

5 - Por mares nunca dantes navegados

Francisco Inácio Bastos

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

BASTOS, FI. Por mares nunca dantes navegados. In: *O som do silêncio da Hepatite C* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007, pp. 81-92. ISBN 978-85-7541-371-5. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

5 | POR MARES NUNCA DANTES NAVEGADOS

As novas perspectivas da pesquisa e tratamento em hepatite C são realmente promissoras, ainda que se observe um franco descompasso entre o imenso montante de recursos investidos no campo da Aids (com a qual a hepatite pode ser, *grosso modo*, comparada em termos de duas epidemias de grande magnitude e abrangência; vide capítulo 1) à área bastante mais pobre e menos visível da hepatite C.

Em ambos os casos, da Aids e da hepatite C, lidamos com doenças causadas por vírus, agentes infecciosos que lançam mão da infra-estrutura e economia do organismo por eles parasitados em consonância, literal, com o preceito bíblico: cresci e multiplicai-vos!

Antes de tudo, cabe refletir: o único meio de derrotar um inimigo poderoso é conhecer, em detalhe, seus pontos fortes e fracos! Portanto, é necessário conhecer nossos hóspedes indesejáveis, como os vírus da hepatite C e da Aids, em todo o detalhe possível.

Um segundo eixo que estrutura a lógica da pesquisa nessa área é buscar dissimilaridades entre aquilo que se combate e aquele que empreende o combate, ou seja, de um ponto de vista de nós “ seres humanos “ dissimilaridades entre eu (humano) e não-eu (vírus). A razão subjacente a este segundo eixo é tentar preservar a saúde do paciente enquanto se move o ataque ao vírus. Portanto, nesse sentido há de se encontrar substâncias que inter-

firmam na reprodução dos vírus, mas não interferem no metabolismo dos seres humanos. As chances para tal não são muitas, uma vez que os vírus são seres de estrutura absolutamente econômica e precisa, além de extremamente flexíveis e dinâmicos. Portanto, não há muitos flancos a serem atacados.

Os alvos quase exclusivos de um possível ataque são os ‘entroncamentos’ centrais da reprodução viral (operação análoga a um ataque hipotético a instalações elétricas ou hidráulicas de uma base inimiga; com o devido perdão do recurso a esta nova metáfora bélica), que são invariavelmente regulados (entre outros compostos químicos, como ocorre em todos os demais seres vivos) por aceleradores (catalisadores) de reações bioquímicas, denominados enzimas. Assim como na pesquisa em HIV/Aids e outras viroses, cabe encontrar substâncias que bloqueiem esses entroncamentos essenciais no maior número possível de pontos, atacando, se possível, muitas, e, melhor ainda, todas as enzimas essenciais à reprodução viral. Para isso, é necessário conhecer em detalhe a estrutura e a dinâmica de cada um desses entroncamentos, tarefa realmente desafiadora, seja do ponto de vista da sua estrutura, seja da perspectiva da sua operação.

Finalmente, seguindo o raciocínio do pesquisador sino-americano da área de HIV/Aids, David Ho, é preciso atacar os diferentes pontos fracos de forma simultânea, de modo a dar poucas chances ao adversário de resistir aos ataques por meio de transformações na sua própria estrutura, através da sua ‘reconfiguração’ genética, através das assim denominadas mutações, transformações comuns a todos os vírus (e demais seres vivos, ainda que os demais entes biológicos estejam muito longe da flexibilidade dos vírus).

Se utilizarmos a metáfora de uma luta de boxe, seria o caso de não apenas levar o adversário às cordas, mas seguir golpeando, em diversos pontos do seu corpo, até que ele perca definitivamente o combate. A grande diferença aqui entre vírus e boxeadores é que enquanto espécie (conjunto de indivíduos) os vírus são, num sentido prático, imortais, enquanto os campeões de boxe são imortais apenas na memória dos fãs deste esporte (entre os quais, não me incluo). Portanto, o máximo que é possível conseguir é retirá-los de cena por um tempo, tempo esse que, espera-se, seja bastante longo, tendendo mesmo ao infinito. Até que ponto esse sumiço prolongado dos nossos incômodos visitantes pode se transformar em desaparecimento permanente é uma questão em aberto, dependente da natureza dos visitantes (os vírus), dos seus anfitriões (nós) e do quanto conseguimos infernizá-los quando da sua visita inesperada e, geralmente (em se tratando de vírus patogênicos), indesejada e incômoda.

Cabe aqui a ressalva de que a imensa maioria dos vírus não é patogênica para os seres humanos (ou seja, não nos causam mal algum). Como mostram os biólogos que não estão envolvidos em pesquisa biomédica, mas que lidam cotidianamente com uma visão mais ampla da natureza, desenvolvendo estudos propriamente ecológicos, temos da biologia uma visão absolutamente antropocêntrica, valorizando, ainda que para maldizê-los e combatê-los, os vírus (e outros microorganismos) que afetam a nossa saúde. De fato, a grande maioria dos vírus afeta plantas, bactérias (os assim denominados, bacteriófagos) e outros animais, passando ao largo dos seres humanos. Portanto, o que descrevemos aqui se limita a um subconjunto reduzido de vírus patogênicos para os seres humanos, em particular, o vírus da hepatite C.

Certamente ocorrerá ao leitor, a pretexto dos vírus patogênicos para o ser humano, a lembrança de visitantes humanos indesejáveis, a perturbar a paz da sua casa ou trabalho, e, cabe lembrar, que esse visitantes humanos indesejáveis contam-se habitualmente nos dedos das mãos. O que não incomodam visitantes virais, que nos chegam em massa, em números da ordem de centenas de milhares e mesmo milhões! Dá até saudades dos incômodos visitantes humanos..

As novas terapias que se desenham no horizonte da hepatite C seguem exatamente os três eixos mencionados: pesquisa de ponta com relação à dinâmica viral, tentando identificar diferentes drogas que possam atacar os pontos fracos previamente identificados no ciclo reprodutivo dos vírus, com o desenvolvimento de novos medicamentos, drogas estas, na medida do possível, letais para os vírus e inócuas (ou, ao menos, pouco agressivas) para o organismo humano.

As principais linhas seguidas na busca de novas alternativas de tratamento são:

- 1) O desenvolvimento de medicamentos que bloqueiem as enzimas virais protease, polimerase e helicase – ainda não se conhece precisamente o papel da enzima protease no ciclo reprodutivo do VHC, inclusive porque a definição precisa de sua estrutura (através de uma técnica denominada cristalização) é bastante recente. Sabe-se, com segurança, que a protease participa ativamente da clivagem (quebra) de polipeptídeos (cadeias de aminoácidos, constituintes básicos das proteínas) com papel vital na estrutura dos vírus, passo, portanto, essencial à reprodução dos vírus. Bloqueada a protease, o ciclo reprodutivo do VHC não se completa e a infecção não prossegue. No exato momento em que redijo este capítulo estão em fase avançada de testes drogas inibi-

doras da protease do VHC. Neste momento, estão também em desenvolvimento e avaliação clínica inibidores de uma segunda enzima viral, a polimerase. Esta última enzima catalisa (acelera) a replicação de um dos elementos-chave de guarda e transmissão de informações biológicas e operacionalização da síntese das proteínas “ o RNA (sigla inglesa para ácido ribonucléico).

Finalmente, a terceira enzima que seria um alvo potencial de medicamentos bloqueadores, a helicase, favorece o processo de ‘desenovelamento’ do genoma do vírus, uma vez que a estrutura que contém as informações biológicas, que no caso do vírus da hepatite C é o RNA, está toda enovelada na estrutura central do vírus e é preciso desenovelá-la de modo a prosseguir com o ciclo reprodutivo do vírus. Ou seja, a enzima auxilia o processo de separar e esticar os fios enovelados de RNA, embaralhados como se um gato estivesse brincando com um novelo de lã (quem já teve gatos sabe a barafunda que eles podem provocar em um fio mais ou menos longo, e os fios de DNA e RNA são, habitualmente, bastante longos). Até onde pude averiguar, não existem no momento inibidores da helicase em fase de avaliação clínica (estudos em seres humanos).

2) A produção de novas variedades de interferon (substância mencionada no capítulo 3), mais eficientes no combate ao VHC e menos tóxicas para os seres humanos (pois, como discutido no mesmo capítulo, uma das limitações das terapias hoje disponíveis é justamente a toxicidade das modalidades de interferon hoje empregadas na terapia da hepatite C).

3) O desenvolvimento de drogas imunomoduladoras, ou seja, drogas que modulem a resposta imune dos pacientes, no senti-

do de que eles lancem mão de suas próprias defesas orgânicas de uma forma mais efetiva e sejam capazes de eliminar os vírus ou, ao menos, manter a infecção sob controle, detendo a progressão clínica da doença.

4) a ‘blindagem’ do fígado através da transferência para este órgão de propriedades genéticas/bioquímicas que ele não possui naturalmente ou possui em quantidade e intensidade insuficientes para fazer face à hepatite C. Neste caso, tentar-se-ia transferir para o fígado genes capazes de induzir e coordenar a síntese do próprio interferon e/ou de outros compostos presentes na resposta imune do organismo ao VHC e outros vírus e microorganismos, como, por exemplo, as citocinas.

5) O desenvolvimento de agentes antifibróticos, ou seja, drogas que não interfeririam propriamente na evolução da infecção, mas sim nos seus desdobramentos (discutidos no capítulo 2), de desorganização da estrutura do fígado, com perda da sua arquitetura natural (dita também ‘funcional’, ou seja, que funciona em sintonia com o metabolismo geral do organismo, produzindo substâncias úteis, filtrando substâncias tóxicas etc.).

Estas substâncias não eliminariam, portanto, os vírus do organismo, assim como não alterariam o curso da infecção, mas evitariam conseqüências graves da agressão continuada que a infecção e eventos correlatos (como discutido no capítulo 2) determinam na estrutura do fígado, podendo evoluir para um quadro em que boa parte do órgão esteja tomado por tecido não funcional, fibrótico, o que, clinicamente, corresponde a um quadro de cirrose hepática.

6) O desenvolvimento de vacinas terapêuticas/anticorpos neutralizantes, o que discutirei a seguir, no contexto das vacinas para a hepatite C de um modo geral.

Obviamente, o melhor remédio é, também aqui, prevenir, como diz o adágio popular. Neste âmbito temos iniciativas de cunho biomédico (como as vacinas), mas também diversos esforços no sentido de aprimorar as iniciativas de prevenção em curso no momento. Uma iniciativa bastante enfatizada pela pesquisa contemporânea em uso indevido de drogas e danos e riscos a ele associados é o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da transição do consumo de drogas para o uso de drogas injetáveis. Como vimos no capítulo anterior, a infecção pelo vírus da hepatite C ocorre, o mais das vezes, de forma muito precoce entre usuários de drogas injetáveis. Portanto, a melhor forma de prevenir novas infecções é evitar que usuários de drogas por outras vias venham a injetá-las. As alternativas em curso combinam apoio psicossocial, aconselhamento, psicoterapia e iniciativas que mobilizam os pares mais experientes no sentido de reforçar nos usuários novatos a idéia de evitar práticas mais danosas e/ou arriscadas. Mais recentemente, tem-se tentado reduzir a ‘fissura’ (em inglês, *craving*) por drogas estimulantes por meio de medicação específica (isso, sem abrir mão das demais alternativas), acredita-se que, reduzindo a fissura, é possível reduzir a demanda por formas de uso com efeitos mais imediatos e potentes, como é o caso do uso injetável da cocaína e da anfetamina e do uso do *crack* fumado.

Visto isto, vamos, então, às futuras vacinas anti-VHC.

Como todo vírus RNA (uma comparação que vem à mente de imediato é, novamente, do vírus da hepatite C com o seu

primo famoso, o vírus da Aids), o vírus da hepatite C é especialmente mutável. Mutações são alterações do patrimônio genético, inerentes ao ciclo reprodutivo e transmissão de informações genéticas de quaisquer organismos, e que representam, a princípio, um risco para organismos com estrutura complexa, como nós, seres humanos. Óbvio que nós, humanos, sofremos mutações nas nossas estruturas de guarda de informações (no nosso caso, primariamente, o DNA, sigla inglesa para ácido desoxirribonucléico), caso contrário estaríamos na contramão da teoria mais abrangente da biologia, que é a Teoria da Evolução.

Mas por sermos biologicamente complexos, desenvolvemos, ao longo de centenas de milhares de anos, diversos mecanismos de correção de eventuais mutações. Já os vírus ‘apostaram suas fichas na roleta’ da evolução, no seu caráter de extrema simplicidade, flexibilidade e dinamismo e, portanto, enquanto população (e devem ser sempre pensados enquanto populações, e não enquanto indivíduos, como vastos aglomerados de indivíduos, pois só agem ‘em bandos’). Portanto, para eles, mutações podem ser uma estratégia bastante benéfica de autotransformação e adaptação a condições inicialmente adversas, e isso se dá em prazos curtíssimos, numa velocidade inimaginável para nós, seres humanos. Por essa razão, os vírus não investem muito (ou mesmo nada) em mecanismos de correção de mutações, simplesmente ‘mutam’/mudam e pronto!

O organismo, às voltas com uma invasão desses ‘ariscos’ parasitas, é que tem de ‘se virar’ para acompanhar a estonteante velocidade de transformação dos vírus, que materializam o famoso verso de Raul Seixas: “eu prefiro ser essa metamorfose ambulante” (não ficando claro se a letra de Raul Seixas é autobiográfica ou uma homenagem velada aos vírus). Poderíamos di-

zer que, em se tratando desses seguidores fiéis de Raul Seixas, o organismo infectado está sempre ‘correndo atrás do prejuízo’, tentando identificar em que direção se metamorfosearam os seus invasores, enfim, em que coisa, afinal, eles se transformaram. Como isso se dá numa velocidade e com uma diversidade imensas, é freqüente que o organismo parasitado perca o pulso dos acontecimentos e não consiga mais seguir seus velozes invasores. Com isso, a infecção prossegue, e o quadro clínico eventualmente se agrava.

Para ajudar o organismo a seguir reconhecendo quem são seus invasores e para que ele continue a se defender contra eles (‘vacinas terapêuticas’) ou os reconheça de antemão e não os deixe invadi-lo e se instalar confortavelmente, como se a casa do organismo deles fosse (‘vacinas profiláticas’), é preciso lançar mão de recursos artificiais: as vacinas. Cabe observar, no entanto, que as vacinas não ‘inventam’ nada, mas aperfeiçoam ou modificam recursos que já existem na natureza, só que habilmente driblados pelos ‘sagazes’ vírus (tudo num sentido figurado, pois, obviamente, vírus não são seres conscientes, muito longe disso, e vacinas são produtos biológicos e não estrategistas).

Explicando com maior detalhe, as vacinas profiláticas induzem, caso sejam de fato protetoras, algo que é denominado “imunidade estéril”, ou, trocando em miúdos, uma defesa (imunidade) em que não está presente uma dada infecção (em relação a qual o organismo se mostra estéril, ou seja, não infectado). Já as vacinas terapêuticas não impediriam a infecção propriamente dita, mas impediriam ou minimizariam sua progressão, fazendo com que a infecção não evolua para uma infecção disseminada, que se traduziria, clinicamente, em quadros graves de doença e mesmo o óbito do organismo infectado.

No caso da hepatite C, assim como no da Aids, estão em pauta ambas as possibilidades de desenvolvimento de vacinas, profilática e terapêutica, decisão a meu ver bastante acertada, uma vez que há urgência em abortar ambas as epidemias, de grande magnitude e gravidade, e, como diz o ditado, é melhor um pássaro na mão (vacina terapêutica) do que dois (ou antes, um superpássaro, a tão desejada vacina profilática) voando!

As perspectivas de uma vacina para a hepatite C são hoje algo ainda distante, não havendo, mesmo entre os mais otimistas, quem acredite em uma vacina disponível no mercado nos próximos dez anos.

Há bastante debate sobre qual estratégia seria a mais indicada para induzir uma imunidade realmente efetiva e duradoura contra o VHC. Não entrarei aqui em detalhes, que fogem ao propósito do livro e ultrapassam a competência do seu autor. Brevemente, pode-se dizer que as pesquisas apostam em duas direções, possivelmente complementares: a proteção a ser induzida por anticorpos (ditos neutralizantes, ou seja, que neutralizam a agressão; grosseiramente, nos moldes como um antiácido neutraliza o suco gástrico e diminui a azia, com a diferença fundamental, que esta última reação é estritamente química, e não bioquímica, como a primeira) e a proteção conferida por determinadas células de destruição e/ou memória. Estas células, denominadas linfócitos, reconhecem as características dos agentes agressores, destruindo-os e/ou coordenando a sua destruição, ao convocarem para a briga seus piores desafetos (outras estruturas e produtos com ação viricida, ou seja, destruidores de vírus). O termo memória se refere aqui à propriedade de algumas dessas células guardarem informações ao longo do tempo sobre quem são, como são e como se comportam os nossos even-

tuais agressores, à maneira das delegacias de polícia, que ‘ficham’ criminosos (nossa sobrevivência está garantida, antes de tudo, pelo fato de que nossas células de memória são bastante mais eficientes que as nossas delegacias. Caso contrário, teríamos uma hecatombe, não apenas devido à violência urbana, o que infelizmente já ocorre, mas devido a toda sorte de vírus e outros microorganismos).

No momento, estão em teste vacinas anti-VHC em chimpanzés. Até onde é do meu conhecimento, não há, por ora, vacinas anti-VHC, profiláticas ou terapêuticas, sendo testadas em humanos. As perspectivas mais promissoras parecem ser derivadas da resposta imune que, naturalmente, um grupo de pessoas estabelece contra a infecção pelo VHC, conseguindo eliminar o vírus do seu organismo. Portanto, haveria que “imitar” o engenho e a arte da própria natureza, estudando em detalhe como tais pessoas conseguem eliminar os vírus, e transferir essas armas para aqueles que, naturalmente, não são capazes de fazê-lo, ou seja, o grupo de pessoas nas quais a infecção progride e pode se tornar eventualmente grave.

Aliás, não poderia encerrar esse capítulo sem uma mensagem antibélica, eu que usei e abusei de metáforas militares e policiais em dois capítulos deste pequeno livro. Não resta dúvida de que, num prazo curtíssimo, não resta a nós, seres humanos, outra opção que não seja partir para a luta contra os vírus da hepatite C, pois afinal, podem estar em risco nossas vidas, enquanto indivíduos e mesmo enquanto espécie. Emergências à parte, no entanto, tais combates de vida e morte se mostram, a longo prazo, não só grosseiros, como contraproducentes. A estratégia adequada é, ao contrário, conviver diplomaticamente com nossos antigos desafetos, convidando-os para partilhar conosco

das benesses da natureza. Portanto, a médio e longo prazo, é muito pouco provável que venhamos a eliminar o VHC e outros agentes biológicos da face da terra (o que, muito frequentemente, gera efeitos devastadores sobre a ecologia), mas, antes, venhamos a desenvolver métodos de lidar com eles; por exemplo, favorecendo a disseminação de suas variantes menos agressivas (sugestão cara ao biólogo evolucionista norte-americano, Paul Ewald), e/ou mantendo sob vigilância estrita e eventual controle suas agressões potenciais, como fazemos com irmãos briguentos.

Afinal, como mostra o escritor argentino Jorge Luis Borges, anteriormente citado, no belíssimo poema “Milonga de dois irmãos”, a história do mundo ficou definitivamente marcada pelo assassinato de Abel por parte do seu irmão Caim (a “marca humana”, segundo os velhos sábios hebreus). Como diz o poema, através dos tempos, das guerras e dos crimes, Caim segue matando Abel, e estes assassinatos são, antes de tudo, a nossa triste crônica enquanto humanos vivendo em sociedade.

Não resta dúvida de que os vírus são irmãos especialmente pirracentos, mas vieram para ficar, e nada como a diplomacia..