

**MECANISMOS DE AÇÃO ENVOLVENDO AS TOXINAS PRESENTES NOS VENENOS
DAS *LOXOSCELES*, *PHONEUTRIA NIGRIVENTER* E *LATRODECTUS* (ARANEAE)**

RAISSA COUTINHO DE LUCENA; MÁRCIO BERNARDINO DA SILVA

RESUMO

No Brasil, existem três aracnídeos de importância médica devido à quantidade de acidentes domésticos registrados entre humanos e animais: *Loxosceles*, as aranhas-marrom, *Phoneutria nigriventer*, a armadeira, e *Latrodectus*, as viúvas negra e marrom. O objetivo do presente trabalho é revisar e discutir a atuação das toxinas que esses animais inoculam nas vítimas de acidentes e os eventos envolvidos ao longo do seu mecanismo de ação. Os materiais e métodos foram baseados em uma síntese dos resultados obtidos por diversos autores sobre as toxinas presentes nas glândulas de veneno das aranhas. Os resultados e discussão envolvidos é que as espécies do gênero *Loxosceles*, apesar de ser uma das menores em tamanho corporal, são as mais importantes no Brasil e seu veneno é concentrado na família das fosfolipases-D, conhecidas como dermonecroticas, com sintoma patognomônico. O loxoscelismo também é marcado pelas neurotoxinas Loxolisina A, responsável pela atividade fibronectinolítica e fribrinogenolítica e pela Loxolisina B (responsável pela atividade gelanolítica). Dessa maneira, a ação da toxina responsável pelo loxoscelismo é uma ação sinérgica de várias substâncias que, ao final, vai priorizar a diminuição e degradação do processo de cicatrização da lesão. Em relação à *Phoneutria nigriventer*, verificou-se que existem até três frações peptídicas neurotóxicas e letais. PhTx1 exerce efeito inibitório em canais de Na⁺, gerando o quadro de sintomas do foneutrismo. PhTx2, com as frações Tx2-1, Tx2-5 e Tx2-6 pelos efeitos como sialorréia, lacrimejamento, quadro de convulsões e paralisia espásticas das extremidades corporais a partir da diminuição da inativação dos canais de Na⁺. PhTx3 é notadamente um potente inibidor de canais de Ca²⁺ e sua fração Tx3-4 possui plena capacidade de interromper os canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem. *Latrodectus* possui a α -latrotoxina responsável pela descargas nervosas dos nervos terminais, com bloqueio das transmissões sinápticas nas junções neuromusculares. Os sintomas relacionados à despolarização das membranas são: dor, parestesia dos membros e contraturas locais. Conclui-se que a importância da análise individualizada dos mecanismos de ação das toxinas e das respostas imunológicas envolvidas em acidentes domésticos é necessária para um controle mais direcionado ao quadro sintomatológico desenvolvido.

Palavras-chave: Aranhas; Loxoscelismo; Acidentes domésticos; Humanos; Veterinária

ABSTRACT

In Brazil, there are three arachnids of medical importance due to the number of domestic accidents recorded between humans and animals: *Loxosceles*, the brown spiders, *Phoneutria nigriventer*, the armadeira-spiders, and *Latrodectus*, the black and brown widows. The objective of the present work is to review and discuss the action of the toxins that these animals inoculate in accident victims and the events involved throughout their mechanism of action. The materials and methods were based on a synthesis of the results obtained by several authors on the toxins present in the venom glands of spiders. The results and discussion involved is that the species of the genus *Loxosceles*, despite being one of the smallest in body size, are the most important in Brazil and their venom is concentrated in the family of phospholipases-D, known as dermonecrotic, with pathognomonic symptoms.

Loxoscelism is also marked by the neurotoxins

Loxolysin A, responsible for fibronectinolytic and fibrinogenolytic activity, and by Loxolysin B (responsible for gelatinolytic activity). In this way, the action of the toxin responsible for loxoscelism is a synergistic action of several substances that, in the end, will prioritize the reduction and degradation of the wound healing process. Regarding *Phoneutria nigriventer*, it was found that there are up to three neurotoxic and lethal peptide fractions. PhTx1 exerts an inhibitory effect on Na⁺ channels, generating the symptoms of phoneutrism. PhTx2, with the fractions Tx2-1, Tx2-5 and Tx2-6 due to effects such as drooling, tearing, convulsions and spastic paralysis of the body extremities from the decrease in the inactivation of Na⁺ channels. PhTx3 is notably a potent inhibitor of Ca²⁺ channels and its Tx3-4 fraction is fully capable of disrupting voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *Latrodectus* has the α -latrotoxin responsible for nerve discharges from nerve terminals, blocking synaptic transmissions at neuromuscular junctions. Symptoms related to membrane depolarization are pain, limb paresthesia and local contractures. It is concluded that the importance of individualized analysis of the mechanisms of action of toxins and of the immunological responses involved in domestic accidents is necessary for a more directed control of the developed symptomatological picture.

Key Words: Spiders; Loxoscelism; Domestic accidents; Humans; Veterinary

1 INTRODUÇÃO

Animais pertencentes à classe Arachnida, os aracnídeos englobam 11 ordens. Poucas espécies de aranhas e escorpiões representam um problema de saúde pública. Porém, no Brasil, existem três gêneros de grande preocupação para a saúde humana e veterinária devido ao seu potencial nefrotóxico: *Loxosceles*, *Phoneutria* e *Latrodectus*. Todos os animais precisam desenvolver métodos de defesa e as aranhas usam táticas de predação, principalmente relacionadas com a picada e a inoculação de veneno na vítima. O espectro de ação alcançada irá ser diretamente proporcional à sua capacidade de produzir um conjunto de substâncias químicas variadas. Os artrópodes são reconhecidos pela sua ampla plasticidade em desenvolver uma diversidade imensa química ao seu favor.

Aranhas do gênero *Loxosceles*, família Sicariidae (World Spider Catalog, 2022) são de morfologia diminuta, variando entre 8 a 15 mm de comprimento corporal. Os machos possuem o corpo menor e a fêmea apresenta dimorfia sexual. As glândulas de veneno possuem o epitélio secretor revestido por uma membrana basal e protegido por uma musculatura evidente (FOIL et al., 1979; SANTOS et al., 2000). São aranhas cosmopolitas, extremamente bem adaptadas aos climas do tropical ao temperado e possuem espécies distribuídas de maneira globalizada (DA SILVA et al., 2004).

Phoneutria nigriventer são pertencentes à família Ctenidae e são conhecidas pelo clássico mecanismo de ataque ao erguer as patas dianteiras. É considerada de temperamento

agressivo e, quando ameaçadas, representam um problema devido ao alto grau de notificações de picadas em ambientes urbanos (RICHARDSON et al., 2006). Sua morfologia varia de 3,5 a 5 cm, porém, sua envergadura pode atingir até 17 cm quando combinada com a distribuição de suas oito patas (EICKSTEDT, 1983; LUCAS, 1988). São encontradas do sul do Rio de Janeiro até o Uruguai. Seu veneno apresenta atividade neurotóxica e seu sucesso como predadora pode ser explicado justamente pelas substâncias capazes de serem inoculadas em sua picada (GOMEZ et al., 2002).

O gênero *Latrodectus*, família Theridiidae, apresenta comportamento adaptativo ótimo e consegue ser encontrado amplamente em zonas tropicais e subtropicais. No Brasil, existem três espécies de importância médica: *L. geometricus*, *L. mactans* e *L. curacaviensis*, todas com impacto na saúde pública e com casos relatados pelas Secretarias de Saúde (BRASIL, 2021). A espécie possui dimorfia sexual marcante, com as fêmeas possuindo 16 mm de comprimento e os machos apenas 2-3 mm (SORENSEN, 2000). No Brasil o primeiro caso de acidente envolvendo *Latrodectus* devidamente registrado foi em 1985, na Bahia. Os acidentes são registrados com maior frequência em áreas urbanas (57%) os meses de maior casuísta foram entre dezembro e maio ao longo do ano (JUNIOR & FONSECA, 2007).

O objetivo desse trabalho é reunir o conhecimento sobre os mecanismos da ação das toxinas distribuídas ao longo do veneno e seus mecanismos intrínsecos de desenvolvimento do quadro sintomatológico, representado em parte por uma resposta imunológica no organismo das vítimas. As aranhas *Loxosceles sp.*, *Phoneutria nigriventer* e *Latrodectus sp.*, são comuns dentro do Brasil e possuem um histórico de acidentes domésticos relatados com humanos e dentro do meio veterinário.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática de literatura que possui como objetivo reunir e conduzir uma síntese dos resultados obtidos por diversos autores sobre as toxinas presentes nas glândulas de veneno das aranhas e os mecanismos celulares envolvidos no seu desenvolvimento sintomático. Após a leitura sistemática de diversos artigos e obter material comparado, a prioridade foi descrever os eventos envolvidos e sumariá-los a partir de uma leitura crítica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

- *Loxosceles sp.*

O quadro sintomatológico envolvendo os acidentes com aranhas *Loxosceles* são conhecidos como loxoscelismo. O veneno é produzido pelas glândulas apócrinas localizadas no cefalotórax do animal. A abertura das glândulas ocorre nos agulhões das quelíceras, peças bucais responsáveis pelo aparato inoculador (SANTOS et al., 2000). A química envolvendo o veneno das aranhas *Loxosceles* envolvem uma mistura com predominância proteica de baixo peso molecular. As proteínas majoritárias fazem parte dos efeitos neurotóxicos; constituem as ações dermonecróticas; as metaloproteases e as serino-proteases (DA SILVA et al., 2004; SILVESTRE et al., 2005). Também são encontrados íons dissolvidos, sais mineiras, aminoácidos, aminas e neurotransmissores (ESCOUBAS et al., 2000).

Dentre todas as toxinas envolvendo o veneno da *Loxosceles*, as fosfolipases-D são as que possuem sua atividade biológica mais discutida. Dentro dos venenos loxoscélicos, já foram individualizados diversas formas de fosfolipase-D. Por isso, a família das fosfolipases-D são conhecidas como dermonecróticas (CARDOSO et al., 2003). O processo de dermonecrose, sintoma patognomônico em picadas de *Loxosceles*, ocorre devido à ação esfingomielinásica, desencadeando uma reação em cascata de ativação da agregação plaquetária e posterior hemólise (DA SILVA et al., 2004). Dentre as isoformas atualmente identificadas e caracterizadas, a isoforma LiRecDT1 é a mais abundante na glândula de veneno de *L. intermedia* (DA SILVEIRA et al., 2006).

Além da ação das fosfolipases-D, duas metaloproteases foram identificadas dentro do veneno de aranhas *L. intermedia*. A Loxolisina A é responsável pela atividade fibronectinolítica e fribrinogenolítica e a Loxolisina B é responsável pela atividade gelanolítica. Dessa maneira, a ação sinérgica dessas toxinas podem ser correlacionadas aos problemas hemostáticos como hemorragias, complicações vasculares e plaquetárias, além de representar uma diminuição no processo de cicatrização das lesões causadas pela picada (DA SILVEIRA et al., 2002; ZANETTI, et al., 2002). As serinoproteases identificadas dentro do veneno apresentaram um papel primordial na degradação de substratos específicos como: gelatina e caseína. Em paralelo, foram encontradas hialuronidases que corroboram com o efeito citotóxico do veneno da *Loxosceles*. Ele age com um conjunto de constituintes atuando de maneira sinérgica e conseguindo barrar várias barreiras imunológicas inerentes à manutenção da vida (GEREN et al., 1976).

Entretanto, a maior atividade biológica que ocorre devido às fosfolipases-D é em relação ao metabolismo da bainha de esfingomielina. A patogênese do acidente encontra-se concentrada na capacidade de, após degradação, os metabólitos oriundos da esfingomielina sejam capazes de modular uma cascata de eventos celulares desde a proliferação, diferenciação celular e indução de apoptose celular (TANI & ITO, 2007).

- *Phoneutria nigriventer*

Os compostos biologicamente ativos presentes no veneno da *P. nigriventer* variam entre peptídeos que ligam-se aos receptores espalhados por toda o perímetro da membrana celular e ao longo dos vários canais iônicos ativos (MATAVEL et al., 2009; BORGES et al., 2009). Frações peptídicas de PhTx1 até PhTx3 são neurotóxicas e letais, porém, a PhTx4 só possui toxicidade comprovada para alguns insetos (RICHARDSON et al., 2006).

A neurotoxina PhTx1 exerce efeito inibitório em canais de Na⁺, competindo pelos sítios de ligação dos receptores e possibilitando que a tetrodotoxina exerça efeito sinérgico de inibição dos canais de Na⁺. O resultado são repetidas descargas de potencial de ação e os sinais excitatórios observados (RICHARDSON et al., 2006).

Dentro da PhTx2, as toxinas Tx2-1, Tx2-5 e Tx2-6 são responsáveis pela paralisia espástica e pela morte e a toxina Tx2-5 é considerada a mais letal e tóxica. Após inoculação em camundongos, os sintomas desenvolvidos são excitatórios, com sialorréia, lacrimejamento, quadro de convulsões e paralisia espásticas das extremidades corporais (CORDEIRO et al., 1992). O resultado ocorre devido à PhTx2 diminuir a inativação de canais de Na⁺, induzindo sua liberação contínua de acetilcolina, despolarização das fibras musculares, acionando o sistema nervoso autônomo.

O PhTx3 é notadamente um potente inibidor de canais de Ca²⁺ (LEAO et al., 2000) e é composta por seis neurotoxinas diferentes: Tx3-1, Tx3-2, Tx3-3, Tx3-4, Tx3-5 e Tx3-6, sendo responsáveis pelos mais diversos sintomas neurológicos. Tx3-3 consegue inibir os canais de Ca²⁺ em casos de glutamato dependente de Ca²⁺ desse íon (PRADO et al. 1996) e mostrou-se capaz de inibir diversos influxos de Ca²⁺ neuronais. Tx3-4 possui plena capacidade de interromper os canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem (DOS SANTOS et al., 2002).

O quadro sintomatológico sistêmico inclui um conjunto de sintomas predominantes denominados foneutrismos, como: dor local, acompanhada de edema, eritema, sudorese na

região da picada, caracterizando a reação como leve. O quadro sistêmico pode se desenvolver para vômitos, priapismo, diarreia, bradicardia, hipotensão, arritmia cardíaca, edema pulmonar e choque, sendo a intensidade do acidente classificada como moderada a grave (BUCARETCHI et al, 2000).

- *Latrodectus sp.*

As aranhas do gênero *Latrodectus* são consideradas pouco agressivas, porém, reativas. O controle da quantidade de injeção de veneno na musculatura estriada é controlada pela aranha através da força aplicada pelas glândulas inoculadoras de veneno. A composição é formada por diversas toxinas biologicamente ativas, como a α -latrotoxina responsável pela descargas nervosa dos nervos terminais. Com o passar do tempo, essa neurotoxina promove o bloqueio neurológico das transmissões sinápticas nas junções neuromusculares. A alteração da permeabilidade ao Na^+ e K^+ promove despolarização da membrana e desencadeia os sintomas mais comuns: dor, parestesia dos membros e contraturas locais (CASTRO et al., 2009). Neurotoxinas presentes na *L. geometricus* possuem efeitos muscarínicos, marcados pela hiperatividade parassimpática com fibrilações e contrações musculares, ataxia até completa paresia.

Encontrada dentro dos venenos de aranhas, metaloproteinases aumentam o risco de dermonecroses devido à atividade extensa em quebrar a colagenase através da gelatinase. Em adesão, existe a promoção de um processo de autofagia celular através da degradação induzida de seus componentes intracelulares. Dessa maneira, as células liberam vesículas de lisossomos que, quando entram em contato com outras células, causam mais dano tecidual. Os sintomas intrínsecos à picada das *Latrodectus* incluem dor restrita ao local e irradiada, sintomas sistêmicos variáveis e, em alguns casos, efeitos neurológicos (ORTUÑO et al., 2009).

4 CONCLUSÃO

Considerando a diversidade e abundância presente nos venenos, a análise individualizada deve ser uma ferramenta importante para o entendimento dos quadros sintomatológicos que ocasionam e a complexidade ao qual são formados. Com o estudo dos mecanismos imunológicos envolvidos nas inoculações em mamíferos e das toxinas

individualizadas, pode-se abrir portas para a geração de novos fármacos anti-veneno específicos. Hoje, lidamos com terapêutica sintomática dentro da veterinária e, na medicina humana, soros individualizados anti-veneno não são uma realidade corriqueira na rotina clínica. Dessa forma, a compreensão dos efeitos moleculares e os mecanismos envolvendo os efeitos biológicos dos venenos podem ser utilizados para abrir possibilidades para o desenvolvimento de inibidores sintéticos específicos e com efeito sistêmico focal.

REFERÊNCIAS

- BORGES, M.H.; LIMA, M.E.; STANKIEWICZ, M.; et al. Structural and functional diversity in the venom of spiders of the genus *Phoneutria*. In: LIMA, M.E.; PIMENTA, A.M.C.; MARTIN-EUCLAIRE, M.F.; ZINGALI, R.B.; ROCHAT, H. **Animal toxins: state of the art: perspectives in health and biotechnology**. 1 Ed. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2009, p.291 – 311.
- BUCARETCHI, F.; DEUS REINALDO, C.R.; HYSLOP, S.; MADUREIRA, P.R.; DE CAPITANI, E.M.; VIEIRA, R.J. A clinico-epidemiological study of bites by spiders of the genus *Phoneutria*. **Rev Inst Med Trop**, v.42, n.1, p.17-21, 2000.
- CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; JUNIOR V. H. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003.
- CASTRO, S.; ESPEJO, H.; VÁSQUEZ, G.; ESPINOZA, S.; Síndrome neurotóxico secundário a mordedura de aranha – A propósito de um caso. **Revista Médica Vonzanques**, v.20, p.52-55, 2009.
- CORDEIRO, M. D. N.; DINIZ, C. R.; VALENTIM, A. D. C.; VON-EICKSTEDT, V. R.; GILROY, J.; RICHARDSON, M. The purification and amino acid sequences of four Tx2 neurotoxins from the venom of the Brazilian 'armed' spider *Phoneutria nigriventer*. **FEBS Lett**, v. 310, n.2, p. 153-6, 1992.
- DA SILVA, P.H.; DA SILVEIRA, R.B.; APPEL, M.H.; MANGILI, O.C.; GREMSKI, W.; VEIGA, S.S. Brown spider and loxoscelism. **Toxicon**, v.44, p. 693-709, 2004.
- DA SILVEIRA, R. B.; DOS SANTOS FILHO, J. F.; MANGILI, O. C.; VEIGA, S. S.; GREMSKI, W.; NADER, H. B.; VON DIETRICH, C. P. Identification of proteases in the extract of venom glands from brown spiders. **Toxicon**, v. 40, n. 6, p. 815-22, 2002.
- DA SILVEIRA, R. B.; PIGOZZO, R. B.; CHAIM, O. M.; APPEL, M. H.; DREYFUSS, J. L.; TOMA, L.; MANGILI, O. C.; GREMSKI, W.; DIETRICH, C. P.; NADER, H. B.; VEIGA, S. S. Molecular cloning and functional characterization of two isoforms of dermonecrotic toxin from *Loxosceles intermedia* (brown spider) venom gland. **Biochimie**, v. 88, n. 9, p. 1241-53, 2006.
- DOS SANTOS, R. G.; VAN-RENTERGHEM, C.; MARTIN-MOUTOT, N.; MANSUELLE, P.; CORDEIRO, M. N.; DINIZ, C. R.; MORI, Y.; DE LIMA, M. E.; SEAGAR, M. *Phoneutria nigriventer* omega-phonetoxin IIA blocks the Cav2 family of calcium channels and interacts with omega-conotoxin-binding sites. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 16, p. 13856-13862, 2002.

EICKSTEDT, V.R.D. Estudo sistemático de *Phoneutria nigriventer* (Keyserling, 1891) e *Phoneutria keyserlingi* (Pickard-Cambridge, 1897) (Araneae; Labidognatha; Ctenidae). **Memórias do Instituto Butantan**, n.42/43, p.95-126, 1978.

ESCOUBAS, P.; DIOCHOT, S.; CORZO G. Structure and pharmacology of spider venom neurotoxins, **Biochimie**, v.82, p. 893-907, 2000.

FOIL, L.D.; COONS, L B.; NORMENT, B.R. Infrastructure of the venom gland of the brown recluse spider, *Loxosceles reclusa* Gertsch and Mulaik (Araneae:Loxoscelidae). **Int. J. Insect. Morphol. & Embryol.**, v.8, p.325-334, 1979.

GEREN, C.R.; CHAN, T.K.; HOWELL, D.E.; ODELL, G.V. Isolation and characterization of toxins from brown recluse spider venom (*Loxosceles reclusa*). **Arch. Biochem. Biophys**, v. 174, p. 90–99, 1976.

GOMEZ, M.V.; KALAPOTHAKIS, E.; GUATIMOSIM, C.; PRADO, M.A. *Phoneutria nigriventer* venom: a cocktail of toxins that affect ion channels. **Cell. Mol. Neurobiol.**, v.22, n.5-6, p.579-588, 2002.

LEAO, R. M.; CRUZ, J. S.; DINIZ, C. R.; CORDEIRO, M. N.; BEIRAO, P. S. Inhibition of neuronal high-voltage activated calcium channels by the omega-*phoneutria nigriventer* Tx3-3 peptide toxin. **Neuropharmacology**, v. 39, n. 10, p. 1756-1767, 2000.

LUCAS, S. Spiders in Brazil. **Toxicon**, v.26, n.9, p. 759-72, 1988.

MATAVEL, A.; FLEURY, C.; OLIVEIRA, L. C.; MOLINA, F.; DE LIMA, M. E.; CRUZ, J. S.; CORDEIRO, M. N.; RICHARDSON, M.; RAMOS, C. H.; BEIRAO, P. S. Structure and activity analysis of two spider toxins that alter sodium channel inactivation kinetics. **Biochemistry (Mosc)**, v. 48, n. 14, p. 3078-88, 2009.

ORTUÑO, P.E.; ORTIZ, N.P.; ORTEGA, R.A. Latrodectismo. **Ver Cienc Méd**, v.12, n.1, p.25-28, 2009.

RICHARDSON, M.; PIMENTA, A. M.; BEMQUERER, M. P.; SANTORO, M. M.; BEIRAO, P. S.; LIMA, M. E.; FIGUEIREDO, S. G.; BLOCH, C., JR.; VASCONCELOS, E. A.; CAMPOS, F. A.; GOMES, P. C.; CORDEIRO, M. N. Comparison of the partial proteomes of the venoms of Brazilian spiders of the genus *Phoneutria*. **Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol**, v.142, n.3-4, p.173-187, 2006.

RUPPERT, E.; BARNES, R.D. **Zoologia dos Invertebrados**. 6. ed. São Paulo: Roca Ed., 1996.
SANTOS, V.L.P.; FRANCO, C.R.C.; VIGGIANO, R.L.L.; SILVEIRA, R.B.; CANTÃO, M.P.; MANGILI, O.C.; VEIGA, S.S.; GREMSKI, W. Structural and ultrastructural description of the venom gland of *Loxosceles intermedia* (brown spider). **Toxicon**, v.38, p.265–285, 2000.

SILVA-JUNIOR, I.L.; FONSECA, M.G. Biologia do desenvolvimento de *Latrodectus curacaviensis* Müller, 1776 (Araneae, Theridiidae). **Revista FAFIBE Online**, v. 2, p. 1-2, 2007.

SILVESTRE F.G.; CASTRO C.S.; DE MOURA J.F.; GIUSTA M.S.; de MARIA M.; ÁLVARESC, F.C.F.; LOBATO E.S.S.; ASSIS R.A; GONÇALVES L.A.; GUBERT I.C.; CHÁVEZ-OLORTEGUI, C.; KALAPOTHAKIS E. Characterization of the venom from the brazilian brown spider *Loxosceles similes moenkhaus*, 1898 (araneae, sicariidae). **Toxicon**, v.46, p.927-936, 2005.



SOERENSEN, B. **Acidentes por animais peçonhentos; reconhecimento, clínica e tratamento.** 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

TANI, M.; ITO, M.; IGARASHI, Y. Ceramide/sphingosine/sphingosine-1- phosphat metabolismo n the cell surface and in the extracellular space. **Cell Signal**, v. 19, p. 229-237, 2007.

ZANETTI, V.C.; SILVEIRA, R.,B.S.; DREYFUSS, J.L.; HAOACH, J.; MANGILI, O.C.; VEIGA, S.S.; GREMSKI, W. Hemorrhagic effects of brown spider venom. **Blood Coagulation and Fibrinolysis**, v13, p. 135-148, 2002.