

Edição especial dedicada a Sérgio Henrique Ferreira**1. Toxina isolada do veneno da jararaca potencializa ação da Bradicinina**

A Bradicinina foi descoberta pelo Prof. Dr. Maurício Oscar da Rocha e Silva em 1948, devido a suas propriedades hipotensivas. Ela foi detectada em plasma sanguíneo de animais inoculados com veneno de *Bothrops jararaca*. Durante estudos posteriores, o seu estudante de doutorado, Sérgio H. Ferreira, estudando frações da toxina da mesma serpente, identificou um fator capaz de aumentar de maneira significativa tanto a duração quanto a proporção da vasodilatação que induz o estado hipotensivo em artérias carótidas de cães e gatos anestesiados, além de testar a permeabilidade capilar induzida pela bradicinina. Este estudo teve grande importância, pois permitiu que o Laboratório Farmacêutico Squibb desenvolvesse o medicamento de primeira geração dos chamados inibidores da enzima conversora da angiotensina, o Captopril.

Referência: Ferreira, SH. A Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops Jararaca*. : Br J Pharmacol Chemother. 1965 Feb;24:163-169

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

2. Isolamento de peptídeos potencializadores da ação da bradicinina presentes no veneno da *Bothrops jararaca*

O complexo sistema das cininas-angiotensinas compreende os precursores, os próprios peptídeos ativos, as enzimas e receptores alvos. Neste complexo sistema, a bradicina pode ser inativada quando sofre a ação da enzima conversora de angiotensina, que atua ainda na catálise da reação que forma angiotensina II a partir de angiotensina I. Neste trabalho, o Prof. Dr. Sérgio H. Ferreira e seus colaboradores, fracionaram o veneno da jararaca *Bothrops*, isolaram e identificaram 9 peptídeos biologicamente ativos capazes de inibir a atividade da enzima conversora de angiotensina, potencializando os efeitos da bradicinina. O estudo foi de grande importância por representar mais um passo no rumo ao desenvolvimento dos chamados inibidores da enzima conversora da angiotensina, como o Captopril.

Referência: Ferreira, SH. Isolation of Bradykinin-Potentiating Peptides from *Bothrops jararaca* Venom*: Biochemistry. 1970 9, 2583.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

3. Efeitos da indometacina e da aspirina sobre a liberação de prostaglandinas

Este trabalho representa um passo a mais em direção à elucidação dos mecanismos de ação dos fármacos "tipo aspirina". Complementando dados anteriormente mostrados pelos mesmos pesquisadores: Sérgio Ferreira, Salvador Moncada e John Vane, em que células isoladas (plaquetas) produziam prostaglandinas, nesse trabalho é demonstrada a liberação basal ou estimulada desses mediadores pelo baço de cães, e mais importante, que esta liberação é inibida por indometacina e aspirina. Esses dados contribuíram para a descrição posterior de que o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (ou fármacos "tipo aspirina") baseava-se na inibição de enzima COX, responsável pela síntese de prostaglandinas, o que rendeu ao grupo o prêmio Nobel de Medicina em 1982.

Referência: Ferreira, S. H.; Moncada, S.; Vane, J. R. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. Nat New Biol, v. 231, p. 237-239, 1971.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

4. Prostaglandinas e a analgesia da aspirina

Neste trabalho temos o pesquisador Sérgio H. Ferreira trabalhando no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Médicas Básicas em Londres, junto com Salvador Moncada e John Vane. Neste período ele participa das descobertas que levaram ao prêmio Nobel de Medicina de 1983 para o Dr. John Vane referentes a inibição da biossíntese de prostaglandinas pela aspirina e seu papel na inflamação.

Neste trabalho, este aspecto é explorado no contexto do efeito analgésico de drogas semelhantes, pois ainda não existia a noção de analgésicos não-esteroidais. Utilizando indometacina, bradicinina e prostaglandina E1 e E2 em administrações intra-arteriais em cães, os pesquisadores verificam que as drogas do tipo da aspirina induzem analgesia pela remoção da facilitação produzida pelas prostaglandinas endógenas produzidas por estímulos mecânicos ou químicos.

Referência: Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol.* 1973 Sep;49(1):86-97.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

5. O bloqueio da geração local de prostaglandinas esclarece o efeito analgésico da aspirina

Em 1974, Sérgio H. Ferreira e seus colaboradores Salvador Moncada e John Vane no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Médicas Básicas em Londres conduziram um estudo visando à interação da bradicinina e as prostaglandinas do tipo E1 e E2, no intuito de demonstrar o efeito analgésico da aspirina via inibição na produção das prostaglandinas. O resultado científico dessa pesquisa esclareceu que as prostaglandinas não são responsáveis por causarem o sintoma de dor, mas sim são essenciais na facilitação e potencialização da bradicinina. A aspirina por sua vez por bloquear a produção das prostaglandinas conseqüentemente reduziu os níveis de bradicinina que culminava no efeito final analgésico.

Referência: Ferreira, S. H. . The blockade of the local generation of prostaglandins explains the analgesic action of aspirin.. *Polish Journal Pharmacology Pharmacia*, v. 26, n. 1, p. 77, 1974.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

6. A hiperalgesia das prostaglandinas

Nestes artigos, o Prof. Dr. Sérgio H. Ferreira, agora lecionando na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, inicia uma série de trabalhos investigativos tentando desvendar os mecanismos da sensibilização periférica das prostaglandinas em fenômenos inflamatórios que levam à hiperalgesia.

Através de abordagens farmacológicas e trabalhando, sobretudo com a administração intraplantar em ratos e uma versão modificada do método Randall-Selitto, utilizando pressão constante na pata, o grupo do prof. Ferreira passa a investigar de maneira gradual a mediação de segundo mensageiros na cascata de sinalização promovida por prostaglandinas, como a participação do cAMP e o envolvimento de íons Ca²⁺ e sobretudo, a promoção de analgesia deste processo, principalmente com uma importante implicação destes trabalhos que é a sugestão de um mecanismo de analgesia periférica dos opioides.

Referências:

- Ferreira SH, Nakamura M. I - Prostaglandin hyperalgesia, a cAMP/Ca²⁺ dependent process. *Prostaglandins.* 1979 Aug;18(2):179-90.
- Ferreira SH, Nakamura M. II - Prostaglandin hyperalgesia: the peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. *Prostaglandins.* 1979 Aug;18(2):191-200.

- Ferreira SH, Nakamura M. III - Prostaglandin hyperalgesia: relevance of the peripheral effect for the analgesic action of opioid-antagonists. Prostaglandins. 1979 Aug;18(2):201-8.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

[7. Bloqueio pelo soro anti-macrófagos da migração de neutrófilos polimorfonucleares para a cavidade peritoneal](#)

Neste trabalho desenvolvido na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, o professor Sergio Ferreira em colaboração com a professora Gloria de Souza, investigaram o efeito do soro anti macrófagos de ratos (rAMS) que foi testado sobre a influência de grupos normais ou estimulados com Tioglicolato em populações de macrófagos da cavidade peritoneal de ratos na migração de neutrófilos polimorfonucleares induzida por carragenina. Também foram usados soro heterólogo de coelho e células sanguíneas de ovelha. O rAMS utilizados não reagiram de forma cruzada com polimorfonucleares ou linfócitos nem afetaram as células brancas circulantes presentes no exsudado inflamatório. No entanto apresentou uma reação imunofluorescência positiva com macrófagos residentes e estimulados. O rAMS In vivo inibiram a função dos macrófagos na fagocitose em células sanguíneas de ovelha e a liberação de neutrófilos polimorfonucleares (in vitro).

Cavidades peritoneais estimuladas com tioglicolato, apresentaram aumento na população de macrófagos e responderam com um aumento de neutrófilos polimorfonucleares quando desafiados com soro heterólogo ou com carrageninam quando comparados aos ratos do grupo controle. Concluiu-se que macrófagos residentes participam no controle de neutrófilos polimorfonucleares para o local de uma inflamação aguda, agindo como "células de alarme" e desencadeando vários mecanismos de defesa o que acaba por proteger o hospedeiro de estímulos lesivos. Esta descoberta foi de extrema importância para estudos na área da inflamação e a partir deste vários mecanismos foram elucidados pelo grupo comandado pelo professor Sergio Ferreira.

Referência: de Souza GE, Ferreira SH. Blockade by antimacrophage serum of the migration of PMN neutrophils into the inflamed peritoneal cavity. Agents Actions. 1985 Oct;17(1):97-103. 222.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

[8. Interleucina-1 beta como potente agente hiperalgésico](#)

Já tinham sido descritas na literatura duas proteínas inflamatórias chamadas genericamente de Interleucina-1 (IL-1), IL-1 β e IL-1 α . Suas sequências de aminoácidos têm apenas 26% de similaridade, mas suas atividades biológicas são parecidas. Além disso, as duas moléculas parecem agir no mesmo receptor. As IL-1 liberam prostaglandinas que sensibilizam nociceptores provocando hiperalgesia. Com isso, foi testado pelo professor Sérgio e colaboradores o efeito hiperalgésico da IL-1 β e IL-1 α em ratos. Os resultados mostraram que a IL-1 β quando administrada sistemicamente atuava como um potente agente hiperalgésico com um provável local de ação periférico, já a IL-1 α teve uma ação bem mais amena. Assim, tais pesquisadores tentaram delinear a região da IL-1 β que mediava o efeito hiperalgésico, para ser desenvolvido um tripeptídeo análogo que pudesse atuar como um analgésico. Após testar vários análogos, foi observado que alguns análogos provocavam hiperalgesia quando administrados por via intraperitoneal, mas outros três possuíam pouco ou nenhuma atividade hiperalgésica. Assim, quando um destes compostos foi testado isoladamente, foi observado que quando administrado por via subcutânea, atenuou o efeito hiperalgésico produzido pela IL-1 β . Posteriormente, tal molécula foi modificada novamente, tornando-se mais efetiva e potente. Os pesquisadores observaram que esta nova droga era capaz de antagonizar doses crescentes de IL-1 β atuando como um antagonista competitivo. Além disso, a dose que antagonizou o efeito da IL-1 β , também antagonizou a hiperalgesia induzida

por carragenina na pata, mas a não a hiperalgesia induzida por PGE₂. O efeito analgésico máximo obtido por tal molécula foi similar ao obtido com indometacina. Entretanto, esta droga não age inibindo a síntese das prostaglandinas, já que não foi capaz de diminuir a liberação de PGE₂. Portanto, o peptídeo pôde ser considerado como um protótipo para uma nova classe de drogas analgésicas, sendo chamadas de drogas que antagonizavam a IL-1 β . Como essa nova molécula não interferiu na síntese de PGE₂, foi sugerido que essa não causava lesões gástricas o que limitaria o uso em humanos, como ocorre com os analgésicos não esteroidais.

Portanto, este trabalho permitiu que fosse estudado um protótipo de um antagonista do receptor para IL-1 β , que deu origem ao medicamento Anakinra, que ainda hoje é comercializado e indicado para o tratamento de artrite reumatoide em associação com outros fármacos.

Referência: Ferreira, S.H.; Lorenzetti, B. B.; Bristow, A. F.; Poole, S. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. NATURE., v. 334, p.698-700, 1988.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

[9. Mecanismo de ação da analgesia periférica da morfina - estimulação do sistema do L-arg/NO/GMPc](#)

Neste trabalho de 1991 realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, o Prof. Dr. Sergio Ferreira e colegas investigaram se o mecanismo periférico de opioides, como a morfina, poderia assemelhar-se ao da acetilcolina, promovendo analgesia por meio da estimulação da produção de GMPc mediada pela produção de óxido nítrico. Utilizando o estímulo mecânico em ratos, prostaglandina E₂ (PGE₂) foi administrada periféricamente para induzir a sensibilização do local, reduzindo o tempo de reação do animal frente ao estímulo mecânico. Foi verificado que o efeito da morfina da atividade da enzima guanilato ciclase e também da produção de GMPc, uma vez que enquanto o uso de inibidor da guanilato ciclase abolia o efeito do opioide, o bloqueador da degradação de GMPc potencializava seu efeito. Também foi visto que a inibição da produção de NO também era capaz de impedir o efeito antinociceptivo. A descoberta desta via influenciou em trabalhos posteriores que reafirmaram os achados do Prof. Sergio, demonstrando o mecanismo de ação periférica desta importante classe de drogas, além de permitir o estudo de diferentes drogas e compostos com ação similar.

Referência: Ferreira, S. H. ; Duarte, I. D. G. ; Lorenzetti, B. B. . The Molecular Mechanism Of Action Of Peripheral Morphine Analgesia: Stimulation Of Cgmp System Via Nitric Oxide Release. EUR. J. PHARMACOL., v. 201, p. 121-122, 1991.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

[10. A analgesia periférica da morfina depende da ativação da via de sinalização PI3Ky/AKT/nNOS/NO/KATP](#)

A morfina é a droga mais prescrita e efetiva utilizada para o tratamento analgésico da dor pós-operatória e aguda severa. Seu uso é limitado pelos efeitos adversos como depressão respiratória, tolerância e adição. O Dr. Sérgio H. Ferreira publicou anteriormente que a morfina também produz analgesia periférica na dor inflamatória permitindo desenvolver opióides periféricos desprovidos de efeitos colaterais centrais. Os mecanismos moleculares desencadeados pela morfina para promover esta ação não foram completamente elucidados. Neste sentido, o Dr. Sérgio H. Ferreira com colaboração do Dr. Fernando Q. Cunha e do Dr. Thiago M. Cunha, entre outros, elucidaram o possível mecanismo molecular da morfina, utilizando PGE₂, norepinefrina e CFA como modelos inflamatórios de hipernocicepção em animais nNOs -/-, testes bioquímicos e eletrofisiológicos.

A morfina ativa os receptores de opióides em neurônios nociceptivos primários desencadeando a activação da via PI3K γ /AKT, que por sua vez pode estimular nNOS e aumentar a produção de NO. Em última instância o NO, indiretamente através da estimulação da cGMP/PKG aumenta a expressão de canais KATP promovendo a hiperpolarização do neurônio nociceptivo primário. O desenvolvimento de drogas com ação periférica da morfina pode representar novas estratégias para o tratamento da dor inflamatória.

Referência: Cunha, T. M., Roman-Campos, D., Lotufo, C. M., Duarte, H. L., Souza, G. R., Verri, W. A., ... & Sachs, D. (2010). Morphine peripheral analgesia depends on activation of the PI3K γ /AKT/nNOS/NO/KATP signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(9), 4442-4447.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.