

## Fabrizio Pamplona

Laboratório de Psicofarmacologia (doutorando), Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, e Instituto Max Planck de Psiquiatria (Munique, Alemanha)



# Magrinho, mas triste

O lançamento de um novo medicamento às vezes provoca grande interesse da população, gerando intensa procura e atraindo a atenção dos meios de comunicação de massa. As pessoas, em muitos casos, desconhecem possíveis efeitos colaterais, presentes em praticamente todos os fármacos. Isso parece ocorrer com o mais novo remédio para emagrecer, o rimonabant. Conhecer a lógica por trás dos efeitos colaterais desse composto, que age sobre os mesmos receptores cerebrais em que atua a maconha, pode ajudar a evitar conseqüências mais sérias.

Um questionamento sempre veio à tona desde que comecei a apresentar publicamente meus estudos em psicofarmacologia de canabinóides: “Como resultados em animais podem se traduzir em algo significativo para os seres humanos?” Nada mais apropriado. Além da desgastada justificativa de que modelos animais permitem compreender a estrutura e dinâmica biológica de um organismo vivo, o uso de animais de laboratório com a finalidade de desenvolver novos medicamentos me parece essencial.

Os canabinóides são um grupo de compostos químicos mais conhecidos por sua presença na maconha – nome popular da planta *Cannabis sativa*. Quando alguém fuma maconha, esses compostos ligam-se a receptores moleculares localizados na superfície dos neurônios (identificados pela sigla CB<sub>1</sub>), o que reduz a transmissão de sinais entre as células cerebrais e provoca diversos efeitos físicos e psíquicos, entre eles o aumento do apetite. Esse efeito estimulou a busca de substâncias que atuassem de forma contrária, visando combater a obesidade.

O recente lançamento, no Brasil, do primeiro medicamento – o rimonabant (de nome comercial Acomplia) – capaz de bloquear os receptores CB<sub>1</sub> levou-me a analisar os estudos clínicos que embasaram sua aprovação em mais de

20 países. O objetivo foi tentar traçar um paralelo entre os resultados que nosso grupo de pesquisa e outros, dentro e fora do Brasil, têm obtido em estudos pré-clínicos em animais de laboratório, de um lado, e os efeitos psicológicos/comportamentais relatados por pacientes que usam a substância, de outro. O composto, batizado com base no nome de um dos pesquisadores que o sintetizou (*Rinaldi-Carmona*), começou a ser vendido no Brasil cerca de 14 anos após a primeira descrição de seu mecanismo de ação (em 1994).

A tentação é grande, mas, farmacologicamente falando, não é correto dizer que o rimonabant provoca efeitos opostos aos da maconha. Primeiro, porque a maconha é uma planta que, além do principal canabinóide psicoativo (delta-9-tetrahidrocannabinol, ou delta-9-THC), tem cerca de outros 60 compostos com ação canabinóide, sem falar de outros tipos de moléculas capazes de interferir em processos orgânicos. Segundo, porque fármacos como o rimonabant bloqueiam os receptores canabinóides, impedindo a ação de substâncias produzidas pelo próprio organismo para, quando necessário, interagir com esses receptores. A grande diferença entre essas substâncias orgânicas (chamadas de endocannabinóides) e a maconha está em que as primeiras agem apenas ‘quando e ▶

## O novo fármaco de fato provoca um quadro de sintomas semelhantes à ansiedade e à depressão em camundongos e ratos, principalmente se testados em situações estressantes

onde' sua presença é exigida, enquanto os efeitos da maconha ocorrem indiscriminadamente, no cérebro e em outros órgãos e tecidos.

Sabe-se hoje que o sistema endocanabinóide está envolvido em muitas funções do organismo, desde efeitos periféricos anti-inflamatórios e de inibição da dor até efeitos cerebrais, como aumento do apetite e manutenção da homeostase cerebral (o 'equilíbrio' da atividade dos neurônios). Foi justamente a propriedade do rimonabant de inibir os mecanismos canabinóides de estimulação do apetite que atraiu cientistas do mundo todo interessados nesse grande filão do mercado farmacêutico. Além disso, o rimonabant exibe uma grande vantagem em relação aos outros medicamentos usados para emagrecer, pois parece inibir também o armazenamento de gordura na região abdominal e contribuir para a produção do 'bom colesterol' (HDL), o que traz potenciais benefícios para os sistemas cardiovascular e hormonal.

Como qualquer medicamento, porém, o rimonabant não está livre de produzir efeitos colaterais. Se os receptores em que age estão envolvidos em diversas funções fisiológicas, é de se imaginar que o bloqueio crônico dos mesmos tenha resultados indesejáveis. Pesquisadores envolvidos nos estudos clínicos do fármaco verificaram diversos sintomas, e entre eles os mais preocupantes foram aumentos na ansiedade e na de-

pressão, muitas vezes acompanhados de irritabilidade e insônia. É importante lembrar que foram excluídos do estudo pacientes com histórico prévio de ansiedade ou depressão, de modo que o surgimento desses sintomas provavelmente indica um efeito farmacológico do medicamento, gerando um estado psiquiátrico 'de doença' ao invés de um estado 'de saúde'. Fato bastante preocupante foi a expressão, por alguns indivíduos, de idéias suicidas, embora isso tenha ocorrido com parcela pequena dos que tomaram o rimonabant cronicamente.

Voltando ao objetivo inicial, o que isso tudo tem a ver com os testes em animais de laboratório? Se os testes pré-clínicos têm mesmo alguma validade, esses efeitos 'prejudiciais' do rimonabant não deveriam ter sido previamente detectados?

**S**im, e eles foram. Desde seu descobrimento, o rimonabant vem sendo testado em animais de laboratório quanto aos seus efeitos neuropsiquiátricos. O que se sabe há bastante tempo é que – apesar dos receios dos pesquisadores em 'traduzir' esses resultados como possíveis sintomas em humanos – o novo fármaco de fato provoca um quadro de sintomas semelhantes à ansiedade e à depressão em camundongos e ratos, principalmente se testados em situações estressantes.

Uma breve explicação sobre os testes pode facilitar a compreensão do leitor. Em laboratório, a prin-

cipal forma de avaliar a ansiedade são testes que geram situações de conflito, nas quais o animal precisa 'decidir' entre se arriscar e explorar um ambiente desconhecido ou ficar escondido no ambiente protegido e seguro. Já a depressão é comumente avaliada com testes que verificam a vontade do animal de sobreviver diante de um desafio natural. Animais ansiosos e/ou depressivos têm um comportamento mais passivo, tendendo a procurar lugares protegidos (ansiosos) e a não lutar por sua sobrevivência (depressivos). A administração do rimonabant provoca estados de ansiedade e depressão nos animais quando o teste envolve uma situação estressante. Nos testes de ansiedade, por exemplo, o estresse pode ser gerado pelo aumento da iluminação do ambiente, que é desagradável para os roedores. Essa modificação amplia o efeito ansiogênico do bloqueio de receptores canabinóides. Isso ocorre porque o sistema endocanabinóide foi 'moldado' ao longo da evolução para proteger o organismo, controlando a reação aos efeitos do estresse.

Como tudo na vida, o que comumente chamamos de estresse tem seu lado bom e seu lado ruim. Baixos níveis de estresse são saudáveis e nos deixam alertas para realizar tarefas importantes e que exigem nossa atenção. Níveis altos, porém, geram uma situação de grave abalo psicológico. Aparentemente, o sistema endocanabinóide só é ativado se os níveis do fator estressor forem muito altos ou contínuos, protegendo assim o indivíduo contra os efeitos danosos do estresse.

Nosso grupo também tem estudado a participação do sistema endocanabinóide na flexibilidade comportamental – a capacidade dos indivíduos de, diante de uma alteração no ambiente, se adaptar à nova situação e se comportar de maneira diferente da habitual. Em linguagem científica, esse proces-

so é chamado de extinção da memória e tem relação direta com a adaptação ao estresse. Um exemplo simples é o de uma pessoa que retorna do trabalho ou da escola pelo mesmo caminho, todos os dias, mas em certa ocasião um engarrafamento no trânsito o obriga a mudar o trajeto. Estudos revelaram que os receptores canabinóides são fundamentais nessa mudança de estratégia comportamental: o desempenho de tarefas desse tipo é grandemente prejudicado em animais de laboratório nos quais esses receptores estão ausentes (por modificação genética) ou bloqueados (por fármacos). Por outro lado, a ativação dos receptores canabinóides por substâncias externas ao organismo (o delta-9-THC da maconha, por exemplo) favorece a flexibilidade comportamental, que em outras palavras pode ser considerada um processo de reaprendizagem.

Vivendo em uma sociedade dinâmica, com o mundo mudando a todo momento, estamos sujei-

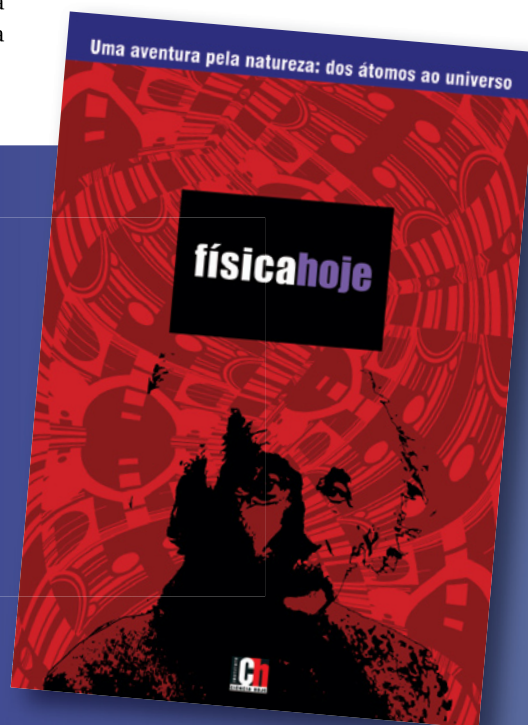
tos a grandes desconfortos decorrentes das pressões cotidianas, o que exige adaptação contínua a esse ritmo – ou seja, um reaprendizado constante. Brincando, costumamos dizer que a falta de flexibilidade comportamental faz com que a pessoa fique ‘teimosa’, mas poderia seriamente supor que, com o passar do tempo, uma substância que limite essa flexibilidade provocará maior intolerância ou mesmo um sentimento de incompatibilidade com o mundo. Hipoteticamente, poderiam surgir daí respostas emocionais exageradas, como as idéias suicidas já comentadas.

Existem diversos fatores que, combinados, contribuem para que um bloqueador dos receptores canabinóides induza um desequilíbrio emocional em um indivíduo. Podemos, no entanto, avaliar a relação custo/benefício em um tratamento como esse. O próprio fabricante não recomenda o uso apenas “perder uns quilinhos para

o verão” ou para “aquela festa especial”. Apesar dos efeitos adversos possíveis, certamente esse medicamento deve ser visto como opção terapêutica em condição de obesidade patológica, que traz perigosas conseqüências para a saúde. Este alerta serve para conter um pouco do entusiasmo exagerado com que a mídia trata o assunto, gerando grande alvoroço e busca a todo custo (e preço) de cada novidade que surge nas farmácias. Serve também como um exercício para que nós, cientistas, nos mantenhamos atentos às conseqüências de nossas pesquisas e à grande relevância dos estudos em animais, que trazem uma base mais racional para a prática terapêutica. A ciência importante se faz passo a passo, com muito trabalho e dedicação, mas a recompensa é saber que ela pode trazer avanços inimagináveis para a qualidade de vida das pessoas. ■

## USINAS NUCLEARES, IMAGENS DE TOMOGRAFIA, CIRURGIAS A LASER, TELAS DE CRISTAL LÍQUIDO...

SAIBA NESTE LIVRO COMO  
A FÍSICA MUDOU A SUA VIDA



## PEÇA JÁ SEU EXEMPLAR

LIGUE **0800 727 8999** OU VISITE [www.cienciahoje.org.br](http://www.cienciahoje.org.br)