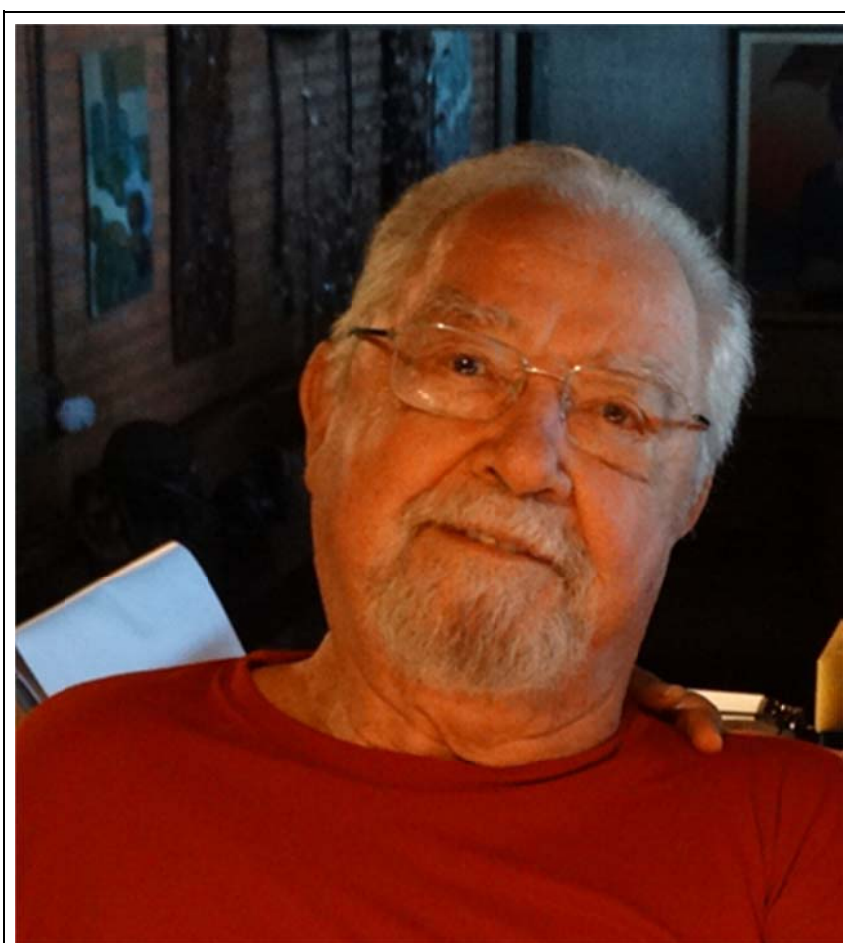


Sérgio Henrique Ferreira: quando a curiosidade é a força motriz...

Ieda Regina dos Santos(1), José Waldik Ramon(2), Mani Indiana Funez(3) e Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento(4)

Nossa ideia ao escrever este editorial foi contar resumidamente (e “bem resumidamente”) um pouco da história dessa figura ímpar chamada Sérgio Henrique Ferreira. Além da parte textual, procuramos fazer algo um pouco diferente, criando um mural de fotos que ilustra momentos da vida do idealizador do DOL – Dor On Line, mostrando um pouco mais de suas facetas...



Sérgio, um investiga'dor', um descobri'dor', um cura'dor',
um pesquisa'dor'... em suma, o homem da dor.

Talvez, até hoje, uma das questões mais difíceis de serem respondidas pelo homem seja: até que ponto chega a tal curiosidade humana? Não sabemos a resposta, porém temos um grande exemplo dela. E esse exemplo chama-se Sérgio Henrique Ferreira.



Com uma mente sempre curiosa, inquieta e investigativa, Sérgio Henrique Ferreira nasceu em Franca e formou-se médico pela Faculdade de Medicina de São Paulo em 1960. Mudou-se para Ribeirão Preto logo em seguida e instalou-se no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Mas esse é apenas o começo da história dele. Em Ribeirão Preto, Sérgio era participante do grupo do Prof. Maurício Oscar da Rocha e Silva, proeminente membro da Farmacologia brasileira. Nessa época, em uma das idas de Rocha e Silva ao exterior, Sérgio fez a primeira grande descoberta de sua carreira: o BPF.

Para melhor compreensão da extensão dessa descoberta, é necessário mencionar que era sabido na época que a bradicinina poderia ser gerada no plasma sanguíneo a partir da exposição ao veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*). Rocha e Silva havia se destacado internacionalmente por essa importante descoberta, ao demonstrar que essa substância causava a morte da pessoa mordida pela serpente ao provocar queda abrupta da pressão arterial. Porém, ao ser produzida sinteticamente, a substância possuía efeitos muito aquém da original. E foi Sérgio Ferreira, usando toda sua curiosidade, que questionou e investigou o motivo dessa diferença entre as substâncias. Segundo ele mesmo, se a bradicinina natural era mais potente quando retirada do plasma inoculado com o veneno, deveria haver ali algum fator que potencializava o efeito da bradicinina. Os experimentos demonstraram que havia mesmo um elemento potencializador no veneno da jararaca e a ele foi dado o nome de Fator Potencializador da Bradicinina (*Bradykinin Potentiating Factor – BPF*). Quando Rocha e Silva corrigiu o artigo sobre o BPF escrito por Sérgio, retirou seu próprio nome da coautoria, reconhecendo a brilhante iniciativa de Sérgio e, também, para que Sérgio tivesse seu próprio mérito. Na sequência, Sérgio utilizaria o BPF para controle da pressão arterial em modelos de animais hipertensos.



A partir desses experimentos foi desenvolvida uma nova classe de fármacos anti-hipertensivos, os inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), cujo protótipo foi o Captopril.

O artigo sobre o BPF abriu as portas da Europa para Sérgio. Além disso, Sérgio e Maria Clotilde, sua esposa, começavam a se tornar referências em seus respectivos grupos.

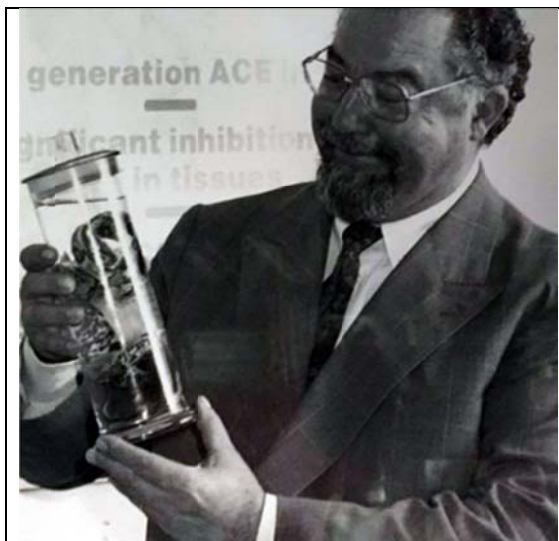
O golpe militar de 1964 tornou o casal uma dupla de vigiados pelo sistema, pois eram referências políticas, embora nunca fossem diretamente ligados a partidos ou militâncias. Esse foi um acontecimento importante na carreira de Sérgio, pois o colocou diretamente em contato com John Robert Vane, do *Royal College of Surgeons*, Inglaterra.

Junto a Vane e sua equipe, Sérgio começou a trabalhar nas pesquisas relacionadas com inflamação, dor, analgésicos e anti-inflamatórios. Lá, o grupo demonstrou a sensibilização dolorosa provocada por prostaglandinas.

Esse fato contribuiu para que Vane publicasse, em 1971, um trabalho no qual elucidou o mecanismo de ação da aspirina, que era o medicamento mais conhecido no mundo. O conjunto de trabalhos do grupo em associação com o trabalho de Vane propunha que a aspirina e toda classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) seriam capazes de inibir a síntese de prostaglandinas e, com isso, diminuir a sensibilização e a dor inflamatórias, efeito esse responsável pela melhora clínica observada com o uso dos AINEs. Essa descoberta rendeu a Vane o Prêmio Nobel de Medicina de 1982 e ao grupo projeção e consolidação internacional.

No final da década de 1970, Sérgio retomou seus trabalhos no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, onde desenvolveria um sem número de trabalhos envolvendo experimentos para elucidar mecanismos referentes à dor, inflamação e seu controle. Nesse local, ministrou aulas na graduação, orientou alunos de iniciação científica, mestrado, doutorado, pós-doutorado, além da extensa pesquisa científica que desenvolveu ao longo de mais de 50 anos dedicados à ciência.

No ano de 1992, o grupo de pesquisa de Sérgio deu um passo importante no estudo da dor e da inflamação. Os esforços do grupo no entendimento dos mecanismos envolvidos nos processos de sinalização e mediação do processo inflamatório e da sensibilização do nociceptor associado a ele resultaram na delineação dos papéis das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β em uma hierarquia temporal de sinalização proposta como cascata inflamatória, culminando na liberação de mediadores eicosanoides e aminas simpatomiméticas. Esta foi uma importante linha de pesquisa de Sérgio em conjunto com Fernando de Queiróz Cunha (seu aluno), na qual foram publicados vários artigos.





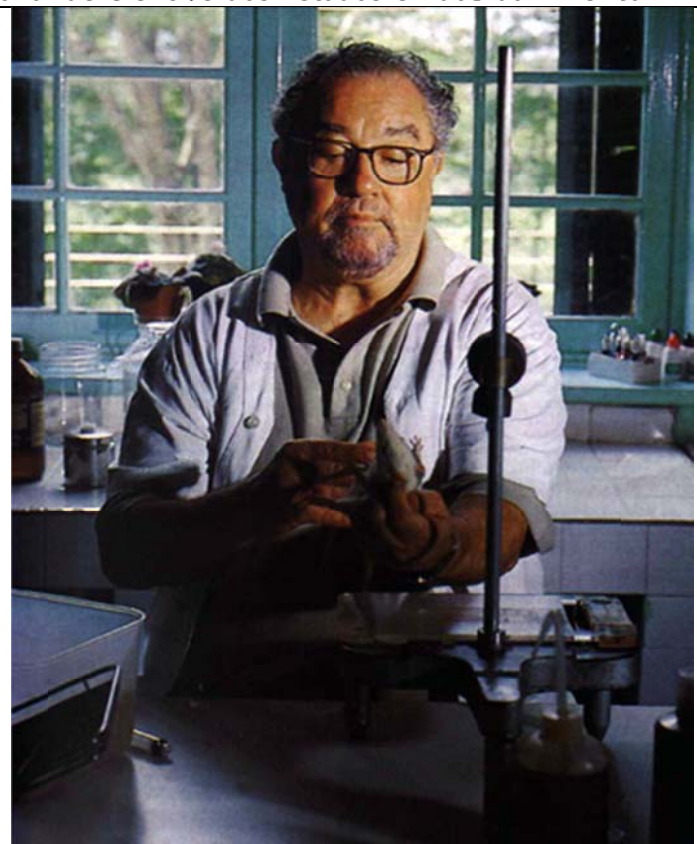
Além disso, um novo mecanismo de ação anti-inflamatória de glicocorticoides é desvendado, através da inibição da produção destas citocinas, sobretudo pelo trabalho de pós-doutoramento do Prof. Fernando de Queiroz Cunha, em colaboração com a *Wellcome Foundation*, na Inglaterra.

Complementando os estudos de sensibilização dolorosa dos nociceptores e inflamação, além do entendimento do comportamento de várias personagens no foco inflamatório (pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e fármacos analgésicos) mencionadas acima, Sérgio também produziu conhecimento referente ao comportamento do nociceptor neste processo. Tal célula – o nociceptor – atua como uma unidade integrada, altamente dinâmica, em que fenômenos que ocorrem no foco inflamatório e afetam seu axônio periféricamente dirigido não estão desconectados de fenômenos espinais que afetam tanto o axônio centralmente dirigido quanto os gânglios das raízes dorsais. Esta “forma de funcionar” do nociceptor foi descrita como um mecanismo farmacodinâmico, batizado por ele de

teleantagonismo. Tais achados foram apresentados por Sérgio no seu Artigo Inaugural junto à Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América.

A sensibilidade dolorosa também pode tornar-se crônica, e Sérgio desenvolveu modelo experimental para seu estudo. Trata-se de um dos poucos modelos no mundo propostos para estudar o efeito da inflamação crônica puramente, sem um componente neuropático onde tenha havido lesão mecânica ou química do sistema nervoso periférico. Neste sentido, foram publicados trabalhos acerca do mecanismo molecular de manutenção e de controle de tal condição, bem como do processo subjacente ao seu desenvolvimento.

O estudo dos efeitos periféricos de analgésicos e anti-inflamatórios também foi outra importante linha de pesquisa

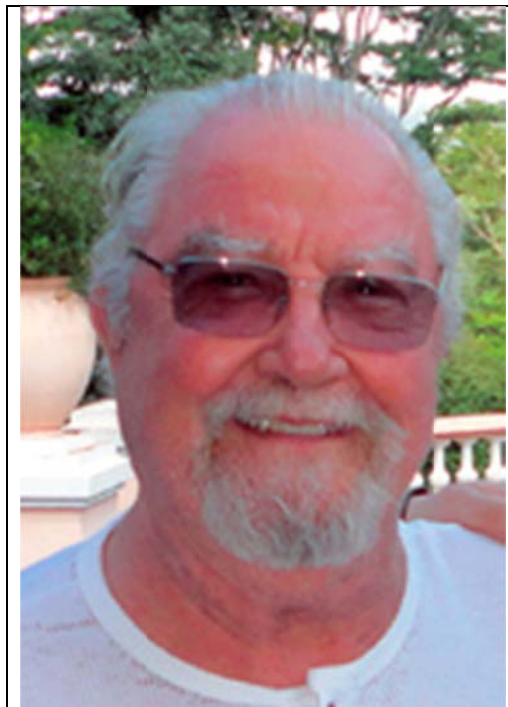


de Sérgio Ferreira. Iniciada na década de 1960, mais como uma ferramenta para o entendimento da inflamação e fenômenos dolorosos associados, tomou robustez a partir da década de 1970. Os efeitos periféricos de opioides e dipirona, bem como seus mecanismos moleculares, foram elucidados. É importante mencionar que o efeito periférico de opioides, descrito atualmente em muitos livros-texto de Farmacologia, não foi completamente aceito pela comunidade científica até meados da década de 1990. Sérgio foi um defensor incansável e intrépido (de tudo o que ele acreditava, diga-se de passagem) de tal efeito. Quanto ao efeito da dipirona, talvez por ser um fármaco não comercializado em muitos países de tradição em pesquisas na área, seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado, mas certamente o conhecimento pertinente até o momento teve grande contribuição de Sérgio e seu grupo.

Além da ciência pura, Sérgio estendeu seus horizontes em outras atividades ligadas à ciência. Foi presidente da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE) e, também, fundador e presidente da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FESBE). Foi presidente da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), tendo recebido da entidade o título de seu presidente de honra. Além de um grande número de prêmios conquistados ao longo de sua carreira, Sérgio tornou-se membro da Academia Brasileira de Ciências, da *National Academy of Sciences* (Academia Nacional de Ciências) dos Estados Unidos da América e da Academia de Ciências do Terceiro Mundo (*Third World Academy of Sciences – TWAS*). Foi um dos fundadores e diretores do *Brazilian Journal of Medical and Biological Sciences*.

Recebeu, ao longo de sua vida, diversos prêmios nacionais e internacionais por sua contribuição para a ciência. Alguns deles citamos abaixo:

- Prêmio "CIBA Award for Hypertension Research", outorgado pela *American Heart Association*, em 1983;
- Em 1990, em reconhecimento a seu trabalho, a Sociedade Norueguesa de Hipertensão instituiu o prêmio "Ferreira Award" para pesquisadores que se sobressaíssem na área de hipertensão arterial;
- Prêmio "The Award of the Third World Academy of Sciences", outorgado pela TWAS, em 1990;
- Prêmio "The Scientific Merit Award" outorgado pela *Interamerican Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, em 1992;
- Indicado ao Prêmio Nobel de Medicina, em 1994, pela Sociedade do Coração dos Estados Unidos (*American Heart Association*);
- Em 1995 recebeu o prêmio *Cooperacion Cientifica y Tecnologica Internacional* "Dr. Luis Frederico Leloir", instituído pelo governo da Argentina;
- Foi agraciado com a comenda da Ordem Nacional do Mérito Científico na classe da Grã-Cruz, recebida do Presidente Fernando Henrique Cardoso;
- Em 1998, foi reconhecido pela Revista Médicos como um dos dez maiores médicos do século XX no Brasil, juntamente com Osvaldo Cruz, Adolfo Lutz, Carlos Chagas, Euclides Zerbini, Rocha e Lima, Adib Jatene, Gaspar Vianna, Ivo Pitangy e Rocha e Silva;
- Cedeu seu nome ao Ambulatório de Cardiologia e Hipertensão Arterial do Centro de Saúde Escola do Sumarezinho, em Ribeirão Preto;
- Foi nomeado cidadão ribeirãopretano, título concedido pela Câmara Municipal local.



Além de muitos títulos ao longo de sua carreira, Sérgio formou muitos estudantes, dos quais a maioria atua como docente nas melhores universidades do Brasil. Muitos destes ex-alunos mantinham projetos em colaboração com o antigo mestre. Retratamos, abaixo, Sérgio Henrique Ferreira em números:

- 24 prêmios e títulos;
- 304 artigos completos, publicados em periódicos;
- 03 livros publicados/organizados ou edições;
- 51 capítulos de livros publicados;
- 15 textos em jornais de notícias/revistas;
- 64 supervisões e orientações;
- 01 sistema computadorizado de análise da hiperalgesia em ratos por tratamento de imagem.

No carnaval de 2004, um grupo carnavalesco de Ribeirão Preto chamado "Bloco Berro" homenageou Sérgio Ferreira com uma marchinha de carnaval. De autoria de Márcio Coelho, a marchinha trazia em sua letra uma receita anti-ressaca desenvolvida pelo próprio Sérgio e que, segundo os "cachaceiros de plantão", funcionava muito bem! Reproduzimos ao lado (quadro na cor laranja) a letra dessa marchinha...

E, para não deixar de citar, Sérgio inventou esse boletim que você agora lê, o DOL – Dor On Line. A ideia aqui foi de fazer uma espécie de revista eletrônica com direcionamento para profissionais da área de dor e que fosse, também, de interesse geral para o leitor comum, desmistificando a ciência e tornando-a acessível.

Mas, como muitas coisas na vida, também a vida é efêmera. Sérgio se foi no dia 17 de julho de 2016. Deixou um grande legado. Para nós, que trabalhamos juntos por tanto tempo, ficarão as conversas, as palhaçadas, as brincadeiras e tantas outras coisas que fizemos durante muito tempo, enquanto fazíamos esse boletim e outras coisas que nos metíamos a fazer juntos. Esse seu legado aqui, que ele sempre chamou de "jornal DOL", será continuado! Porque, dentre muitas coisas, aprendemos que era divertido fazer isso, como ele sempre deixou transparecer. Afinal, segundo ele mesmo, "é de derrota em derrota que a gente chega lá"... Ficaremos com referências dele bem mais importantes do que aquelas que estão nos mecanismos de indexação de artigos...

Fique em paz, querido amigo! Nós estaremos por aqui...

Baixando a pressão da Jararaca

Homenagem do Bloco Berro (Cine Clube Cauim) ao Sérgio Ferreira no carnaval de 2004

Letra e música: Márcio Coelho
Argumento: Turma do Cauim

Refrão

A pressão da jararaca subiu,
A pressão da jararaca baixou,
Sérgio Ferreira, hoje é nossa bandeira,
Um grande pesquisador.
Sérgio Ferreira, hoje é nossa bandeira,
Um grande pesquisador.

Bicho que tem veneno,
O mundo tem de sobra,
Podia mexer com aranha,
Preferiu mexer com cobra.

Baixou a pressão da velha,
Deu sobrevida a sogra,
Solucionou seu problema e pra mim,
Criou problema de sobra.

Refrão

Dentre seus grandes feitos,
O Bloco Berro destaca,
A receita que ele criou,
Pra curar nossa ressaca.

Diclofenaco sódico (50mg),
Um omeprazol (20mg),
E no primeiro xixi da madrugada:
Paracetamol (750mg)!



“Ninguém descobre o inimaginável, nem inventa o impossível. O óbvio só se torna óbvio quando inventado ou demonstrado: isto só é possível com a permanente educação da curiosidade.”

Sérgio Henrique Ferreira (*04/10/1934 +17/07/2016)

A vida em algumas fotos...

Sérgio (ao fundo, à direita) entre grupo de pesquisadores. Na linha de frente, à esquerda, o Prof. Maurício Oscar da Rocha e Silva.

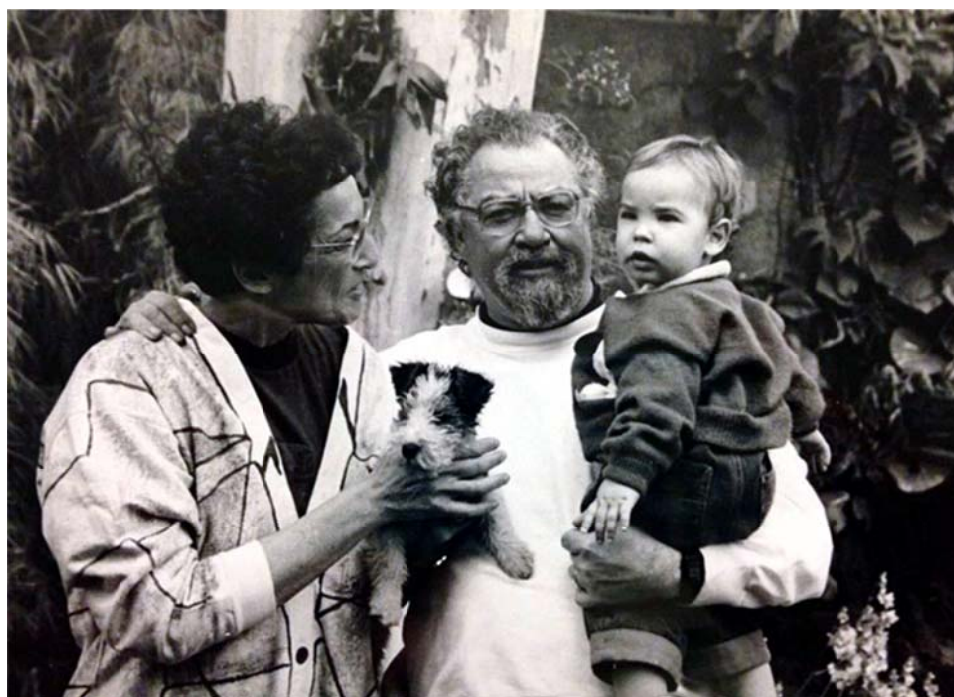


Sérgio Henrique Ferreira e John Robert Vane.



Final de tarde de sexta-feira, no famoso "Buteco do Devanir"...

Da esquerda para a direita: Sérgio Ferreira, Cláudia Leite, Elaine Del Bel, Francisco Guimarães, Adolfo Rothschild e Antonio Roberto Martins.



Com a esposa Maria Clotilde e o neto Nicolau.



O grupo da Farmacologia da FMRP-USP. Da esquerda para a direita: Lewis Joel Greene, Gustavo Ballejo Olivera, Fernando de Queiroz Cunha, Antonio Roberto Martins, William Alves do Prado, Mercedes Antonio, Sérgio Henrique Ferreira e Adolfo Max Rothschild.



Momento de descontração (e de gula) com o pessoal do laboratório. Na foto da direita, ao centro, Berenice Borges Lorenzetti e à esquerda, Neomésia Issajuara (Issa).



O grupo DOL em algum momento, durante a participação no congresso da SBFTE.



Sérgio e Fernando Cunha, em momento de confraternização pelos seus 50 anos de casamento.



Em 2003, com sua orientada Mani Indiana, ambos comemorando seus aniversários, que eram na mesma data...



Em sua aposentadoria, aos 70anos, com alguns técnicos de laboratório que trabalharam com ele. Da esquerda para a direita, a partir de Sérgio: Ieda Regina, Rubens de Melo, Diléo Salviano e Sérgio Rosa. Ainda, à esquerda da foto, vemos Lewis Greene e Dalva (do *Brazilian Journal of Pharmacology*).



Sérgio e seu ex-aluno Ronaldo Ribeiro, o qual tornou-se docente na UFC, vindo a falecer precocemente em 2015.



O grupo DOL em algum momento do tempo... Em pé, a partir da esquerda: Sérgio, Ieda, Rafael, Miriam, Andressa, Alexandre, Rangel, Marcelo e Serguey. Abaixados, a partir da esquerda: Waldik, Jozi, David, Flávia, Larissa e Andreza.



Com Maria Clotilde, comemorando 50 anos de casamento... um eterno romântico!



Com a esposa e os filhos: Marcos (à esquerda), a esposa Maria Clotilde, Beatriz (ao centro) e Fernando (à direita).



Grupo de Inflamação e Dor do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP. Nessa foto, três gerações da Farmacologia de Ribeirão Preto. Da esquerda para a direita: José Carlos Farias Alves Filho, Sérgio Henrique Ferreira, Fernando de Queiróz Cunha e Thiago Mattar Cunha.



Com Ana Kátia dos Santos (à esquerda) e Ieda Regina dos Santos, na comemoração de seu aniversário de 80 anos.



Com José Waldik Ramon, na comemoração de seu aniversário de 80 anos.



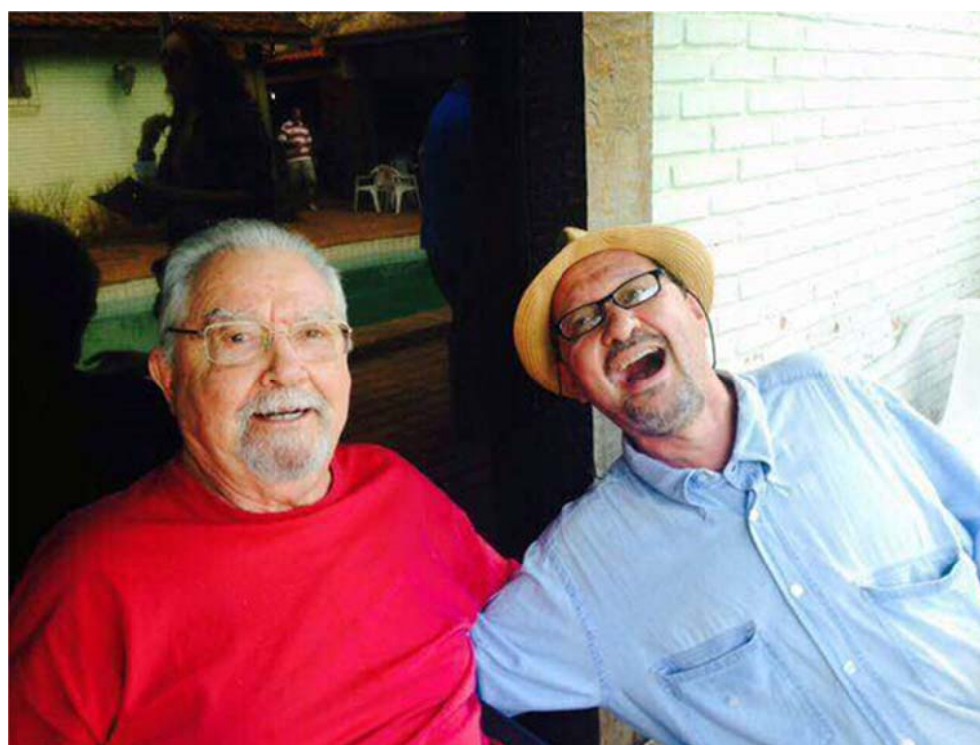
Com Sérgio Roberto Rosa, na comemoração de seu aniversário de 80 anos.



No meio da "mulherada", ainda comemorando seu aniversário de 80 anos. À direita, com blusa na cor roxa, sua ex-aluna, Glória Emília P. de Souza.



Descontraído com o genro Odônio dos Anjos.



"Cachassando"... com Fernando Kaxassa.



Momento de descontração e/ou filosofia?



O peixe no buteco: em um período mais recente, o Clube do Bolinha da Farmacologia reunia-se no Alba's Grill para comer peixe frito ("excelentemente feito"), beber e falar bobagem. Momentos que deixarão saudades... Na foto, em pé e da esquerda para a direita: José Waldik, Orlando Mesquita, Diléo Salviano, Osmar Vettore, Sérgio Rosa, Adriano Pereira, Marcos Carvalho e José Carlos; sentados, da esquerda para a direita: Fernando Cunha, Fernando Morgan e Sérgio Ferreira.



Aos 81 anos, comemorando seu último aniversário, com Fabíola Mestriner e Ieda Regina (à esquerda) e José Waldik e Ana Kátia (à direita).

Referências:

- Sérgio Henrique Ferreira e Maria Clotilde Rosseti-Ferreira – Opostos e Complementares, Revista Ciência Hoje, março de 2014;
- Revista Médicos, ano 1, número 5, dezembro de 1998, editada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo;
- Ensaio Biográfico, elaborado por Gustavo Gameiro Vivancos, novembro de 1999;
- “Sérgio Ferreira, o DOL e um pouco de história...” – editorial DOL – Dor On Line, ano 15, número 169, agosto de 2014.

(1) Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP;

(2) Cientista da Computação, Mestre *Lato Sensu* em Sistemas de Informação, Técnico Financeiro do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP;

(3) Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília;

(4) Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB.