo leucocitário induzido pelo VBi quanto à participação das vias da COX-1 e -2 e da 5-LO. Para tanto, camundongos Swiss machos (18-20 g) receberam injeção intraperitoneal (i.p.) de VBi (0,05 µg/g) ou de salina apirogênica (controle). Decorridos diferentes períodos de tempo, o exsudato peritoneal foi coletado para a análise dos leucócitos (totais, PMN e MN) sob microscopia de luz, da expressão de COXs por *western blotting* e da concentração de PGD₂, PGE₂, TXB₂, LTB₄, MCP-1 e KC por ensaio imunoenzimático (EIA). Os leucócitos circulantes foram contados e tipados sob microscopia de luz. Os resultados obtidos mostraram que o VBi causou influxo leucocitário para a cavidade peritoneal entre 3 e 72 horas, com PMN entre 6 e 24 horas e MN até 72 horas, além de aumento de leucócitos circulantes na 3^a hora. Ainda, este veneno acarretou a liberação de PGD₂ (0,5 hora), PGE₂ (0,5 a 48 horas), TXA₂ e LTB₄ (6 horas) e de MCP-1 (0,25 a 48 horas), mas não de KC. Adicionalmente, o VBi induziu a expressão da COX-2, sem alterar a expressão da COX-1, em leucócitos recrutados para o local da injeção. O tratamento dos animais com indometacina, etoricoxibe ou zileuton inibiu, de modo significativo, o influxo de leucócitos induzido pelo VBi na 12^a h, mas não na 6^a h da ação do veneno. Em conclusão, os dados obtidos indicam a capacidade do VBi induzir o influxo de leucócitos, com predominância de células MN nos períodos iniciais e de PMN em períodos mais tardios. Ainda, este veneno tem a capacidade de induzir a liberação de importantes mediadores inflamatórios do grupo dos eicosanóides e das quimiocinas, para o local de sua injeção. O influxo leucocitário é dependente de eicosanóides derivados da 5-LO, da COX-1 e COX-2, sendo a COX-2 a mais

importante. A capacidade do veneno induzir a expressão de COX-2 deve ser relevante para o seu efeito. O aumento do número de neutrófilos, linfócitos e monócitos circulantes na vigência da ação desse veneno também deve contribuir para o recrutamento leucocitário induzido. Por outro lado, a quimiocina MCP-1, mas não a KC, deve contribuir para o recrutamento de leucócitos mononucleares causado pelo VBi.

Palavras-chave: *Bothrops insularis*, Leucócitos, Eicosanóides, Ciclooxigenases, Lipooxigenases.

ABSTRACT

SOUTO, P. C. M. C. **Characterization of the inflammatory reaction induced by *Bothrops insularis* snake venom: leukocyte influx, release of inflammatory mediators and mechanisms involved in this effects.** 2009. 111 p. Master thesis (Pharmacology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

In this study the effects of *Bothrops insularis* venom (BiV) on the leukocyte influx, on the circulating leukocyte numbers and release of inflammatory mediators, such as PGD₂, PGE₂, TXA₂, LTB₄, MCP-1 and KC into the local of its injection. Moreover, the role of eicosanoids in the BiV- induced leukocyte influx was assessed by selected pharmacological treatments. BiV caused influx of total leukocytes (3-72 h) when injected into the peritoneal cavity of mice. Polymorphonuclear (PMN) were accumulated from 6 up to 24 h and mononuclear (MN) cells from 3 up to 72 h. Moreover, BiV increased blood leukocyte numbers (total, PMN and MN) at 3 h after injection. Significant increments in peritoneal levels of PGD₂, PGE₂, TXA₂, LTB₄, MCP-1, but not KC, were detected at distinct periods of time after venom injection. In addition, BiV induced the protein expression of COX-2 from 1 up to 12 h after its injection, but did not change the levels of COX-1. The BiV-induced leukocyte influx was significantly reduced by indomethacin (inhibitor of COX-1 and -2) or etoricoxib (inhibitor of COX-2) or zileuton (inhibitor of 5-LO) at 12 h after injection. In conclusion, BiV is able to induce leukocyte infiltration and increase of blood leukocyte numbers. Moreover, the ability of BiV to induce protein expression of COX-2 and release inflammatory mediators is relevant for the recruitment of leukocytes into the local of its injection.

Key words: *Bothrops insularis*, Leukocytes, Eicosanoids, Cyclooxygenases, Lipoxygenases.

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A serpente *Bothrops insularis*, conhecida popularmente como jararaca-ilhoa, é uma espécie endêmica restrita à Ilha da Queimada Grande, localizada na costa do Estado de São Paulo, Brasil (CAMPBELL e LAMAR, 2004). Esta serpente é considerada uma espécie diferenciada da *Bothrops jararaca*. Acredita-se que um ancestral comum deu origem às duas espécies de jararacas, contudo, o final da última glaciação há cerca de 12.000 anos determinou o isolamento geográfico insular e o processo de especiação (MARQUES *et al.*, 2002; GRAZZIOTIN *et al.*, 2006). O isolamento da espécie *B. insularis* fez com que esta serpente adquirisse características genéticas e comportamentais diferenciadas em relação às espécies continentais do mesmo gênero. Assim, são serpentes semi-arborícolas, pois habitam diferentes níveis de vegetação e, devido à inexistência de roedores, alimentam-se quase que exclusivamente de pássaros (AMARAL, 1924; DUARTE *et al.*, 1995; WÜSTER *et al.*, 2005).

A toxinologia do veneno de *Bothrops insularis* (VBi) é pouco conhecida em comparação a outras espécies do gênero *Bothrops*. Quanto à constituição do veneno, até o presente, foram isoladas e caracterizadas esterases (SELISTRE e GIGLIO, 1987; SELISTRE *et al.*, 1990), um fator ativador de protrombina (insularinase A) e um componente inibidor de trombina-like tipo lectina-C (MODESTO *et al.*, 2005; OLIVEIRA-CARVALHO *et al.*, 2008), além de um fator de crescimento do endotélio (sv-VEGF) (JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO *et al.*, 2001), uma fosfolipase A₂ (fração IV) (COGO *et al.*, 1998, 2006; RODRIGUES-SIMIONI *et al.*, 2004; BRAGA *et al.*, 2008), peptídeos potencializadores de bradicinina (CINTRA *et al.*, 1990), bem como uma proteína do tipo lectina-C e uma L-amino oxidase (fração II) (BRAGA *et al.*, 2006, 2008). Ainda, a análise proteômica do veneno de *B. insularis* demonstra a sua composição em quatro famílias principais: metaloproteinase, serinoproteinase, fosfolipase A₂ e lectina (CIDADE *et al.*, 2005; VALENTE *et al.*, 2009).

Do ponto de vista de ações biológicas, foi demonstrado que o veneno da *B. insularis* inibe a transmissão neuromuscular, de modo irreversível, em preparações de junção neuromuscular de camundongo e de pintainho (COGO *et al.*, 1993) e, recentemente, foi descrita a participação de prostaglandinas, do óxido nítrico e da histamina no edema induzido pelo veneno dessa serpente em camundongos (BARBOSA, 2003). Além disso, foi demonstrada a atividade miotóxica do VBi no músculo gastrocnêmio de camundongos e a sua atividade hemorrágica na

microcirculação e pele desses animais, sendo estes dois efeitos neutralizados pelo antiveneno botrópico poliespecífico (LIRA *et al.*, 2007).

Os venenos de serpentes do gênero *Bothrops* induzem, em geral, um quadro fisiopatológico caracterizado por efeitos sistêmicos e reações locais imediatas. Os efeitos sistêmicos envolvem alterações da coagulação sanguínea e do sistema cardiovascular (AMARAL *et al.*, 1985). As reações locais são caracterizadas por hemorragia, mionecrose e inflamação intensa, com edema proeminente e dor (ROSENFELD, 1971; GUTIÉRREZ e LOMONTE, 1989).

A inflamação está frequentemente associada ao envenenamento botrópico (ROSENFELD, 1971; GUTIÉRREZ e LOMONTE, 1989; FLORES *et al.*, 1993; CURY *et al.*, 1994). Esse fenômeno é multimediado e a resposta edematogênica local, induzida pelo veneno de *Bothrops jararaca* e de *Bothrops asper*, envolve a participação de mediadores α e β -adrenérgicos, do fator ativador de plaquetas (PAF), da serotonina e da histamina, além de eicosanóides, derivados do ácido araquidônico (TREBIEN e CALIXTO, 1989; CHAVES *et al.*, 1995, MOREIRA *et al.*, 2007, 2009). A participação de eicosanóides também foi observada no desenvolvimento da hiperalgesia induzida pelos venenos de *B. jararaca* (TEIXEIRA *et al.*, 1994) e de *B. asper* (CHACUR *et al.*, 2001) e no edema podal induzido pelo VBi (BARBOSA *et al.*, 2003).

Além do edema, a presença de infiltrado leucocitário, no local da injeção, foi demonstrada para algumas espécies de serpentes do gênero *Bothrops*. Lomonte *et al.* (1994) demonstraram a presença de leucócitos no tecido muscular de camundongos, após a injeção do veneno de *B. asper* e Flores *et al.* (1993) relataram o acúmulo de neutrófilos na cavidade peritoneal de ratos, após a administração dos venenos de *B. erythromelas* e *B. alternatus*. Acosta de Pérez *et al.* (1996) mostraram um infiltrado neutrofilico no músculo gastrocnêmio de ratos, após a injeção do veneno de *B. jararaca* da Argentina. A seguir, Farsky *et al.* (1997) caracterizaram o componente leucocitário da reação inflamatória induzida pelo veneno de *B. jararaca* em ratos e demonstraram um infiltrado significativo de neutrófilos nas primeiras horas da injeção desse veneno e de macrófagos em fases mais tardias. Ainda, Zamuner *et al.* (2005) demonstraram um perfil semelhante de tipos celulares, recrutados para a cavidade peritoneal de camundongos por ação dos venenos de *B. jararaca* e de *B. asper*. Por outro lado, não existem dados na literatura sobre o componente celular envolvido na reação local induzida pelo veneno de *B. insularis*. O fato do veneno dessa serpente induzir uma resposta edematogênica importante, em modelo experimental,

sugere a natureza inflamatória do mesmo e justifica o desenvolvimento de estudos relativos ao componente leucocitário no local de sua injeção.

Os leucócitos são fundamentais para o desenvolvimento e resolução da reação inflamatória, por suas funções fagocítica, microbicida e capacidade de liberar uma grande variedade de mediadores inflamatórios (MEDZHITOV, 2008). No entanto, o efeito do veneno de *B. insularis* nestas células, sob o ponto de vista de recrutamento e/ou ativação, não é conhecido.

Dentre os mediadores liberados pelos leucócitos estão os prostanoídes e os leucotrienos, originados do metabolismo do ácido araquidônico (AA) pelas enzimas ciclooxigenases (COXs) e lipooxigenase (5-LO), respectivamente. Esse ácido graxo, por sua vez, é liberado de membranas celulares de mamíferos pela ação de enzimas fosfolipases A₂ (FLA₂) (ROCCA e FITZGERALD, 2002). O fato de esses mediadores contribuírem para a ação edematogênica do veneno de *B. insularis*, descrito em trabalho anterior (BARBOSA *et al.*, 2003), demanda a realização de estudos adicionais que avaliem a formação e a liberação desses mediadores inflamatórios no local da injeção do VBi. Além disso, considerando que os venenos de serpentes do gênero *Bothrops* contém, em diferentes graus, as enzimas FLA₂, tais estudos são pertinentes e devem ampliar o conhecimento dos mecanismos de ação local do veneno de serpentes do gênero *Bothrops*.

Com base nas informações acima, este estudo pretende verificar a capacidade do veneno de *Bothrops insularis* de induzir o influxo leucocitário e de ativar mecanismos específicos destas células, responsáveis pela produção desses importantes mediadores inflamatórios.

A composição química e as atividades biológicas dos venenos ofídicos apresentam variações entre famílias, gêneros, espécies e subespécies (MOURA da SILVA *et al.*, 1991; CHIPPAUX *et al.*, 1991). No que se refere à espécie *B. insularis*, provavelmente em virtude do difícil acesso à Ilha da Queimada Grande, não há registro de envenenamento em humanos, de modo que esta serpente não é considerada um problema de saúde pública (COGO *et al.*, 1991). Em virtude do longo isolamento geográfico da serpente, acredita-se que os padrões do veneno da *Bothrops insularis* tenham sido modificados. Neste sentido, foi demonstrado que alguns componentes deste veneno, como uma fosfolipase A₂ com atividade neurotóxica (COGO, *et al.*, 1998; RODRIGUES-SIMIONI *et al.*, 2004), diferem daqueles da *B. jararaca* do continente, justificando estudos adicionais relacionados aos seus efeitos e mecanismos de ação. Além de contribuir para o conhecimento das ações locais de serpentes botrópicas do Brasil, este estudo poderá detectar variações de efeitos inflamatórios entre as espécies insular e as do continente.

1.1 Considerações gerais sobre a resposta inflamatória

1.1.1 Resposta inflamatória aguda

A reação inflamatória é a resposta do organismo a uma agressão, caracterizada por uma série de eventos complexos do tecido conjuntivo afetado, incluindo vasodilatação arteriolar, seguida de aumento de fluxo sanguíneo e da permeabilidade venular, exsudação plasmática e migração leucocitária para o espaço extravascular. Essas alterações, que ocorrem principalmente na microcirculação, se traduzem nos sinais clássicos da inflamação aguda, descritos como rubor, tumor, calor e dor, decorrentes da ação de produtos biologicamente ativos liberados no local da lesão, denominados mediadores químicos (WEISSMANN, 1992; COTRAN *et al.*, 1999; COLLINS, 2000; SHERWOOD e TOLIVER-KINSKY, 2004). Os mediadores inflamatórios são de origem celular, como a histamina, os eicosanóides, o óxido nítrico, o fator ativador de plaquetas, as citocinas e outras proteínas leucocitárias ou de origem plasmática, como as cininas e o sistema complemento (ROCHA e SILVA e GARCIA-LEME, 1972; FERREIRA *et al.*, 1973).

Durante a reação inflamatória ocorre o recrutamento de leucócitos para o foco da lesão. O componente celular da reação é representado, primordialmente, por leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e mononucleares (monócitos e linfócitos), que migram da luz dos vasos sanguíneos para o tecido adjacente. Nos primeiros estágios de uma resposta aguda, há predomínio numérico de neutrófilos. Essas células, mobilizadas a partir dos compartimentos de reserva e da corrente sanguínea, marginam a superfície dos vasos da microcirculação da área que circunda a lesão. Inicialmente os leucócitos deslizam sobre o endotélio (comportamento *rolling* de leucócitos) e posteriormente, aderem à parede do vaso. Estas células migram para o exterior do vaso através de junções interendoteliais (diapedese), locomovem-se de modo orientado, no sítio extravascular, em resposta a um gradiente de concentração de mediadores inflamatórios (quimiotaxia) e acumulam-se no local de lesão, para destruírem o agente lesivo (FLOREY, 1970).

A ação dos mediadores inflamatórios induz alterações hemodinâmicas e expressão de receptores glicoprotéicos na membrana de leucócitos e na célula endotelial. Estes receptores, denominados moléculas de adesão, interagem entre si e acarretam o fenômeno da migração leucocitária. Várias famílias de moléculas de adesão, classificadas de acordo com sua estrutura

química, foram caracterizadas e dentre essas, três desempenham papel fundamental na interação leucócito-endotélio: 1) das selectinas, expressas em leucócitos circulantes e particularmente, nas células endoteliais, responsáveis principalmente, pelo comportamento *rolling*; 2) das integrinas, expressas nas células endoteliais e alguns tipos de leucócitos, que contribuem para a aderência e diapedese; 3) das imunoglobulinas, expressas na célula endotelial e alguns tipos de leucócitos, que contribuem para a aderência e diapedese. A expressão diferenciada das moléculas de adesão nos diferentes estágios do desenvolvimento da reação inflamatória é responsável, em parte, pela seletividade e cinética de migração dos leucócitos para o foco de lesão (GRANGER e KUBES, 1994; ALBELDA *et al.*, 1994; RAMPART, 1994; FARSKY e MELLO, 1995).

Os fenômenos de marginação leucocitária e atividades locomotoras permitem que o leucócito alcance o foco de lesão para posterior destruição do agente injuriante. A eliminação do agente lesivo presente no foco inflamatório ocorre por meio de fagocitose, realizada principalmente pelos neutrófilos e macrófagos. Concomitantemente a este processo, ocorre um aumento da produção de mediadores inflamatórios e do metabolismo oxidativo destas células, resultando na produção de agentes microbicidas (BABIOR *et al.*, 1973; BRAUN e FRIDOVICH, 1980). Além deste sistema citotóxico, dependente de oxigênio, os leucócitos liberam o conteúdo de grânulos lisossômicos citoplasmáticos, que contém diversas enzimas líticas (COTRAN *et al.*, 1994).

A partir da fase aguda exsudativa, podem ocorrer fenômenos de regeneração e reparo. A resolução do processo inflamatório agudo se dá através da eliminação dos leucócitos recrutados por apoptose. A seguir, as células apoptóticas e os debrís celulares, são removidos pelos macrófagos por processo de fagocitose ou são drenados pelos vasos linfáticos através da linfa. A fagocitose por macrófagos é uma importante via de eliminação de leucócitos polimorfonucleares. Em caso de persistência do estímulo lesivo, podem ocorrer modificações significantes das características da resposta inflamatória com cronificação da reação, que adquire caráter proliferativo.

Em síntese, as informações acima indicam que os leucócitos, por sua capacidade de produzirem diversos mediadores inflamatórios e exercerem funções microbicida e fagocitária, possuem papel central no desenvolvimento e resolução do processo. No desempenho de suas funções, os leucócitos produzem e liberam vários mediadores lipídicos, que incluem os prostanoídes, pelas vias COX - 1 e COX - 2 (POULIOT *et al.*, 1998; YU *et al.*, 1998; BALSINDE,

1998; GRAF *et al.*, 1999) e os leucotrienos, pela via da 5-lipooxigenase (KIM e LUSTER, 2007), associados com processos inflamatórios, infecciosos e isquêmicos.

1.1.2 Eicosanóides

Em membranas celulares de mamíferos, o ácido araquidônico (AA) representa mais de 90% dos ácidos graxos insaturados. O AA, produto da hidrólise de fosfolípídeos de membranas celulares pelas fosfolipases A₂, é metabolizado rapidamente por vários complexos enzimáticos, que incluem as ciclooxigenases e as lipooxigenases (ROCCA e FITZGERALD, 2002). A metabolização do AA, pelo sistema enzimático das ciclooxigenases, leva à formação dos prostanóides, como as prostaglandinas da série E, D e F, a prostaciclina e a tromboxana, que regulam numerosas funções fisiológicas e patológicas, como o desenvolvimento e a promoção da inflamação e angiogênese (MORITA, 2002; BOS *et al.*, 2004; HATA e BREYER, 2004).

Por outro lado, a metabolização do AA pelo sistema enzimático das lipooxigenases, 5-, 12- e 15 lipooxigenase, sendo a via da 5-lipooxigenase a mais estudada, leva à síntese de leucotrienos, incluindo o leucotrieno B₄ (LTB₄) e os leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), que participam de inúmeras patologias inflamatórias e/ou alérgicas (BERGER *et al.*, 2007; SHIMIZU, 2009).

Do ponto de vista das ciclooxigenases, atualmente são descritas três isoformas de ciclooxigenases, denominadas ciclooxigenase-1 (COX-1), ciclooxigenase-2 (COX-2) e ciclooxigenase-3 (COX-3). As duas primeiras isoformas são as mais amplamente estudadas, enquanto a terceira foi recentemente descoberta (WARNER e MITCHELL, 2004). Alguns autores sugerem, ainda, a existência de uma quarta isoforma de ciclooxigenase, que poderia ser induzida pelo diclofenaco, cuja função estaria relacionada à fase de resolução do processo inflamatório. No entanto, a existência de COX-4 ainda é alvo de especulações (BOTTING e AYOUB, 2005). A COX-1 é a isoforma expressa constitutivamente na maioria das células e tecidos, que incluem o endotélio, monócitos, plaquetas, células renais e vesículas seminais (BOTTING, 2006). Esta enzima é responsável pela formação dos prostanóides que, em condições fisiológicas, são responsáveis pela regulação da homeostasia (O'NEILL e FORD-HUTCHINSON, 1993; DUBOIS, 1998; BOTTING, 2006). Estas funções incluem a manutenção

da integridade da mucosa gástrica (WHITTLE *et al.*, 1978), do fluxo sanguíneo renal (PALMER e HENRICH, 1995), da homeostase dependente de plaquetas (SCHAFER, 1995; FUNK *et al.*, 1991) e do endotélio (MONCADA *et al.*, 1976). Por outro lado, alguns estudos indicaram que essa isoforma também está envolvida na resposta inflamatória (LANGENBACH *et al.*, 1995; WALLACE *et al.*, 1999; OCHI e GOTO, 2002). A concentração da COX-1, normalmente, é constante. Contudo, pequenos aumentos podem ocorrer em resposta a estímulos por hormônios ou fatores de crescimento (DEWITT, 1991; UEDA *et al.*, 1997). A expressão constitutiva da COX-2 ocorre em algumas áreas do sistema nervoso central (YAMAGATA *et al.*, 1993; BREDER *et al.*, 1995; CAO *et al.*, 1995), em tecidos envolvidos na reprodução, além de rins e timo (SMITH e LANGENBACH, 2001) e no sistema gástrico (KARGMAN *et al.*, 1996). Além disso, esta isoforma é uma fonte importante de prostaciclina, em tecido cardíaco, células endoteliais vasculares e células renais, a partir de sinais endógenos e exógenos, para a proteção das funções cardiovascular e renal (HARRIS *et al.*, 1994; GUAN *et al.*, 1997; WU, 1998). De outra parte, a expressão de COX-2 é reconhecida como um importante componente em patologias de caráter inflamatório, na injúria tecidual e em processos tumorais (DUBOIS *et al.*, 1998; SIMMONS *et al.*, 2004; KATORI e MAJIMA, 2000; WARNER e MITCHELL, 2004). A indução da COX-2 pode se dar por mediadores inflamatórios como o TNF- α , fator de crescimento- β (TGF- β), interferon- α (INF- α) (BARRIOS-RODILES e CHADEE, 1998; DIAZ *et al.*, 1998) e outras citocinas, como as interleucina-1 (IL-1) α e β (JACOBS *et al.*, 1994; DIAZ *et al.*, 1998) e por lipopolissacarídeos de bactérias (LPS) (LEE *et al.*, 1992). Ainda, a expressão da COX-2 pode ser induzida por hormônios (SIROIS *et al.*, 1992; MORRIS e RICHARDS, 1995) e por fatores de crescimento (CHEPENIK *et al.*, 1994; KELNER e UGLIK, 1995). A diminuição da indução dessa isoforma, no entanto, é efetuada por citocinas antiinflamatórias, além dos glicocorticóides (SCOTT *et al.*, 1999).

As COX-1 e -2 apresentam muitas similaridades quanto aos seus mecanismos catalíticos, cinéticos e natureza dos produtos originados. Ademais, apresentam 60 a 70% de homologia na seqüência de aminoácidos (aa), sendo que a COX-1 contém 576 aa, enquanto a COX-2 é constituída por 587 aa (SMITH *et al.*, 2000; ROUZER e MARNETT, 2005). Essas enzimas são codificadas por dois genes diferentes, localizados em cromossomos distintos (SMITH e LANGENBACH, 2001). Ambas estão localizadas na membrana do retículo endoplasmático, mas a COX-2 é também encontrada em altas concentrações na membrana nuclear (OTTO e SMITH,

1994; MORITA *et al.*, 1995). As isoenzimas de COX também já foram localizadas em corpúsculos lipídicos, presentes em leucócitos (BOZZA *et al.*, 1996).

Quanto ao mecanismo enzimático, as COXs apresentam duas atividades distintas: uma atividade endoperóxido sintase que oxigena e cicliza o AA, para formar o endoperóxido PGG/ PGG₂ e uma atividade peroxidase, que reduz o grupo 15-hidropéroxido deste metabólito para formar PGH₂. Tanto a PGG₂ como a PGH₂ são quimicamente instáveis e sofrem a ação de sintases específicas, originando uma variedade de prostanóides dentre os quais estão aqueles dos grupos da série E, D, F, prostaciclina (PGI₂) e tromboxana (TXA₂). A formação desses produtos está relacionada ao sistema enzimático predominante em cada tecido (SMITH *et al.*, 2000; ROCCA e FITZGERALD, 2002). Após a produção, as prostaglandinas são liberadas rapidamente das células e agem na proximidade de seu sítio de produção, através da sua interação com receptores de alta afinidade, presentes em membranas plasmáticas (HARRIS *et al.*, 2002).

As prostaglandinas são mediadores lipídicos que coordenam uma ampla variedade de processos fisiológicos e patológicos, via receptores da superfície de células alvo (FITZPATRICK e SOBERMAN, 2001). Em condições fisiológicas, esses mediadores exercem um papel importante na proteção da mucosa gástrica, homeostasia e na hemodinâmica renal (CROFFORD, 1997; FITZGERALD *et al.*, 2001; SMITH e LANGENBACH, 2001). A PGE₂ corresponde ao prostanóide mais abundante do organismo (SERHAN e LEVY, 2003) e é produzido por várias células, incluindo os fibroblastos, leucócitos, células renais e algumas células tumorais. Em processos fisiológicos, a PGE₂ atua nos sistemas gastrointestinal, renal e cardiovascular (NARUMIYA e FITZGERALD, 2001; HARRIS *et al.*, 2002). Em condições inflamatórias, as prostaglandinas da série E, além de promoverem a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, causado pela histamina e bradicinina, estão envolvidas nos fenômenos de edema, dor e febre (CAO, *et al.*, 1998; PORTANOVA *et al.*, 1996; HARRIS *et al.*, 2002; CLAUDINO *et al.*, 2006). Esta prostaglandina é considerada a principal prostaglandina na inflamação aguda, como na artrite reumatóide e osteoartrite, por exemplo, (BOMBARDIER e MENCHOINS, 1981; AMIN *et al.*, 1995). Contudo, a PGE₂ exerce efeitos opostos, como suprimir a produção de citocinas inflamatórias, como o TNF- α , a IL-1 e a IL-6 (TAKAYAMA *et al.*, 2002; NOGUCHI *et al.*, 2005), inibir a fagocitose de macrófagos (DAVIDSON *et al.*, 1998) e a proliferação de células T (NATARAJ *et al.*, 2001). A ampla capacidade dos efeitos pró e anti-inflamatórios da PGE₂, são desencadeados por quatro subtipos de receptores, denominados EP1, EP2, EP3 e EP4,

codificados por diferentes genes (BOS *et al.*, 2004). A PGD₂ é sintetizada em vários tecidos e está associada a efeitos fisiológicos no sistema nervoso central, tais como a indução do sono, modulação da temperatura corporal, função olfativa, liberação de hormônios, nocicepção e neuromodulação (WRIGHT *et al.*, 1999; MIZOGUCHI, 2001; HAYAISHI e URADE, 2002). Em condições inflamatórias, a PGD₂ é a principal prostaglandina liberada por mastócitos, medeia a vasodilatação e/ou vasoconstrição, glicogenólise, broncoconstrição, inibe a agregação plaquetária, além de modular respostas alérgicas e a quimiotaxia de linfócitos Th2 e eosinófilos (ELLIS *et al.*, 1979; LEWIS *et al.*, 1981; ALVING *et al.*, 1991; ITO, 1989; DUMITRASCU, 1996; HERSCHMAN, 1996; MATSUOKA, *et al.*, 2000; HIRAI, *et al.*, 2001; KANAOKA e URADE, 2003). Este mediador lipídico também pode exercer efeitos anti-inflamatórios e inibir a produção de citocinas como o TNF- α , IL-6 e IL-1 β (KIYOMIA e OH-ISHI, 1985; JIANG *et al.*, 1998) e funções de neutrófilos (DARIUS *et al.*, 1994). Os efeitos da PGD₂ são modulados por dois tipos de receptores denominados DP e CRTH2 (*chemoattractant receptor homologous molecule expressed on T helper type 2 cells*), este conhecido também como DP2 (BOIE *et al.*, 1995; HIRAI *et al.*, 2001). A PGI₂ também pode participar de processos inflamatórios e exerce ação vasodilatadora, potencia o aumento de permeabilidade vascular induzido por bradicinina, pode inibir a agregação plaquetária e contribuir para o aparecimento da dor (SIMMONS *et al.*, 2004). A TXA₂, por sua vez, é produzida em grande quantidade por plaquetas estimuladas. É instável sob condições fisiológicas e possui meia-vida de 30 segundos, sendo convertida rapidamente em um composto estável, a tromboxana B₂ (TXB₂) (GERRITSEN, 1996). Em processos inflamatórios, este prostanóide é quimiotático para leucócitos, modula a produção autócrina de TNF- α e de IL-1 β , estimula a proliferação de linfócitos, a expressão de moléculas de adesão e está associado a doenças inflamatórias, como a aterosclerose (WILES *et al.*, 1991; CAUGHEY *et al.*, 1997; SPAGNUOLO *et al.*, 1980; CEUPPENS *et al.*, 1985; CAMPBELL e TOLSON, 1988; ISHIZUKA *et al.*, 1994, 1998; XIAO *et al.*, 2001). Além disso, a estimulação de receptores da TXA₂, em células de cordão umbilical humano, aumenta a produção da MCP-1 (*chemokine monocyte-chemoattractant protein-1*), via NF- κ B (ISHIZUKA *et al.*, 2000).

Provavelmente, o melhor indicador da importância dos prostanóides em processos fisiopatológicos é o emprego de inibidores destas vias em uma grande variedade de contextos clínicos. Muitos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que inibem a atividade das ciclooxigenases, por exemplo, apresentam tanto a capacidade analgésica e antipirética como a

anti-inflamatória, em processos agudos, indicando, assim, a ação das prostaglandinas em processos algéicos, febris e infecciosos, respectivamente (SIMON, 1996).

Outra via de metabolização do AA é determinada pelas 5-, 12- ou 15-lipooxigenases, enzimas citoplasmáticas que catalisam a oxigenação dos ácidos graxos poliênicos em hidroperóxidos lipídicos. O ácido graxo contendo o grupamento hidroperóxido nas posições 5, 12 ou 15 do ácido araquidônico é metabolizado em vários produtos. Estes, por sua vez, são metabólitos intermediários instáveis e análogos às PGG e PGH, conhecidos como ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos (5-, 12- ou 15-HPETEs) e podem, ainda, serem convertidos em hidroxiácidos (5-, 12- ou 15-HETEs). A via da 5-lipooxigenase (5-LO), assim denominada por ter sido descoberta primeiramente em leucócitos, é a mais estudada. A 5-LO, associada a FLAP (*5-LO-activating protein*), metaboliza o AA via hidroperóxido (5-HPETE) em leucotrieno A₄ (LTA₄). Este, sob ação da LTA₄ hidrolase, origina o LTB₄ ou, alternativamente, pode ser conjugado com a glutationa, por ação de uma transferase, formando o LTC₄. Este perde o ácido glutâmico por ação da γ -glutamyl-transpeptidase e origina o LTD₄. A clivagem subsequente da glicina do LTD₄, por uma cisteinilglicinase, origina o LTE₄ (SAMUELSSON *et al.*, 1987; GERRITSEN, 1996; SHIMIZU, 2009).

Os leucotrienos, de um modo geral, estão envolvidos em diversos processos fisiopatológicos de origem inflamatória (LEWIS *et al.*, 1990; SHIMIZU, 2009). O LTB₄, um dos principais eicosanóides da via das 5-LO, é um potente mediador quimiotático para muitas células inflamatórias, incluindo células T efectoras CD8⁺, eosinófilos, monócitos e neutrófilos (LAM *et al.*, 1990; VACHIER *et al.*, 2005; MIYAHARA, 2005), por aumentar a expressão de moléculas de adesão da família das β_2 integrinas (STEADMAN *et al.*, 1996; GRISHAM *et al.*, 1998). Além disso, este eicosanóide promove aumento da liberação de enzimas lisossômicas e a produção de ânions superóxidos por neutrófilos (FORD-HUTCHINSON, 1990; SAMUELSSON *et al.*, 1987), bem como a quimiotaxia e a ativação destas células durante a peritonite bacteriana experimental (SCOTT *et al.*, 2004). Dois receptores para o LTB₄ foram identificados e denominados de BLT₁ e BLT₂. Ambos são acoplados à proteína G e diferem quanto à especificidade e à afinidade pelo LTB₄. O BLT₁ apresenta alta afinidade e o BLT₂ baixa afinidade pelo LTB₄ além de interagir com outros mediadores lipídicos. O BLT₁ é expresso principalmente em leucócitos e o BLT₂, expresso em mastócitos, células dendríticas e em vários tecidos, além dos leucócitos (KIM e LUSTER, 2007; SHIMIZU, 2009).

Os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ são denominados de leucotrienos cisteínicos e participam, principalmente, de reações anafiláticas (PIPER, 1993; AUSTEN, 2007). Os receptores para os leucotrienos cisteínicos são o CysLT₁ e o CysLT₂, ambos acoplados à proteína G. O CysLT₁ é expresso principalmente em leucócitos e o CysLT₂, expresso em outros tipos celulares como mastócitos, células dendríticas, células do cordão umbilical humano, além dos leucócitos (EVANS, 2003; KIM e LUSTER, 2007).

Recentemente, foi descrito um grupo adicional de produtos da via das lipooxigenases denominados de lipoxinas, resolvinas e neuroprotectinas (CHIANG *et al.*, 2004; SVENSSON *et al.*, 2007). A síntese destes mediadores lipídicos inicia-se pela metabolização dos ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico, por mais de duas lipooxigenases distintas. Estes mediadores parecem ter propriedades de resolução do processo inflamatório ou anti-inflamatórias (SERHAN *et al.*, 2004; 2006).

A partir dessas considerações, as informações acima apresentadas indicam a importância dos eicosanóides em processos fisiológicos e fisiopatológicos, de modo que, os estudos da ação do veneno de *B. insularis* sobre a liberação e vias de síntese desses mediadores é relevante.

1.1.3 Quimiocinas

O termo *quimiocina* denomina uma grande família de citocinas, que exerce atividade quimiotática para leucócitos em condições fisiológicas ou em processos inflamatórios (LOCATI e MURPHY, 1999). Estas proteínas apresentam homologia estrutural de apenas 20% e são agrupadas de acordo com a localização dos resíduos de cisteína. Na região NH₂-terminal, as duas cisteínas são utilizadas para classificar quatro subfamílias: as quimiocinas CXC, CC, CX3C e XC. As quimiocinas CXC (ou α - quimiocinas) possuem um aminoácido na região NH₂-terminal, entre dois resíduos de cisteína e são denominadas, de acordo com sua nomenclatura, de CXCL1 a CXCL16. Entre essas quimiocinas, sete são quimiotáticas para neutrófilos (CXCL1-CXCL3 e CXCL5-CXCL8) e sua região terminal contém o grupamento conservado Glu-Leu-Arg (ELR), importante para ativar seus receptores específicos. As quimiocinas CXC que não apresentam o grupamento ELR são quimiotáticas para células NK (*natural killer*) e linfócitos T e B (BAGGIOLINI *et al.*, 1997; LUSTER, 1998). A subfamília das quimiocinas CC (ou β -

quimiocinas) não apresenta nenhum aminoácido entre os resíduos de cisteína na região NH₂-terminal, constituindo um grande grupo com mais de vinte quimiocinas ligantes (CCL1-CCL28). A atividade dessas moléculas não é restrita apenas à leucócitos inflamatórios, como monócitos ou linfócitos T ativados, mas também exercem um papel importante na orientação de leucócitos em condições fisiológicas normais (FORSTER *et al.*, 2008). Além disso, existem outras duas classes de quimiocinas que, no entanto, foram pouco estudadas. Estas são as quimiocinas da classe CX3C (com três aminoácidos entre os dois resíduos de cisteína) e as quimiocinas do grupo XC (que possuem apenas um resíduo de cisteína) (LUSTER, 1998; VIOLA e LUSTER, 2008; MORTIER *et al.*, 2008).

Dentre as quimiocinas melhor caracterizadas, aquelas pertencentes à classe CC possuem elevada seletividade para recrutar leucócitos mononucleares (monócitos/macrófagos e células T). As principais representantes deste grupo são as quimiocinas CCL2, CCL3 e CCL5, que constituem, respectivamente, as quimiocinas *macrophage chemotactic protein-1* (MCP-1), *monocyte inflammatory protein-1* (MIP-1) e *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES). Já as quimiocinas da classe CXC são seletivas para o recrutamento de leucócitos polimorfonucleares, principalmente neutrófilos. As principais representantes deste grupo são a CXCL1 e a CXCL8, também conhecidas como *keratinocyte-derived chemokine* (KC)/*growth related oncogen* (GRO) e a interleucina-8 (IL-8), respectivamente (LUSTER, 1998). Os mecanismos de ação da KC para o recrutamento de neutrófilos circulantes, não estão completamente esclarecidos, porém, sabe-se que este mediador induz o aumento de leucócitos em fase de rolamento, de adesão e de transmigração, de modo dependente da expressão de P-selectina (ZHANG *et al.*, 2001). Estudos recentes demonstraram também que a KC participa da saída de neutrófilos dos compartimentos centrais de produção de leucócitos, via a ativação do receptor CXCR2, expresso nessas células, acarretando aumento do número desse tipo celular na circulação periférica (WENGNER *et al.*, 2008).

As quimiocinas exercem suas funções biológicas ao se ligarem a receptores de membrana, todos eles acoplados à proteína G (GPCR). Até o presente, foram identificados 18 receptores, a maioria dos quais contendo uma subunidade GαI, acoplada à cauda citoplasmática do receptor. A ativação desses receptores leva ao aumento do influxo de cálcio, ativação das proteínas sinalizadoras PI3K, IP3 e proteína cinase C (PKC), além da via das Ras e Rho GTPases (LUSTER, 1998; VIOLA e LUSTER, 2008). Após a ativação, os receptores de quimiocinas

tornam-se parcialmente ou completamente desensibilizados, por fosforilação dos resíduos de serino e treonina da porção C-terminal. Acredita-se que a desensibilização seja necessária para que a célula não perca sua capacidade de migrar em um ambiente com gradiente quimiotático (PROUDFOOT *et al.*, 2000).

Nesse contexto, a análise da liberação de quimiocinas induzida pelo veneno da serpente *B. insularis* é importante para a melhor compreensão dos efeitos desse veneno, em particular no que se refere à indução do recrutamento leucocitário.

Conclusões

6 CONCLUSÕES

1) A injeção intraperitoneal do veneno da serpente *Bothrops insularis*, em camundongos, induz:

- recrutamento de leucócitos totais, com predomínio de leucócitos mononucleares em todos os períodos de tempo e de polimorfonucleares entre 6 e 24 horas;
- aumento do número de leucócitos circulantes;
- liberação dos mediadores lipídicos PGD₂, PGE₂, TXA₂ e LTB₄;
- expressão protéica de COX-2, mas não de COX-1;
- liberação das quimiocinas MCP-1, mas não de KC;

2) O recrutamento leucocitário, induzido pelo VBi, depende de eicosanóides derivados da 5-LO, da COX-1 e da COX-2, sendo esta isoforma a mais importante;

3) O aumento do número de neutrófilos, linfócitos e monócitos circulantes, na vigência da ação do veneno, deve ser importante para o influxo dessas células para a cavidade peritoneal;

4) A quimiocina MCP-1, mas não a KC, deve contribuir para o recrutamento de leucócitos mononucleares causado pelo VBi.



Referências



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ACOSTA DE PÉREZ, O.; TEIBLER, P.; KOSCINCZUK, P.; NEGRETE, M. S.; TRULLS, H.; MARUÑAK, S. Edema and myonecrosis induced by *Bothrops jararaca* venom of Argentina in mice. **Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.**, v. 46, n. 4, p. 233-238, 1996.

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

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

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

ALBELDA, S. M.; SMITH, C. W.; WARD, P. A. Adhesion molecules and inflammation injury. **FASEB J.**, v. 8, n. 8, p. 504-512, 1994.

ALVING, K.; MATRAN, R.; LUNDBERG, J. M. The possible role of prostaglandin D₂ in the long-lasting airways vasodilatation induced by allergen in the sensitized pig. **Acta Physiol. Scand.**, v. 143, n. 1, p. 93-103, 1991.

AMARAL, A. Contribuição à biologia dos ofídicos brasileiros (habitat, hábitos e alimentação). Primeira nota prévia. **Coletânea dos Trabalhos do Instituto Butantan II**, p. 177-181, 1924.

AMARAL, C. F. S.; DA SILVA, O. A.; GODOY, P.; MIRANDA, D. Renal cortical necrosis following *Bothrops jararacussu* snake bite. **Toxicon**, v. 23, n. 6, p. 877-885, 1985.

AMIN, A. R.; DI CESARE, P. E.; VYAS, P.; ATTUR, M.; TZENG, E.; BILLIAR, T. R.; STUCHIN, S. A.; ABRAMSON, S. B. The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase. **J. Exp. Med.**, v. 186, n. 6, p. 2097-2102, 1995.

ARRUDA, V. A.; DE QUEIROZ GUIMARÃES, A.; HYSLOP, S.; DE ARAÚJO, P. M.; BON, C.; DE ARAÚJO, A. L. *Bothrops lanceolatus* (Fer de lance) venom stimulates leukocyte migration into the peritoneal cavity of mice. **Toxicon**, v. 41, n. 1, p. 99-107, 2003.

* De acordo com:

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

- AUSTEN, K. F. Additional functions for the cysteinyl leukotrienes recognized through studies of inflammatory processes in null strains. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.**, v. 83, n. 3, p. 182-187, 2007. Review.
- BABIOR, B. M.; KIPNES, R. S.; CURCNUTTE, J. T. Biological defense mechanism. The production by leukocytes of superoxide, a potencial agent. **J. Clin. Invest.**, v. 52, n. 3, p. 741-744, 1973.
- BAGGIOLINI, M.; DEWALD, B.; MOSER, B. Human chemokines: an update. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 15, p. 675-705, 1997. Review.
- BALSINDE, J.; BALBOA, M. A.; DENNIS, E. A. Functional couplling between secretory phospholipase A₂ and cyclooxygenase- 2 and its regulation by cytosolic group IV phospholipase A₂. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 95, n. 14, p. 7951-7956, 1998.
- BARBOSA, A. M.; AMARAL, R. O.; TEIXEIRA, C. F. P.; HYSLOP, S.; COGO, J. C. Pharmacological characterization of mouse hind paw oedema induced by *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa) snake venom. **Toxicon**, v. 42, n. 5, p. 515-523, 2003.
- BARRIOS-RODILES, M.; CHADEE, K. Novel regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ production by IFN-gamma in human macrophages. **J. Immunol.**, v. 161, n. 5, p. 2441-2448, 1998.
- BERGER, W.; DE CHANDT, M. T.; CAIRNS, C. B. Zileuton: clinical implications of 5-Lipoxygenase inhibition in severe airway disease. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 61, n. 7, p. 663-676, 2007.
- BOIE, Y.; SAWYER, N.; SLIPETZ, D. M.; METTERS, K. M.; ABRAMOVITZ, M. Molecular cloning and characterization of the human prostanoid DP receptor. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 32, p. 18910-18916, 1995.
- BOMBARDIER, C.; MENCHIONS, B. J. Costing: in search of a question. **Rheumatology**, v. 8, n. 6, p. 873-877, 1981.
- BOS, C. L.; RICHEL, D. J.; RITSEMA, T.; PEPPELENBOSCH, M. P.; VERSTEEG, H. H. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v. 36, n. 7, p. 1187-1205, 2004. Review.
- BOTTING, R.; AYOB, S. S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. **Prostagl. Leuk. Essential Fatty Acids**, v. 72, p. 85-87, 2005.
- BOTTING, R. M. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. **J. Physiol. Pharmacol.**, v. 53, n. 57, p. 113-124, 2006.
- BOZZA, P. T.; PAYNE, J. L.; MORHAM, S. G.; LANGENBACH, R.; SMITHIES, O.; WELLER, P. F. Leukocyte lipid body formation and eicosanoid generation: cyclooxygenase-

independent inhibition by aspirin. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 93, n. 20, p. 11091-11096, 1996.

BRAGA, M. D.; MARTINS, A. M.; AMORA, D. N.; DE MENESES, D. B.; TOYAMA, M. H.; TOYAMA, D. O.; MARANGONI, S.; BARBOSA, P. S.; DE SOUSA ALVES, R.; FONTELES, M. C. Purification and biological effects of C-type lectin isolated from *Bothrops insularis* venom. **Toxicon**, v. 47, n. 8, p. 859-867, 2006.

BRAGA, M. D.; MARTINS, A. M.; AMORA, D. N.; DE MENESES, D. B.; TOYAMA, M. H.; TOYAMA, D. O.; MARANGONI, S.; ALVES, C. D.; BARBOSA, P. S.; DE SOUSA ALVES, R.; FONTELES, M. C.; MONTEIRO, H. S. Purification and biological effects of L-amino acid oxidase isolated from *Bothrops insularis* venom. **Toxicon**, v. 51, n. 2, p. 199-207, 2008.

BRAWN, K.; FRIDIVICH, I. Superoxide radical and superoxide dismutases: threat and defense. **Acta Physiol. Scand. Suppl.**, v. 492, p. 9-18, 1980.

BREDER, C. D.; DEWITT, D.; KRAIG, R. P. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. **J. Comp. Neurol.**, v. 355, n. 2, p. 296-315, 1995.

BÚRIGO, A. C.; CALIXTO, J. B.; MEDEIROS, Y. S. Pharmacological profile of rat pleurisy induced by *Bothrops jararaca* venom. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 48, n. 1, p. 106-111, 1996.

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

CAMPBELL, P. B.; TOLSON, T. A. Modulation of human monocyte leukotactic responsiveness by thromboxane A₂ and 12-hydroxyheptadecatrienoic acid (12-HHT). **J. Leukoc. Biol.**, v. 43, n. 2, p. 117-124. 1988.

CAO, C.; MATSUMURA, K.; YAMAGATA, K.; WATANABE, Y. Induction by lipopolysaccharide of cyclooxygenase-2 mRNA in rat brain; its possible role in the febrile response. **Brain Res.**, v. 697, n. 1-2, p. 187-196. 1995.

CAO, C.; MATSUMURA, K.; YAMAGATA, K.; WATANABE, Y. Cyclooxygenase-2 is induced in brain blood vessels during fever evoked by peripheral or central administration of tumor necrosis factor. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 56, n. 1-2, p. 45-56, 1998.

CARNEIRO, A. S.; RIBEIRO, O. G.; DE FRANCO, M.; CABRERA, W. H.; VORRARO, F.; SIQUEIRA, M.; IBAÑEZ, O. M.; STAROBINAS, N. Local inflammatory reaction induced by *Bothrops jararaca* venom differs in mice selected for acute inflammatory response. **Toxicon**, v. 40, n. 11, p. 1571-1579, 2002.

CAROLLO, M.; HOGABOAM, C. M.; KUNKEL, S. L.; DELANEY, S.; CHRISTIE, M. I.; PERRETTI, M. Analysis of the temporal expression of chemokines and chemokine receptors during experimental granulomatous inflammation: role and expression of MIP-1 α and MCP-1. **Br. J. Pharmacol.**, v. 134, n. 6, p. 1166-1179, 2001.

CARTER, G. W.; YOUNG, P. R.; ALBERT, D. H.; BOUSKA, J.; DYER, R.; BELL, R. L.; SUMMERS, J. B.; BROOKS, D. W. 5-lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 256, n. 3, p. 929-937, 1991.

CAUGHEY, G. E.; POULIOT, M.; CLELAND, L. G.; JAMES, M. J. Regulation of tumor necrosis factor-alpha and IL-1 beta synthesis by thromboxane A₂ in nonadherent human monocytes. **J. Immunol.**, v. 158, n. 1, p. 351-358, 1997.

CEUPPENS J. L.; VERTESEN, S.; DECKMYN, H.; VERMYLEN, J. Effects of thromboxane A₂ on lymphocyte proliferation. **Cell Immunol.**, v. 90, n. 2, p. 458-463, 1985.

CHACUR, M.; PICOLO, G.; GUTIÉRREZ, J. M.; TEIXEIRA, C. F. P.; CURY, Y. Pharmacological modulation of hyperalgesia induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. **Toxicon**, v. 39, n. 8, p. 1173-1181, 2001.

CHAVES, F.; BARBOSA, M.; GUTIERREZ, J. M. Pharmacological study of edema induced by venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo) in mice. **Toxicon**, v. 33, n. 1, p. 31-39, 1995.

CHEPENIK, K. P.; DIAZ, A.; JIMENEZ, S. A. Epidermal growth factor coordinately regulates the expression of prostaglandin G/H synthase and cytosolic phospholipase A₂ genes in embryonic mouse cells. **J. Biol. Chem.**, v. 269, n. 34, p. 21786-21792, 1994.

CHIANG, N.; BERMUDEZ, E. A.; RIDKER, P. M.; HURWITZ, S.; SERHAN, C. N. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A₄ and inhibits thromboxane in a randomized human trial. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 101, p. 15178-15183, 2004.

CHIPPAUX, J. P.; WILLIAMS, V.; WHITE, J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. **Toxicon**, v. 29, n. 11, p. 1279-1303, 1991.

CIDADE, D. A.; SIMÃO, T. A.; DÁVILA, A. M.; WAGNER, G.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO I.L.; HO, P.L.; BON, C.; ZINGALI, R. B.; ALBANO, R. M. *Bothrops jararaca* venom gland transcriptome: analysis of the gene expression pattern. **Toxicon**, v. 48, n. 4, p. 437-461, 2006.

CINTRA, A. C.; VIEIRA, C. A.; GIGLIO, J. R. Primary structure and biological activity of bradykinin potentiating peptides from *Bothrops insularis* snake venom. **J. Protein Chem.**, v. 9, n. 2, p. 221-227, 1990.

CLAUDINO, R. F.; KASSUYA, C. A.; FERREIRA, J.; CALIXTO, J. B. Pharmacological and molecular characterization of the mechanisms involved in prostaglandin E₂-induced mouse paw edema. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 318, n. 2, p. 611-618, 2006.

COGO, J. C. **Estudo dos efeitos da peçonha de *Bothrops insularis* (jararaca-ilhoa) sobre o músculo de pintainho.** 69 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, 1991.

COGO, J. C.; PRADO-FRANCESCHI, J.; CRUZ-HOFLING, M. A.; CORRADO, A. P.; RODRIGUES SIMIONI, L. Effects of *Bothrops insularis* venom on the mouse and chick nerve-muscle preparation. **Toxicon**, v. 31, n. 10, p. 1237-1247, 1993.

COGO, J. C.; PRADO-FRANCESCHI, J.; GIGLIO, J. R.; CORRADO, A. P.; CRUZ-HOFLING, M. A.; DONATO, J. L.; LEITE, G. B.; RODRIGUES-SIMIONI, L. An unusual presynaptic action of *Bothrops insularis* snake venom mediated by phospholipase A₂ fraction. **Toxicon**, v. 36, n. 10, p. 1323-1332, 1998.

COGO, J. C.; LILLA, S.; SOUZA, G. H.; HYSLOP, S.; DE NUCCI, G. Purification, sequencing and structural analysis of two acidic phospholipases A₂ from the venom of *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa). **Biochimie**, v. 88, n. 12, p. 1947-1959, 2006.

COLLINS, T. Inflamação Aguda e Crônica. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. (Ed.). **Patologia Estrutural e Funcional**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 44-78.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Acute and Chronic Inflammation: In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. (Ed.). **Pathologic Basis of Disease**. 6^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company Edition, 1999. p. 50-88.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. Inflammation and repair. In: SCHOEN, F. J. (Ed.). **Pathologic Basis of Disease**. Philadelphia: Saunders Company, 1994. p. 51-92.

CRIVELLATO, E.; BELTRAMI, C. A.; MALLARDI, F.; RIBATTI, D. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? **Histol. Histopathol.**, v. 19, n. 1, p. 259-270, 2004.

CRIVELLATO, E.; FINATO, N.; RIBATTI, D.; BELTRAMI, C. A. Do mast cells affect villous architecture? Facts and conjectures. **Histol. Histopathol.**, v. 20, n. 4, p. 1285-1293, 2005.

CROFFORD, L. J. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. **J. Rheumatol. Suppl.**, v. 49, p. 15-19, 1997.

CURY, Y.; TEIXEIRA, C. F. P.; SUDO, L. S. Edematogenic responses induced by *Bothrops jararaca* venom in rats: role of lymphocytes. **Toxicon**, v. 32, n. 11, p. 1425-1431, 1994.

DARIUS, H.; MICHAEL-HEPP, J.; THIERAUCH, K. H.; FISCH, A. Inhibition of human platelets and polymorphonuclear neutrophils by the potent and metabolically stable prostaglandin D₂ analog ZK 118.182. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 258, n. 3, p. 207-213, 1994.

DAVIDSON, J.; KERR, A.; GUY, K.; ROTONDO, D. Prostaglandin and fatty acid modulation of *Escherichia coli* O157 phagocytosis by human monocytic cells. **Immunology**, v. 94, n. 2, p. 228-234, 1998.

DEWITT, D. L. Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1083, n. 2, p. 121-134, 1991.

DIAZ, A.; CHEPENIK, K. P.; KORN, J. H.; REGINATO, A. M.; JIMENEZ, S. A. Differential regulation of cyclooxygenases 1 and 2 by interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta 1 in human lung fibroblasts. **Exp. Cell Res.**, v. 241, n. 1, p. 222-229, 1998.

DUBOIS, R. N.; ABRAMSON, S. B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R. A.; SIMON, L. S.; VAN DE PUTTE, L. B.; LIPSKY, P. E. Cyclooxygenase in biology and disease. **FASEB J.**, v. 12, p. 1063-1073, 1998. Review.

DUMITRASCU, D. Mast cells as potent inflammatory cells. **Rom. J. Intern. Med.**, v. 34, n. 3-4, p. 159-172, 1996. Review.

ELLIS, E. F.; WEI, E. P.; KONTOS, H. A. Vasodilation of cat cerebral arterioles by prostaglandins D₂, E₂, G₂, and I₂. **Am. J. Physiol.**, v. 237, n. 3, p. H381-385, 1979.

ENNIS, M.; BARROW, S. E.; BLAIR, I. A. Prostaglandin and histamine release from stimulated rat peritoneal mast cells. **Agents Actions**, v. 14, n. 3-4, p. 397-400, 1984.

EVANS, J. F. The cysteinyl leukotriene receptors. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids**, v. 69, n. 2-3, p. 117-122, 2003.

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

FARSKY, S. H.; WALBER J.; COSTA-CRUZ, M.; CURY, Y.; TEIXEIRA, C. F. P. – Leukocyte response induced by *Bothrops jararaca* venom: *in vivo* and *in vitro* studies. **Toxicon**, v. 35, n. 2, p. 185-193, 1997.

FERREIRA, S. H.; NQ, K. K.; VANE, J. R. The continuous bioassay of the release and disappearance of histamine in the circulation. **Br. J. Pharm.**, v. 49, n. 3, p. 543-553, 1973.

FITZGERALD, G. A.; LOLL, P. COX in a crystal ball: current status and future promise of prostaglandin research. **J. Clin. Invest.**, v. 107, n. 11, p. 1335-1337, 2001.

FITZPATRICK, F. A.; SOBERMAN, R. Regulated formation of eicosanoids. **J. Clin. Invest.**, v. 107, n. 11, p. 1347-1351, 2001.

FLORES, C. A.; ZAPPELLINI, A.; PRADO-FRANCESCHI, J. Lipoxygenase-derived mediators may be involved in *in vivo* neutrophil migration induced by *Bothrops erythromelas* and *Bothrops alternatus* venom. **Toxicon**, v. 31, n. 12, p. 1551-1559, 1993.

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

FORD-HUTCHINSON, A. W. Leukotriene B₄ and neutrophil function: a review. **J. R. Soc. Med.**, v. 74, n. 11, p. 831-833, 1981. Review.

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

FORD-HUTCHINSON, A. W.; BRAY, M. A.; DOIG, M. V.; SHIPLEY, M. E.; SMITH, M. J. Leukotriene B₄, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. **Nature**, v. 286, n. 5770, p. 264-65, 1980.

FÖRSTER, R.; DAVALOS-MISSLITZ, A. C.; ROT, A. CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance. *Nat. Rev. Immunol.*, v. 8, n. 5, p. 362-371, 2008. Review.

FOURNIER, T.; FADOK, V.; HENDON, P. M. Tumor necrosis factor- α inversely regulates prostaglandin D₂ and prostaglandin E₂ production in murine macrophages. **J. Biol. Chem.**, v. 49, p. 31065-31072, 1997.

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

FUNK, C. D.; FUNK, L. B.; KENNEDY, M. E.; PONG, A. S.; FITZGERALD, G. A. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. **FASEB J.**, v. 5, n. 9, p. 2304-2312, 1991.

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

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

GRAF, B. A.; NAZARENKO, D. A.; BORELLO, M. A.; ROBERTS, L. J.; MORROW, J. D.; PALIS, J.; PHIPPS, R. P. Biophenotypic B/macrophage cells express COX-1 and up-regulate COX-2 expression and prostaglandin E₂ production in response to pro-inflammatory signals. **Eur. J. Immunol.**, v. 29, n. 11, p. 3793-3803, 1999.

GRANGER, D. N.; KUBES, P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. **J. Leukoc. Biol.**, v. 55, n. 5, p. 662-675, 1994.

GRAZZIOTIN, F. G.; MONZEL, M.; ECHEVERRIGARAY, S.; BONATTO, S. L. Phylogeography of the *Bothrops jararaca* complex (Serpentes: Viperidae): past fragmentation and island colonization in the Brazilian Atlantic Forest. **Mol. Ecol.**, v. 15, n. 13 p. 3969-3982, 2006.

GRISHAM, M. B.; GRANGER, D. N.; LEFER, D. J. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 25, n. 4-5, p. 404-433, 1998.

GUAN, Y.; CHANG, M.; CHO, W.; ZHANG, Y.; REDHA, R.; DAVIS, L.; CHANG, S.; DUBOIS, R. N.; HAO, C. M.; BREYER, M. Cloning, expression, and regulation of rabbit cyclooxygenase-2 in renal medullary interstitial cells. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. F18-26, 1997.

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

GUTIÉRREZ, J. M.; CHAVES, F.; MATA, E.; CERDAS, L. Skeletal muscle regeneration after myonecrosis induced by *Bothrops asper* (terciopelo) venom. **Toxicon**, v. 24, n. 3, p. 223-231, 1986.

HARRIS, R. C.; MCKANNA, J. A.; AKAI, Y.; JACOBSON, H. R.; DUBOIS, R. N.; BREYER, M. D. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. **J. Clin. Invest.**, v. 94, n. 6, p. 2504-2510, 1994.

HARRIS, S. G.; PADILLA, J.; KOUMAS, L.; RAY, D.; PHIPPS, R. P. Prostaglandins as modulators of immunity. **Trends Immunol.**, v. 23, n. 3, p. 144-150, 2002.

HATA, A. N.; BREYER, R. M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. **Pharmacol. Ther.**, v. 103, n. 2, p. 147-166, 2004. Review.

HAYAISHI, O.; URADE, Y. Prostaglandin D₂ in sleep-wake regulation: recent progress and perspectives. **Neuroscientist**, v. 8, n. 1, p. 12-15, 2002.

HENDERSON, R. B.; HOBBS, J. A.; MATHIES, M.; HOGG, N. Rapid recruitment of inflammatory monocytes is independent of neutrophil migration. **Blood**, v. 102, n. 1, p. 328-335, 2003.

HERSCHMAN, H. R. Prostaglandin synthase 2. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1299, p. 125-140, 1996. Review.

HIRAI, H.; TANAKA, K.; YOSHIE, O.; OGAWA, K.; KENMOTSU, K.; TAKAMORI, Y.; ICHIMASA, M.; SUGAMURA, K.; NAKAMURA, M.; TAKANO, S.; NAGATA, K. Prostaglandin D₂ selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. **J. Exp. Med.**, v. 193, n. 2, p. 255-261, 2001.

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

HUMES, J. L.; BONNEY, R. J.; PELUS, L.; DAHLGREN, M. E.; SADOWSKI, S. J.; KUEHL, F. A.; DAVIES, P. Macrophages synthesis and release prostaglandins in response to inflammatory stimuli. **Nature**, v. 269, n. 5624, p. 149-151, 1977.

IKAI, K.; OGOROCHI, T.; NARUMIYA, S. Prostaglandin D₂ and prostaglandin D synthetase in mast cell deficient mice. **Prostaglandins**, v. 27, n. 6, p. 877-885, 1984.

ISHIZUKA, T.; SUZUKI, K.; KAWAKAMI, M.; KAWAGUCHI, Y.; HIDAKA, T.; MATSUKI, Y.; NAKAMURA, H. DP-1904, a specific inhibitor of thromboxane A₂ synthesizing enzyme, suppresses ICAM-1 expression by stimulated vascular endothelial cells. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 262, p. 113-123, 1994.

ISHIZUKA, T.; SUZUKI, K.; KAWAKAMI, M.; HIDAKA, T.; MATSUKI, Y.; NAKAMURA, H. Thromboxane A₂ receptor blockade suppresses intercellular adhesion molecule-1 expression by stimulated vascular endothelial cells. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 312, n. 3, p. 367-377, 1996.

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

ISHIZUKA, T.; SAWADA, S.; SUGAMA, K.; KURITA, A. Thromboxane A₂ (TXA₂) receptor blockade suppresses monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) expression by stimulated vascular endothelial cells. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 120, n. 1, p. 71-78, 2000.

ITO, S.; NARUMIYA, S.; HAYAISHI, O. Prostaglandin D₂: a biochemical perspective. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 37, n. 4, p. 219-234, 1989. Review.

JACOBS, A.; HWANG, D.; JULIAN, J.; CARSON, D. D. Regulated expression of prostaglandin endoperoxide synthase-2 by uterine stroma. **Endocrinology**, v. 135, n. 5, p. 1807-1815, 1994.

JIANG, C.; TING, A. T.; SEED, B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. **Nature**, v. 391, n. 6662, p. 82-86, 1998.

JUNQUEIRA DE AZEVEDO, I. L.; FARSKY, S.; OLIVEIRA, M. L.; HO, P. L. Molecular cloning and expression of a functional snake venom vascular endothelium growth factor (VEGF) from the *Bothrops insularis* pit viper. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 43, p. 39836-39842, 2001.

KANAOKA, Y.; URADE, Y. Hematopoietic prostaglandin D synthase. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 69, n. 2-3, p. 163-167, 2003.

KARGMAN, S.; CHARLESON, S.; CARTWRIGHT, M.; FRANK, J.; RIENDEAU, D.; MANCINI, J.; EVANS, J.; O'NEILL, G. Characterization of Prostaglandin G/H Synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. **Gastroenterology**, v. 111, n. 2, p. 445-454, 1996.

KATORI, M.; MAJIMA, M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. **Inflamm. Res.**, v. 49, p. 367-392, 2000.

KAY, A. B. Leucocytes in asthma. **Immunol. Invest.**, v. 17, n. 8-9, p. 679-705, 1988. Review.

KELNER, M. J.; UGLIK, S. F. Superoxide dismutase abolishes the platelet-derived growth factor-induced release of prostaglandin E₂ by blocking induction of nitric oxide synthase: role of superoxide. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 322, n. 1, p. 31-38, 1995.

KIM, N.; LUSTER, A. D. Regulation of immune cells by eicosanoid receptors. **Scientific World Journal**, v. 7, p. 1307-1328, 2007.

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

KIYOMIYA, K.; OH-ISHI, S. Involvement of arachidonic acid metabolites in acute inflammation: detection of 6-keto-PGF₁ alpha, thromboxane B₂ and PGD₂ in rat pleurisy induced by phorbol myristate acetate. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 39, n. 2, p. 201-206, 1985.

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

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

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, n. 5259, p. 680-685, 1970.

LAM, B. K.; YANG, C. H.; P. Phospholipase A2 as leucotriene B₄ for human polymorphonuclear leukocytes. In: YOUNG, P. Y. K.; ed. **Phospholipase A2**. New York: Plenum Press, 1990. p. 183-191.

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, S. H.; SOYOOLA, E.; CHANMUGAM, P.; HART, S.; SUN, W.; ZHONG, H.; LIOU, S.; SIMMONS, D.; HWANG, D. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. **J. Biol. Chem.**, v. 267, n. 36, p. 25934- 25938, 1992.

LEWIS, R. A.; HOLGATE, S. T.; ROBERTS, L. J.; OATES, J. A.; AUSTEN, K. F. Preferential generation of prostaglandin D₂ by rat and human mast cells. **Kroc. Found. Ser.**, v. 14, p. 239-254, 1981.

LEWIS, R. A.; AUSTEN, K. F., SOBERMAN, R. J. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, n. 10, p. 645-655, 1990.

LIRA, M. S.; FURTADO, M. F.; MARTINS, L. M.; LOPES-FERREIRA, M.; SANTORO, M. L.; BARBARO, K. C. Enzymatic and immunochemical characterization of Bothrops insularis venom and its neutralization by polyspecific Bothrops antivenom. **Toxicon**, v. 49, n. 7, p. 982-994, 2007.

LOCATI, M.; MURPHY, P. M. Chemokines and chemokine receptors: biology and clinical relevance in inflammation and AIDS. **Annu. Rev. Med.**, v. 50, p. 425-440, 1999.

LOMONTE, B.; TARKOWSKI, A.; BAGGE, U.; HANSON, L. A. - Neutralization of the cytolytic and myotoxic activities of phospholipases A₂ from *Bothrops asper* snake venom by glycosaminoglycans of the heparin/heparan sulfate family. **Biochem. Pharmacol.**, v. 47, n. 9, p. 1509-1518, 1994.

LOMONTE, B.; TARKOWSKI, A.; HANSON, L. A. Host response to *Bothrops asper* snake venom. Analysis of edema formation, inflammatory cells, and cytokine release in a mouse model. **Inflammation**, v. 17, n. 2, p. 93-105, 1993.

LUSTER, A. D. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 7, p. 436-445, 1998. Review.

MARQUES, O. A. V.; MARTINS, M.; SAZIMA, I. A jararaca da Ilha da Queimada Grande. **Ciência Hoje**, v. 31, n. 186, p. 56-59, 2002.

MATSUOKA, T.; HIRATA, M.; TANAKA, H.; TAKAHASHI, Y.; MURATA, T.; KABASHIMA, K.; SUGIMOTO, Y.; KOBAYASHI, T.; USHIKUBI, F.; AZE, Y.; EGUCHI, N.; URADE, Y.; YOSHIDA, N.; KIMURA, K.; MIZOGUCHI, A.; HONDA, Y.; NAGAI, H.; NARUMIYA, S. Prostaglandin D₂ as a mediator of allergic asthma. **Science**, v. 287, n. 5460, p. 2013-2017, 2000.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-435, 2008.

MINAMI, M.; SHIMIZU, K.; OKAMOTO, Y.; FOLCO, E.; ILASACA, M. L.; FEINBERG, M. W.; AIKAWA, M.; LIBBY, P. Prostaglandin E Receptor Type 4-associated Protein Interacts Directly with NF- κ B1 and Attenuates Macrophage Activation. **J. Biol. Chem.**, v. 283, n. 15, p. 9692-9703, 2008.

MIYAHARA, S.; MIYAHARA, N.; TAKEDA, K.; JOETHAM, A.; GELFAND, E. W. Physiologic assessment of allergic rhinitis in mice: role of the high-affinity IgE receptor (FcepsilonRI). **Allergy Clin. Immunol.**, v. 116, n. 5, p. 1020-1027, 2005.

MIZOGUCHI, A.; EGUCHI, N.; KIMURA, K.; KIYOHARA, Y.; QU, W. M.; HUANG, Z. L.; MOCHIZUKI, T.; LAZARUS, M.; KOBAYASHI, T.; KANEKO, T.; NARUMIYA, S.; URADE, Y.; HAYAISHI, O. Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 98, n. 20, p. 11674-11679, 2001.

MODESTO, J. C.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, I. L.; NEVES-FERREIRA, A. G.; FRITZEN, M.; OLIVO, M. L.; HO, P. L.; PERALES, J.; CHUDZINSCKI-TAVASSI, A. M. Insularinase A, a prothrombin activator from *Bothrops insularis* venom, is a metalloprotease derived from a gene encoding protease and disintegrin domains. **Biol. Chem.**, v. 386, n. 6, p. 589-600, 2005.

MONCADA, S.; GRYGLEWSKI, R.; BUNTING, S.; VANE, J. R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. **Nature**, v. 263, n. 5579, p. 663-665, 1976.

MOREIRA, V.; ZAMUNER, S. R.; WALLACE, J. L.; TEIXEIRA, C. F. *Bothrops jararaca* and *Crotalus durissus terrificus* venoms elicit distinct responses regarding to production of prostaglandins E₂ and D₂, and expression of cyclooxygenases. **Toxicon**, v. 49, n. 5, p. 615-624, 2007.

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

MORITA, I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. **Prostaglandin others Lipid Mediators**, v. 68-69, p. 165-175, 2002.

MORITA, I.; SCHINDLER, M.; REIGER, M. K.; OTTO, J. C.; HORI, T.; DeWITT, D. L.; SMITH, W. L. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. **J. Biol. Chem.**, v. 270, p. 10902-10908, 1995.

MORRIS, J. K.; RICHARDS, J. S. Luteinizing hormone induces prostaglandin endoperoxide synthase-2 and luteinization *in vitro* by A-kinase and C-kinase pathways. **Endocrinology**, v. 136, n. 4, p. 1549-1558, 1995.

MORTIER, A.; VAN DAMME, J.; PROOST, P. Regulation of chemokine activity by posttranslational modification. **Pharmacol. Ther.**, v. 120, n. 2, p. 197-217, 2008.

MOURA DA SILVA, A. M.; DESMOND, H.; LAING, G.; THEAKSTON, R. D. Isolation and comparison of myotoxins isolated from venoms of different species of *Bothrops* snakes. **Toxicon**, v. 29, n. 6, p. 713-723, 1991.

NAKAYAMA, T.; MUTSUGA, N.; YAO, L.; TOSATO, G. Prostaglandin E₂ promotes degranulation-independent release of MCP-1 from mast cells. **J. Leukoc. Biol.**, v. 79, n. 1, p. 95-104, 2006.

NATARAJ, C.; THOMAS, D. W.; TILLEY, S. L.; NGUYEN, M. T.; MANNON, R.; KOLLER, B. H.; COFFMAN, T. M. Receptors for prostaglandin E(2) that regulate cellular immune responses in the mouse. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 8, p. 1229-1235, 2001.

NOGUCHI, K.; MAEDA, M.; RUWANPURA, S. M.; ISHIKAWA, I. Prostaglandin E₂ (PGE₂) downregulates interleukin (IL)-1 α -induced IL-6 production via EP2/EP4 subtypes of PGE₂ receptors in human periodontal ligament cells. **Oral Dis.**, v. 11, n. 3, p. 157-162, 2005.

O'NEILL, G. P.; FORD-HUTCHINSON, A. W. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. **FEBS Lett.**, v. 330, p. 156-160, 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, n. 3, p. 782-788, 2002.

OLIVEIRA-CARVALHO, A. L.; GUIMARÃES, P. R.; ABREU, P. A.; DUTRA, D. L.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, I. L.; RODRIGUES, C. R.; HO, P. L.; CASTRO, H. C.; ZINGALI, R. B. Identification and characterization of a new member of snake venom thrombin inhibitors from *Bothrops insularis* using a proteomic approach. **Toxicon**, v. 51, n. 15, p. 659-671, 2008.

OLIVO, R. A.; TEIXEIRA, C. F. P.; WALLACE, J. L.; GUTIERREZ, J. M.; ZAMUNER, S. R. Role of cyclooxygenases in oedema-forming activity of bothropic venoms. **Toxicon**, v. 49, p. 670-677, 2007.

OTTO, J. C.; DEWITT, D. L.; SMITH, W. L. N-glycosylation of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2 and their orientations in the endoplasmic reticulum. **J. Biol. Chem.**, v. 268, n. 24, p. 18234-18242, 1993.

OTTO, J. C.; SMITH, W. L. Prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2. **Cell Signal.**, v. 12, p. 139-156, 1994. Review.

PAINE, S. W.; PARKER, A. J.; GARDINER, P.; WEBBORN, P. J.; RILEY, R. J. Prediction of the pharmacokinetics of atorvastatin, cerivastatin, and indomethacin using kinetic models applied to isolated rat hepatocytes. **Drug Metab. Dispos.**, v. 36, n. 7, p. 1365-1374, 2008.

PALMER, B. F.; HENRICH, W. L. Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Semin. Nephrol.**, v. 15, n. 3, p. 214-227, 1995.

PANZER, U.; UGUCCIONI, M. Prostaglandin E₂ modulates the functional responsiveness of human monocytes to chemokines. **Eur. J. Immunol.**, v. 34, n. 12, p. 3682-3689, 2004.

PENGLIS, P. S.; CLELAND, L. G.; DEMASI, M.; CAUGHEY, G. E.; JAMES, M. J. Differential regulation of prostaglandin E₂ and thromboxane A₂ production in human monocytes: implications for the use of cyclooxygenase inhibitors. **J. Immunol.**, v. 165, n. 3, p. 1605-1611, 2000.

PETRI, B.; PHILLIPSON, M.; KUBES, P. The physiology of leukocyte recruitment: an *in vivo* perspective. **J. Immunol.**, v. 180, n. 10, p. 6439-6446, 2008.

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.

POULIOT, M.; GILBERT, C.; BERGEAT, P.; POUBELLE, P. E.; BOURGOIN, S.; CREMION, C.; MACLOUF, J.; McCOLL, S. R.; NACCACHE, P. H. Expression and activity of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in agonist-activated human neutrophils. **FASEB J.**, v. 12, n. 12, p. 1109-1123, 1998.

PRADELLES, P.; GRASSI, J.; MACLOUF, J. Enzyme immunoassays of eicosanoids using acetylcholine esterase as label: an alternative to radioimmunoassay. **Anal. Chem.**, v. 57, n. 7, p. 1170-1173, 1985.

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

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

REID, G. K.; KARGMAN, S.; VICKERS, P. J.; MANCINI, J. A.; LÉVEILLÉ, C.; ETHIER, D.; MILLER, D. K.; GILLARD, J. W.; DIXON, R. A.; EVANS, J. F. Correlation between expression of 5-lipoxygenase-activating protein, 5-lipoxygenase, and cellular leukotriene synthesis. **J. Biol. Chem.**, v. 265, n. 32, p. 19818-19823, 1990.

RIBEIRO, R. A.; SOUZA-FILHO, M. V.; SOUZA, M. H.; OLIVEIRA, S. H.; COSTA, C. H.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, H. S. Role of resident mast cells and macrophages in the neutrophil migration induced by LTB₄, fMLP and C5a des arg. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 112, n. 1, p. 27-35, 1997.

ROCCA, B.; FITZGERALD, G. A. Cyclooxygenases and prostaglandins: shaping up the immune response. **Int. Immunopharmacol.**, v. 2, n. 5, p. 603-630, 2002.

ROCHA E SILVA, M.; GARCIA-LEME, J. **Chemical mediators of the acute inflammatory reaction.** Oxford: Pergamon Press, 1972. p. 1-47.

RODRIGUES-SIMIONI, L., ZAMUNÉR, S. R.; COGO, J. C.; BORJA-OLIVEIRA, C. R.; PRADO-FRANCESCHI, J., DA CRUZ-HÖFLING, M. A.; CORRADO, A. P. Pharmacological evidence for a presynaptic action of venoms from *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa) and *Bothrops neuwiedi* (jararaca pintada). **Toxicon**, v. 43, n. 6, p. 633-638, 2004.

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

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

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

ROUZER, C. A.; MARNETT, L. J. Structural and functional differences between cyclooxygenases: fatty acid oxygenases with a critical role in cell signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 338, n. 1, p. 34-44, 2005. Review.

ROYER, J. F.; SCHRATL, P.; CARRILLO, J. J.; JUPP, R.; BARKER, J.; WEYMAN-JONES, C.; BERI, R.; SARGENT, C.; SCHMIDT, J. A.; LANG-LOIDOLT, D.; HEINEMANN, A. A novel antagonist of prostaglandin D₂ blocks the locomotion of eosinophils and basophils. **Eur. J.Clin. Invest.**, v. 38, n. 9, p. 663-671, 2008.

SAMPAIO, S. C.; ALBA-LOUREIRO, T. C.; BRIGATTE, P.; LANDGRAF, R. G.; DOS SANTOS, E. C.; CURI, R.; CURY, Y. Lipoxygenase-derived eicosanoids are involved in the inhibitory effect of *Crotalus durissus terrificus* venom or crotoxin on rat macrophage phagocytosis. **Toxicon**, v. 47, n. 3, p. 313-321, 2006.

SAMUELSSON, B.; DAHLÉN, S. E. ; LINDGREN, J. A.; ROUZER, C. A.; SERHAN, C. N. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. **Science**, v. 4819, n. 237, p. 1171-1176, 1987.

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

SAVILL, J. S.; WYLLIE, A. H.; HENSON, J. E.; WALPORT, M. J.; HENSON, P. M.; HASLETT, C. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. **J. Clin. Invest.**, v. 83, n. 3, p. 865-875, 1989.

SCHAFER, A. I. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 35, n. 3, p. 209-219, 1995.

SCHULIGOI, R.; SEDEJ, M.; WALDHOER, M.; VUKOJA, A.; STURM, E. M.; LIPPE I. T.; PESKAR, B. A.; HEINEMANN, A. Prostaglandin H₂ induces the migration of human eosinophils through the chemoattractant receptor homologous molecule of Th2 cells, CRTH2. **J. Leukoc. Biol.**, 2008, In Press.

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, n.4, p. 535-541, 1999.

SCOTT, M. J; CHEADLE, W. G; HOTH, J. J; PEYTON, J. C; SUBBARAO, K; SHAO, W. H; HARIBABU, B. Leukotriene B4 receptor (BLT-1) modulates neutrophil influx into the peritoneum but not the lung and liver during surgically induced bacterial peritonitis in mice. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, v. 11, p. 936-941, 2004.

SELISTRE , H. S.; QUEIROZ, L. S.; DE SOUSA, G. E. P.; GIGLIO, J. R. Isolation and characterization of hemorrhagic, myonecrotic and edema-inducing toxins from *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa) snake venom. **Toxicon**, v. 28, n. 3, p. 261-273, 1990.

SELISTRE, H. S.; GIGLIO, J. R. Isolation and characterization of a thrombin-like enzyme from the venom of snake *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa). **Toxicon**, v. 25, n. 11, p. 1135-1144, 1987.

SEO, S. M.; MCINTIRE, L.V.; SMITH, C. W. Effects of IL-8, Gro-alpha, and LTB(4) on the adhesive kinetics of LFA-1 and Mac-1 on human neutrophils. **Am. J. Physiol. Cell Physiol.**, v. 281, n. 5, p. c1568-1578, 2001.

SERHAN, C. N.; LEVY, B. Success of prostaglandin E₂ in structure-function is a challenge for structure-based therapeutics. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 100, n. 15, p. 8609-8611, 2003.

SERHAN, C. N.; ARITA, M.; HONG, S.; GOTLINGER, K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. **Lipids**, v. 39, n. 11, p. 1125-1132, 2004. Review.

SERHAN, C. N.; SAVILL, J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. **Nat. Immunol.**, v. 6, n. 12, p. 1191-1197, 2005.

SERHAN, C. N.; GOTLINGER, K.; HONG, S.; LU, Y; SIEGELMAN, J.; BAER, T.; YANG, R.; COLGAN, S. P.; PETASIS, N. A. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. **J. Immunol.**, v. 176, n. 3, p. 1848. Published erratum appears in *J. Immunol.*, v. 176, n. 6, p. 3843, 2006.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.**, v. 18, n. 3, p. 385-405, 2004.

SHI, S.; KLOTZ, U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 64, n. 3, p. 233-252, 2008. Review.

SHIMIZU, T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 49, p. 123-150, 2009.

SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. **Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 56, p. 387-437, 2004. Review.

SIMON, L. S. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 8, n. 3, p. 169-175, 1996. Review.

SIROIS, J.; RICHARDS, J. S. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. **J. Biol. Chem.**, v. 267, n. 9, p. 6382-6388, 1992.

SMITH, M. J.; FORD-HUTCHINSON, A. W.; BRAY, M. A. Leukotriene B: a potential mediator of inflammation. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 32, n. 7, p. 517-518, 1980.

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

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

SPAGNUOLO, P. J.; ELLNER, J. J.; HASSID, A.; DUNN, M. J. Mediation of augmented monocyte adhesiveness by thromboxane. **Inflammation**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 1988.

SPAGNUOLO, P. J.; ELLNER, J. J.; HASSID, A.; DUNN, M. J. Thromboxane A₂ mediates augmented polymorphonuclear leukocyte adhesiveness. **J. Clin. Invest.**, v. 66, p. 406-414, 1980.

STEADMAN, R.; PETERSEN, M. M.; WILLIAMS, J. D. CD11b/CD18-dependent stimulation of leukotriene B₄ synthesis by human neutrophils (PMN) is synergistically enhanced by tumour necrosis factor alpha and low dose diacylglycerol. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v. 28, n. 7, p. 771-776, 1996.

SUGIMOTO Y. Physiological functions of prostanoid receptors and their subtypes. **Nippon Yakurigaku Zasshi**, v. 115, n. 3, p. 131-41, 2000.

SVENSSON, C. I.; ZATTONI, M.; SERHAN, C. N. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin inhibit inflammatory pain processing. **J. Exp. Med.**, v. 204, n. 2, p. 245-252, 2007.

TAGER, A. M. E.; LUSTER, A. D. BLT1 and BLT2: the leukotriene B(4) receptors. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 69, n. 2-3, p. 123-34, 2003.

TAJIMA, T.; MURATA, T.; ARITAKE, K.; URADE, Y.; HIRAI, H., NAKAMURA, M., OZAKI, H.; HORI, M. Lipopolysaccharide induces macrophage migration via prostaglandin D (2) and prostaglandin E(2). **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 326, n. 2, p. 493-501, 2008.

TAKAYAMA, K.; GARCÍA-CARDENA, G.; SUKHOVA, G. K.; COMANDER, J.; GIMBRONE, M. A. JR.; LIBBY, P. Prostaglandin E₂ suppresses chemokine production in human macrophages through the EP4 receptor. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 46, p. 44147-44154, 2002.

TAKESHITA, K.; BACON, K.B.; GANTNER, F. Critical role of L-selectin and histamine H₄ receptor in zymosan-induced neutrophil recruitment from the bone marrow: comparison with carrageenan. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 310, n. 1, p. 272-280, 2004.

TEIXEIRA, C. F.; CURY, Y.; OGAS, S.; JANCAR, S. Hyperalgesia induced by *Bothrops jararaca* venom in rats: role of eicosanoids and platelet activating factor (PAF). **Toxicon**, v. 32, n. 4, p. 419-426, 1994.

TEIXEIRA, C. F.; ZAMUNER, S. R.; ZULIANI, J. P.; FERNANDES, C. M.; CRUZ-HOFLING, M. A.; FERNANDES, I.; CHAVES, F.; GUTIERREZ, J. M. Neutrophils do not contribute to local tissue damage, but play a key role in skeletal muscle regeneration, in mice injected with *Bothrops asper* snake venom. **Muscle Nerve**, v. 28, n. 4, p. 449-459, 2003.

TEIXEIRA, C. F. P.; CHAVES, F.; ZAMUNER, R. S.; FERNANDES, C. M.; ZULIANI, J. P.; CRUZ-HOFLING, M. A.; FERNANDES, I.; GUTIÉRREZ, J. M. Effects of neutrophil depletion

in the local pathological alterations and muscle regeneration in mice injected with *Bothrops jararaca* snake venom. **Int. J. Exp. Pathol.**, v. 86, n. 2, p. 107-115, 2005.

TILLEY, S. L.; COFFMAN, T. M.; KOLLER, B. H. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 1, p. 15-23, 2001.

TREBIEN, H. A.; CALIXTO, J. B. Pharmacological evaluation of rat paw oedema induced by *Bothrops jararaca* venom. **Agents Actions**, v. 26, n. 3-4, p. 292-300, 1989.

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

UEDA, N.; YAMASHITA, R.; YAMAMOTO, S.; ISHIMURA, K. Induction of cyclooxygenase-1 in a human megakaryoblastic cell line (CMK) differentiated by phorbol ester. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1344, n. 1, p. 103-110, 1997.

VACHIER, I.; BONNANS, C.; CHAVIS, C.; FARCE, M.; GODARD, P.; BOUSQUET, J.; CHANEZ, P. Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 115, n. 1, p. 55-60, 2005.

VADDI, K. E.; NEWTON, R. C. Regulation of monocyte integrin expression by beta-family chemokines. **J. Immunol.**, v. 153, n.10, p. 4721-4732, 1994.

VALENTE, R. H.; GUIMARÃES, P. R.; JUNQUEIRA, M.; NEVES-FERREIRA, A. G.; SOARES, M. R.; CHAPEAUROUGE, A.; TRUGILHO, M. R.; LEON, I. R.; ROCHA, S. L.; OLIVEIRA-CARVALHO, A. L.; WERMELINGER, L. S.; DUTRA, D. L.; LEÃO, L. I.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, I. L.; HO, P. L.; ZINGALI, R. B.; PERALES, J.; DOMONT, G. B. *Bothrops insularis* venomomics: a proteomic analysis supported by transcriptomic-generated sequence data. **J. Proteomics**, v. 72, n. 2, p. 241-255, 2009.

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

WALLACE, J. L. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Am. J. Med.**, v. 107, p. 11S-16S, 1999.

WARNER, T. D.; GIULIANO, F.; VOJNOVIC, I.; BUKASA, A.; MITCHELL, J. A.; VANE, J. R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 96, n. 13, p. 7563-7568, 1999. Review.

WARNER, T. D.; MITCHELL, J. A. Cyclooxygenase: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. **FASEB J.**, v. 18, p. 790-804, 2004. Review.

WEDMORE, C. V.; WILLIAMS, T. J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. **Nature**, v. 289, n. 5799, p. 646-650, 1981.

WEISSMANN, G. Inflammation: Historical Perspective. In: GALLEN, J. I.; GOLDSTEIN, I. M.; SNYDERMAN, R. (Ed.). **Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates**, New York: Raven Press, 1992. p. 5-10.

WENGER, A. M.; PITCHFORD, S. C.; FURZE, R. C.; RANKIN, S. M. The coordinated action of G-CSF and ELR + CXC chemokines in neutrophil mobilization during acute inflammation. **Blood**, v. 111, n.1, p. 42-49, 2008.

WERINGER, E. J.; PERRY, B. D.; SAWYER, P. S.; GILMAN, S. C.; SHOWELL, H. J. Antagonizing leukotriene B4 receptors delays cardiac allograft rejection in mice. **Transplantation**, v. 67, n.6, p. 808-815, 1999.

WHITTLE, B. J.; MONCADA, S.; VANE, J. R. Some actions of prostacyclin (PGI₂) on the cardiovascular system and the gastric microcirculation. **Acta Biol. Med. Ger.**, v. 37, n. 5-6, p.725-728, 1978.

WILES, M. E.; WELBOURN, R.; GOLDMAN, G.; HECHTMAN, H. B.; SHEPRO, D. Thromboxane-induced neutrophil adhesion to pulmonary microvascular and aortic endothelium is regulated by CD18. **Inflammation**, v. 15, n. 3, p. 181-199, 1991.

WRIGHT, D. H.; NANTEL, F.; METTERS, K. M.; FORD-HUTCHINSON, A. W. A novel biological role for prostaglandin D₂ is suggested by distribution studies of the rat DP prostanoid receptor. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 377, n. 1, p. 101-115, 1999.

WU, K. K. Control of cyclooxygenase-2 transcriptional activation by pro-inflammatory mediators. **Prostaglandins leukot. Essen. Fatty Acids**, v. 72, p. 89-93, 2005. Review.

WU, K. K. Cyclooxygenase-2 induction in congestive heart failure: friend or foe? **Circulation**, v. 98, n. 2, p. 95-96, 1998. Review.

WÜSTER, W.; DUARTE, M. R.; SALOMÃO, M. G. Morphological correlates of incipient arboreality and ornithophagy in island pitvipers, and the phylogenetic position of *Bothrops insularis*. **J. Zool.**, v. 266, p. 1-10, 2005.

XIAO, C. Y.; HARA, A.; YUHKI, K.; FUJINO, T.; MA, H.; OKADA, Y.; TAKAHATA, O.; YAMADA, T.; MURATA, T.; NARUMIYA, S.; USHIKUBI, F. Roles of prostaglandin I(2) and thromboxane A(2) in cardiac ischemia-reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. **Circulation**, v. 104, n. 18, p. 2210-2215, 2001.

YAMAGATA, K.; ANDREASSON, K. I.; KAUFMANN, W. E.; BARNES, C. A.; WORLEY, P. F. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. **Neuron**, v. 11, n. 2, p. 371-386, 1993.

YU, C. L.; HUANG, M. H.; KUNG, Y. Y.; TSAI, Y. Y.; TSAI, S. T.; HUANG, D. F.; SUN, K. H.; HAN, S. H.; YU, H. S. Interleukin-13 increases prostaglandin E₂ (PGE₂) production by normal human polymorphonuclear neutrophils by enhancing cyclooxygenase 2 (COX-2) gene expression. **Inflamm. Res.**, v. 47, n. 4, p. 167-173, 1998.

ZAMBELLI, V.O; SAMPAIO, S. C; SUDO-HAYASHI, L. S; GRECO, K.; BRITTO, L. R.; ALVES, A. S.; ZYCHAR B. C.; GONÇALVES, L. R.; SPADACCI-MORENA, D. D.; OTTON, R.; DELLA-CASA, M. S.; CURI, R.; CURY, Y. Crotoxin alters lymphocyte distribution in rats: Involvement of adhesion molecules and lipoxygenase-derived mediators. **Toxicon**, v. 51, n. 8, p. 1357-1367, 2008.

ZAMUNER, S. R.; GUTIÉRREZ, J. M.; MUSCARÁ, M. N.; TEIXEIRA, S. A.; TEIXEIRA, C. F. P. *Bothrops asper* and *Bothrops jararaca* snake venoms trigger microbicidal functions of peritoneal leukocytes *in vivo*. **Toxicon**, v. 39, n. 10, p. 1505-1513, 2001.

ZAMUNER, S. R.; TEIXEIRA, C. F. Cell adhesion molecules involved in the leukocyte recruitment induced by venom of the snake *Bothrops jararaca*. **Mediators Inflamm.**, v. 11, n. 6, p. 351-357, 2002.

ZAMUNER, S. R.; ZULIANI, J. P.; FERNANDES, C. M.; GUTIÉRREZ, J. M.; TEIXEIRA, C. F. P. Inflammation induced by *Bothrops asper* venom: release of proinflammatory cytokines and eicosanoids, and role of adhesion molecules in leukocyte infiltration. **Toxicon**, v. 46, n. 7, p. 806-813, 2005.

ZHANG, X. W.; LIU, Q.; WANG, Y.; THORLACIUS, H. CXC chemokines, MIP-2 and KC, induce P-selectin-dependent neutrophil rolling and extravascular migration *in vivo*. **Br. J. Pharmacol.**, v. 133, n.3, p. 413-421, 2001.