

Farmacologia

“Ciência que estuda como substâncias químicas interagem com sistemas biológicos”



Farmacologia Básica: minha filosofia de ensino

I am not young enough to know everything
Oscar Wilde

**“Tell me, and I forget. Show me, and I remember.
Involve me, and I understand”**

Chinese proverb

ABC of learning and teaching in medicine

Teaching large groups

Peter Cantillon

Brit Med J 2003

Introdução ao uso racional de Fármacos

Prof. Francisco Silveira Guimarães

Departamento de Farmacologia-FMRP-USP



Uso “racional” de Fármacos?

% de prescrições erradas (EUA): 15 a 84%

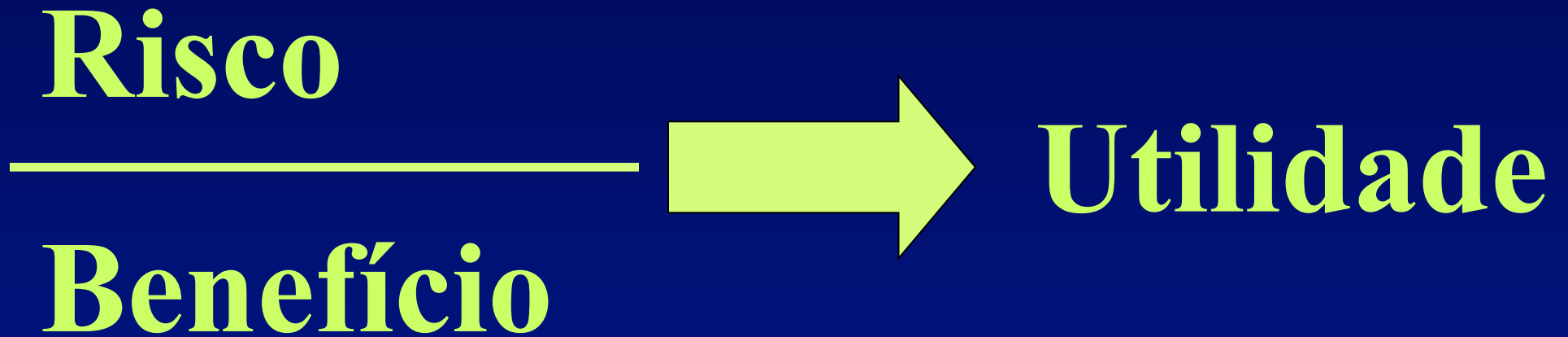
% de pacientes hospitalizados que apresentam efeitos adversos a drogas (EUA): 6,5%

OMS: 340 drogas essenciais. Registradas no Brasil: >3.500 (?)

Preparações comerciais: 30.000 a 50.000

Das 15 drogas com maior lucro em 2016 (variando de 832 milhões a 1,42 bilhões US\$/ano) apenas 3 fazem parte da lista de drogas essenciais da OMS (2015)

**O que justifica uma
intervenção terapêutica?**



É preciso utilizar critérios científicos para justificar a terapêutica

A abordagem científica da terapia

I. Aplica o método científico na avaliação da terapia

1. Identificar e definir o problema
2. Determinar a hipótese
3. Coletar e analisar os dados
4. Formular conclusões
5. Aplicar as conclusões às hipóteses originais

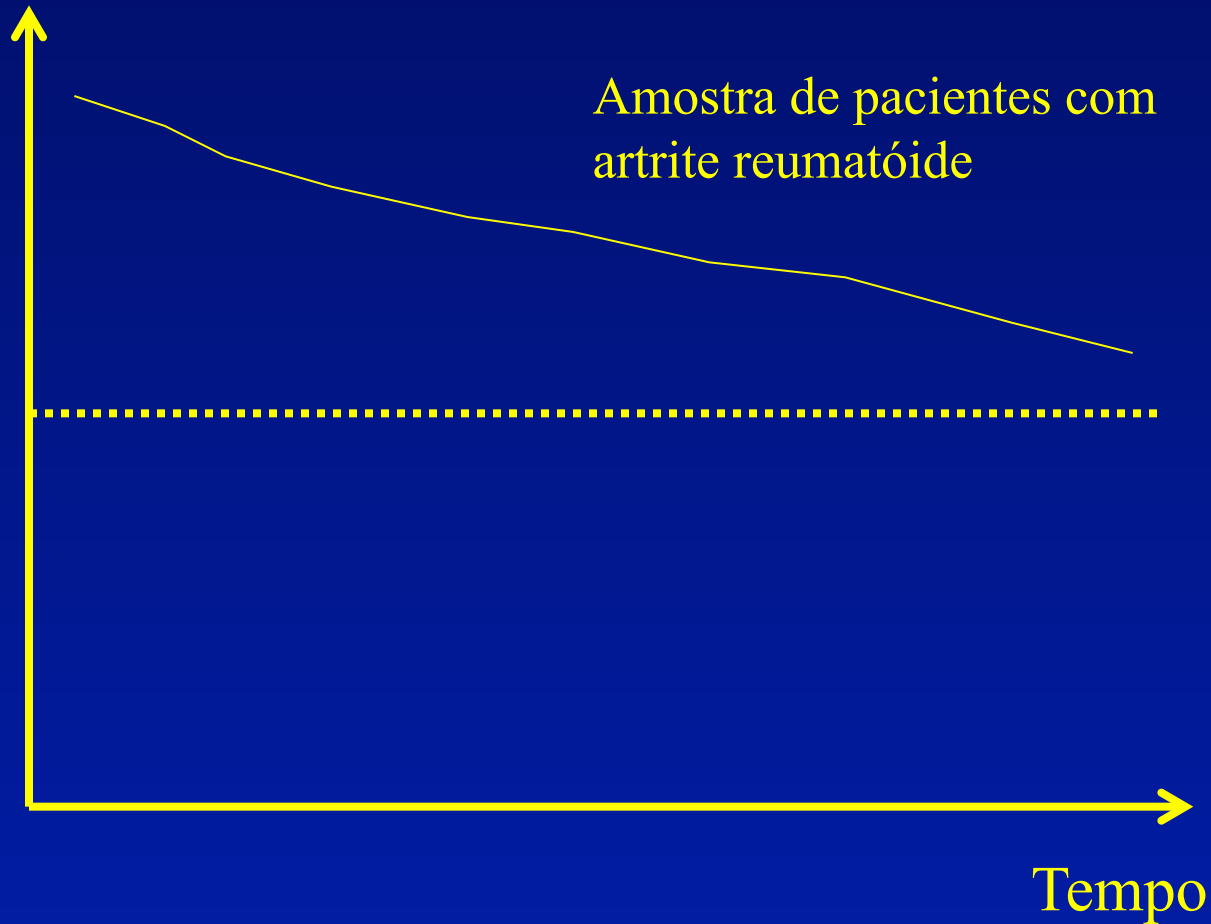
II. Procura distinguir entre a cura espontânea e a causada pela terapia

Causas de melhora clínica:

- 1. História natural e regressão à média**
- 2. Efeitos não-específicos do tratamento (efeito Placebo)**
- 3. Efeitos específicos do tratamento**

Regressão à Média

Dor
articular



Níveis
normais

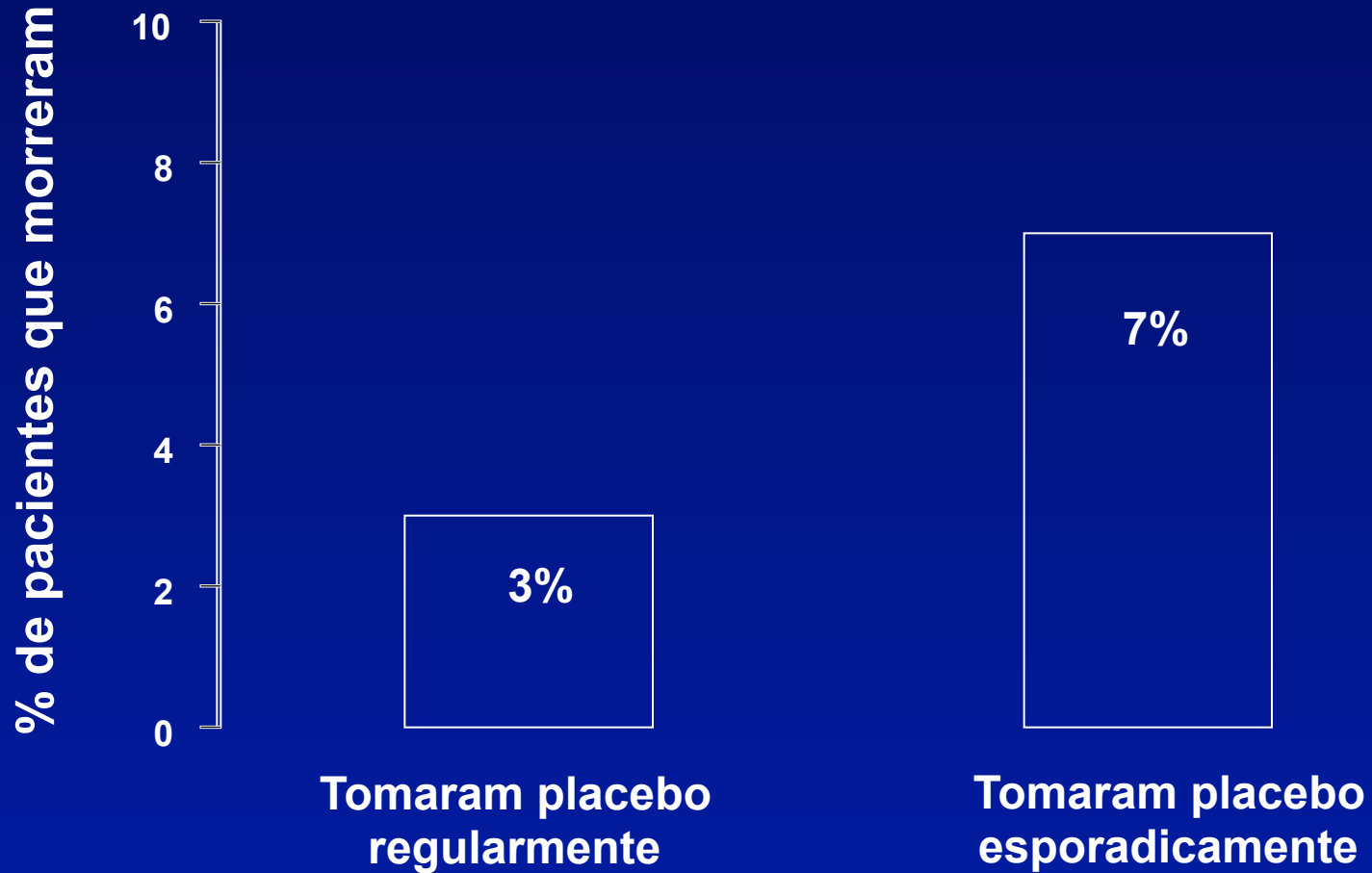
**Placebo (do latim: “eu devo
agradar”)**

Qualquer efeito não específico, isto é,
atribuível ao papel simbólico do
tratamento

Conceitos errôneos sobre placebos:

Dar um placebo é a mesma coisa que dar nada

Tratamento após Infarto do Miocárdio



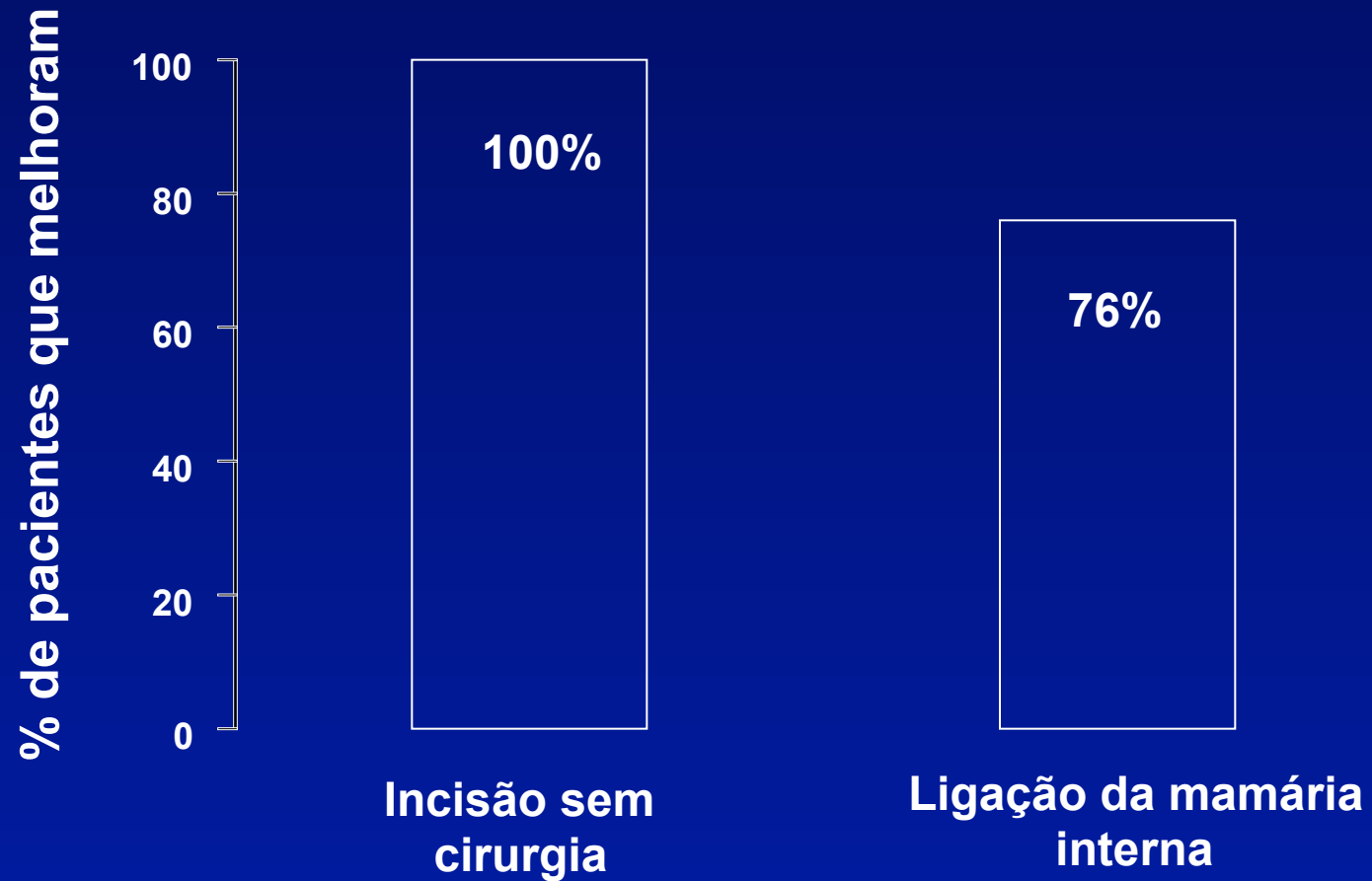
Conceitos errôneos sobre placebos:

Aproximadamente 30% dos pacientes terão resposta ao placebo

Efeitos placebo são sempre de curta duração

Pacientes que respondem a placebo não apresentam problemas reais

Placebo X cirurgia de angina



Conceitos errôneos sobre placebos:

*Pessoas que respondem a placebo tem
características especiais de personalidade*

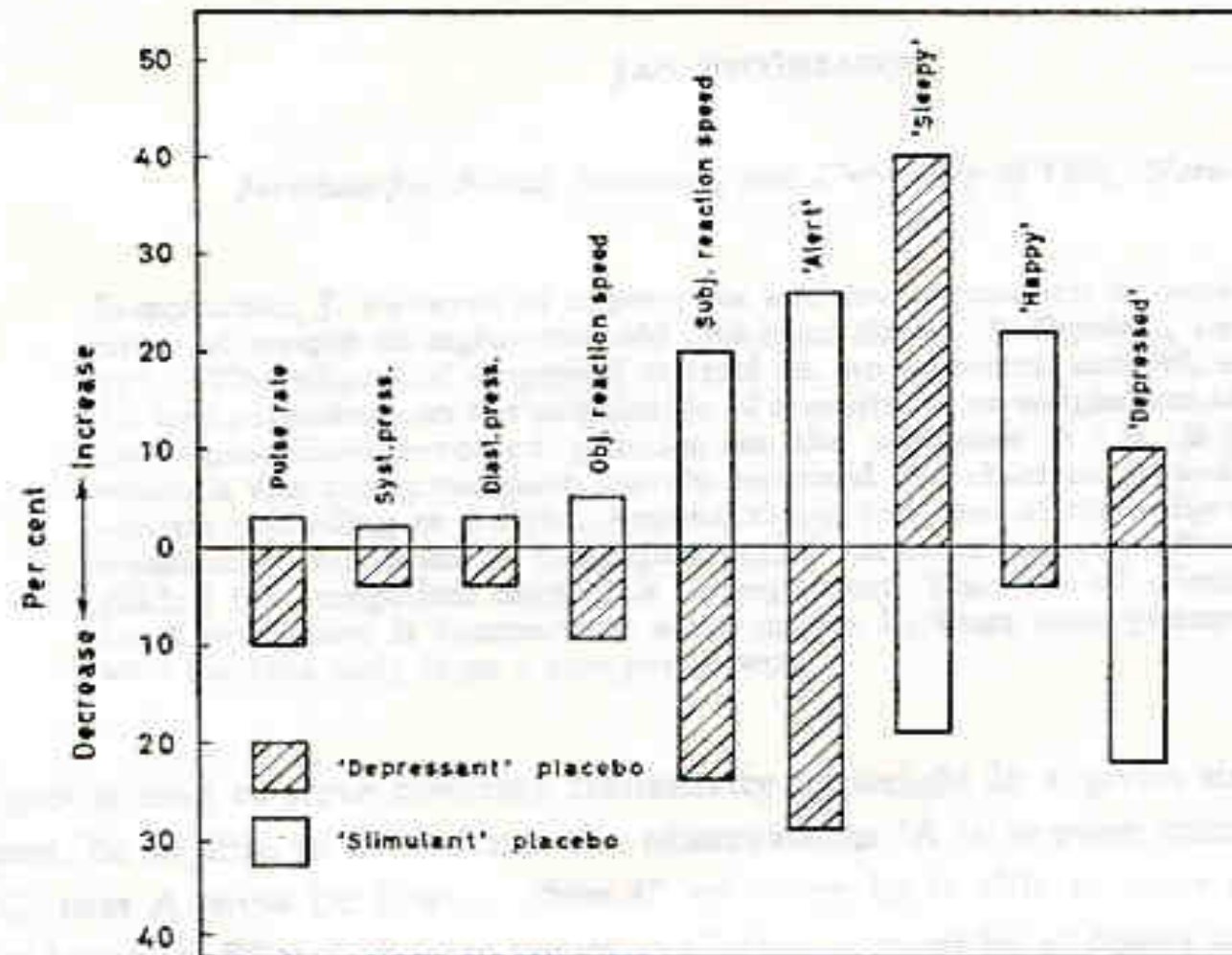


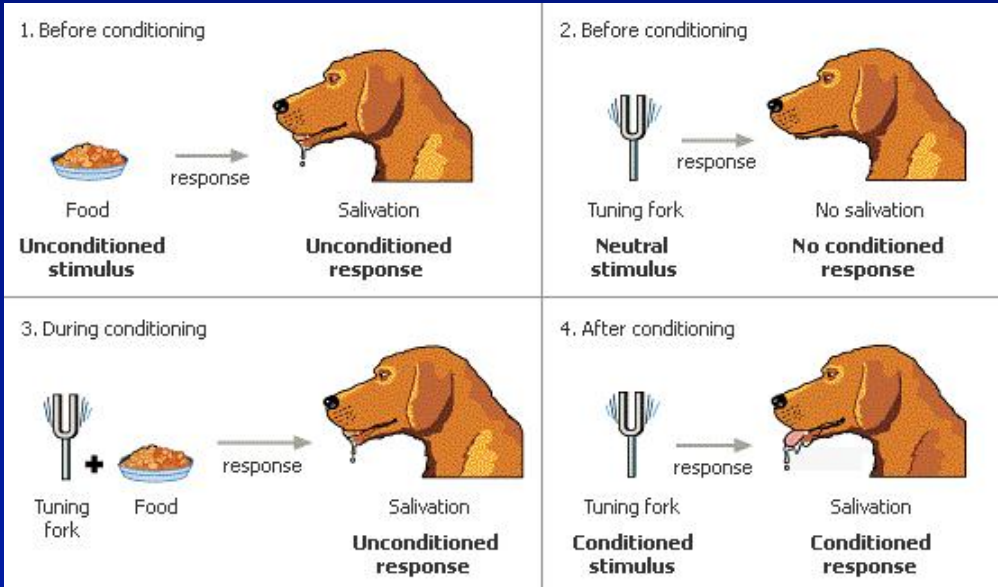
Fig. 2. Mean per cent increase and decrease in objective and subjective reactions produced by a 'depressant' and a 'stimulant' placebo.

*Frankenhauser et al., Scand J
Psychol 4:245, 1963*

Possíveis explicações para o efeito placebo:

1. Diminuição da ansiedade

2. Aprendizado (condicionamento)

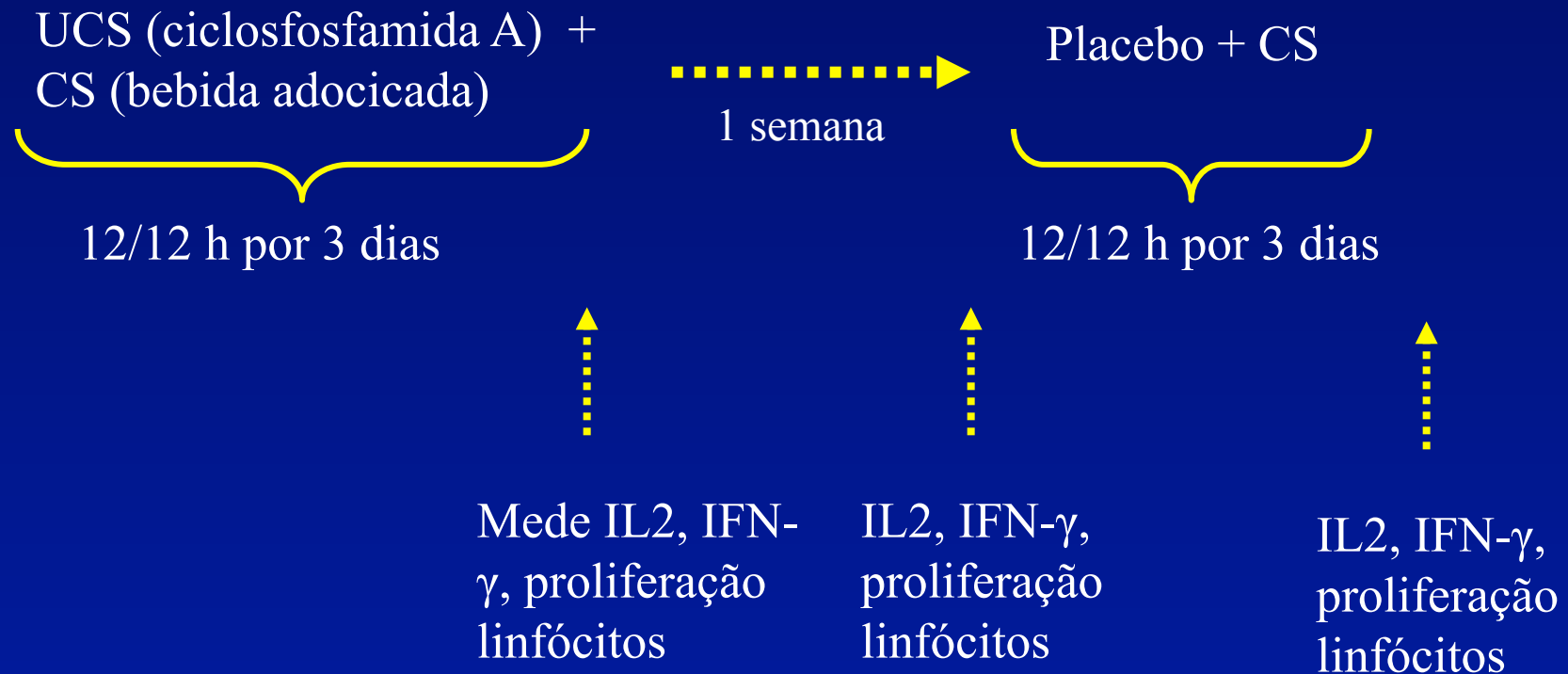


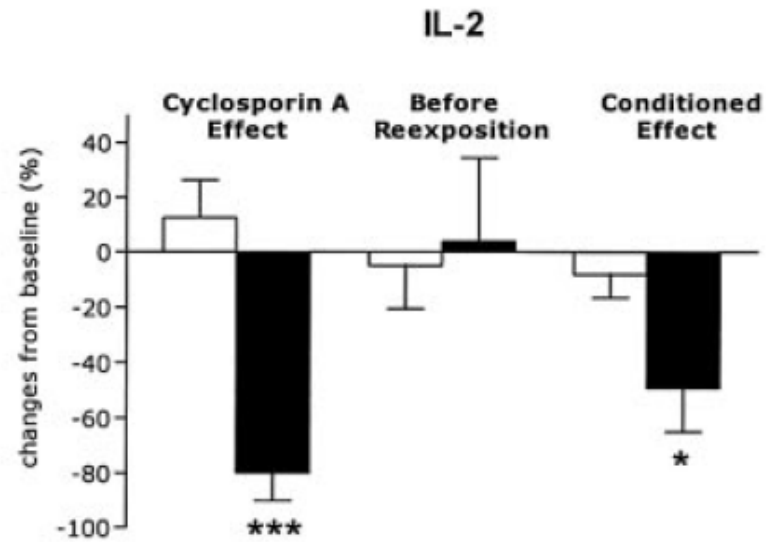
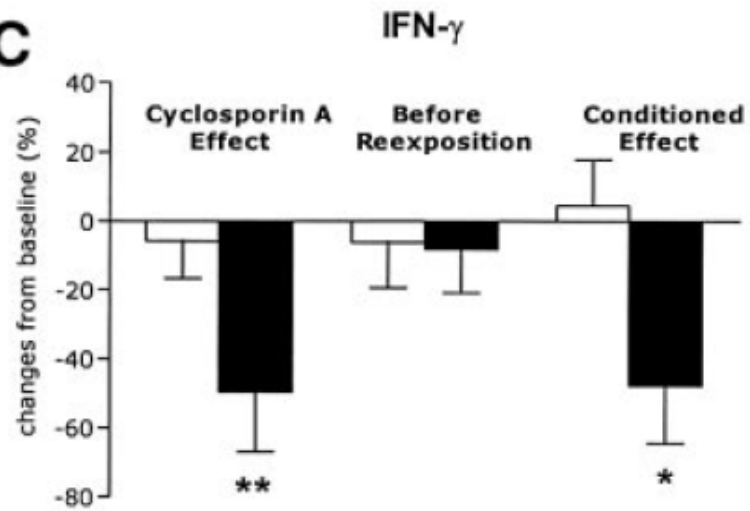
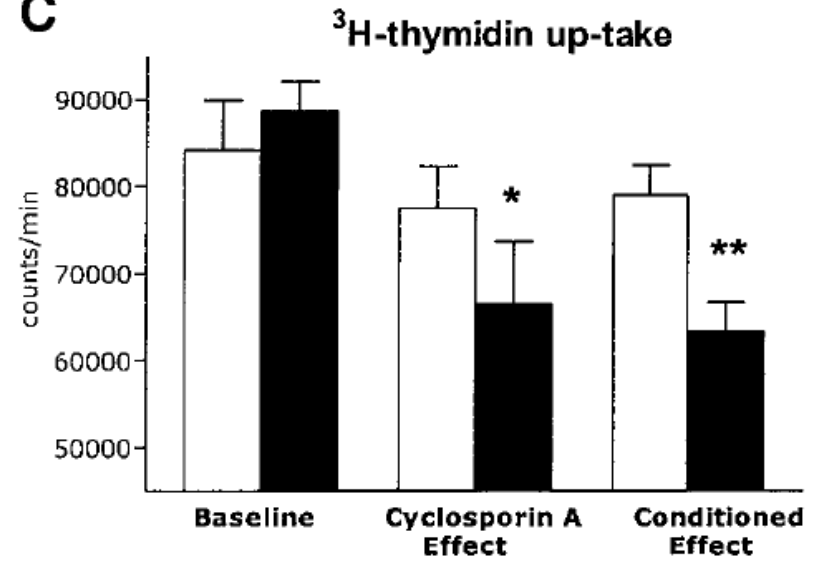
Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans

MARION U. GOEBEL,* ALMUTH E. TREBST,* JAN STEINER,* YU F. XIE,*
MICHAEL S. EXTON,* STILLA FREDE,[†] ALI E. CANBAY,[‡] MARTIN C. MICHEL,[‡]
UWE HEEMANN,[‡] AND MANFRED SCHEDLOWSKI*¹

Departments of *Medical Psychology, [†]Physiology and [‡]Medicine,
University of Essen, Essen, Germany

Voluntários
sadios

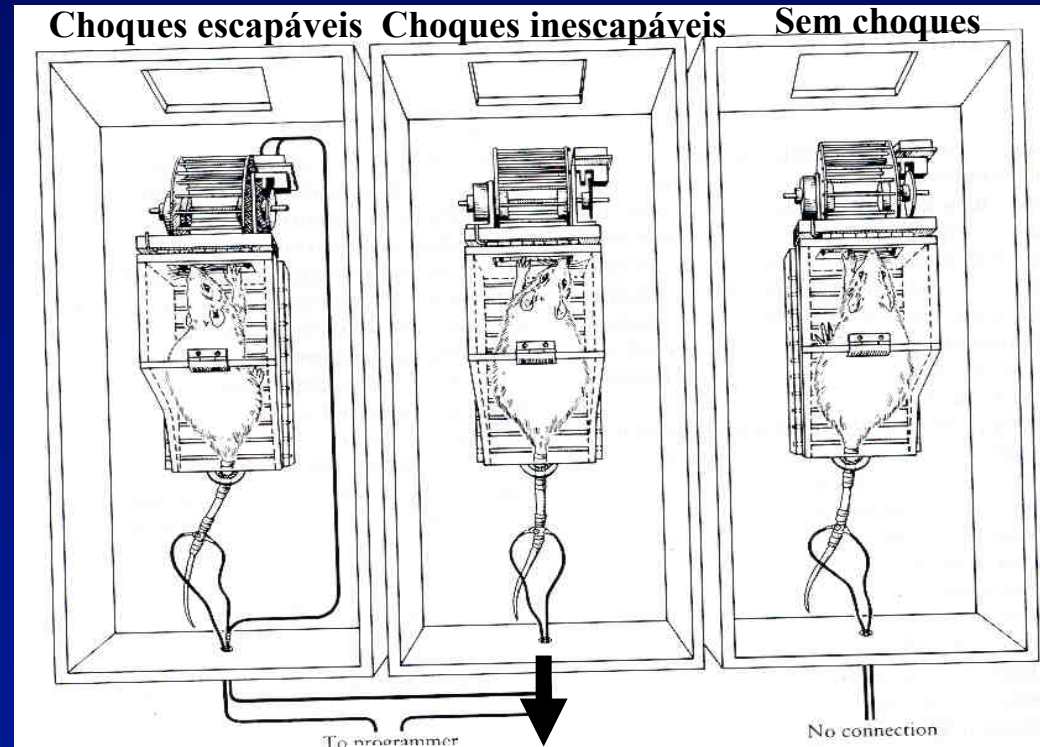


B**C****C**

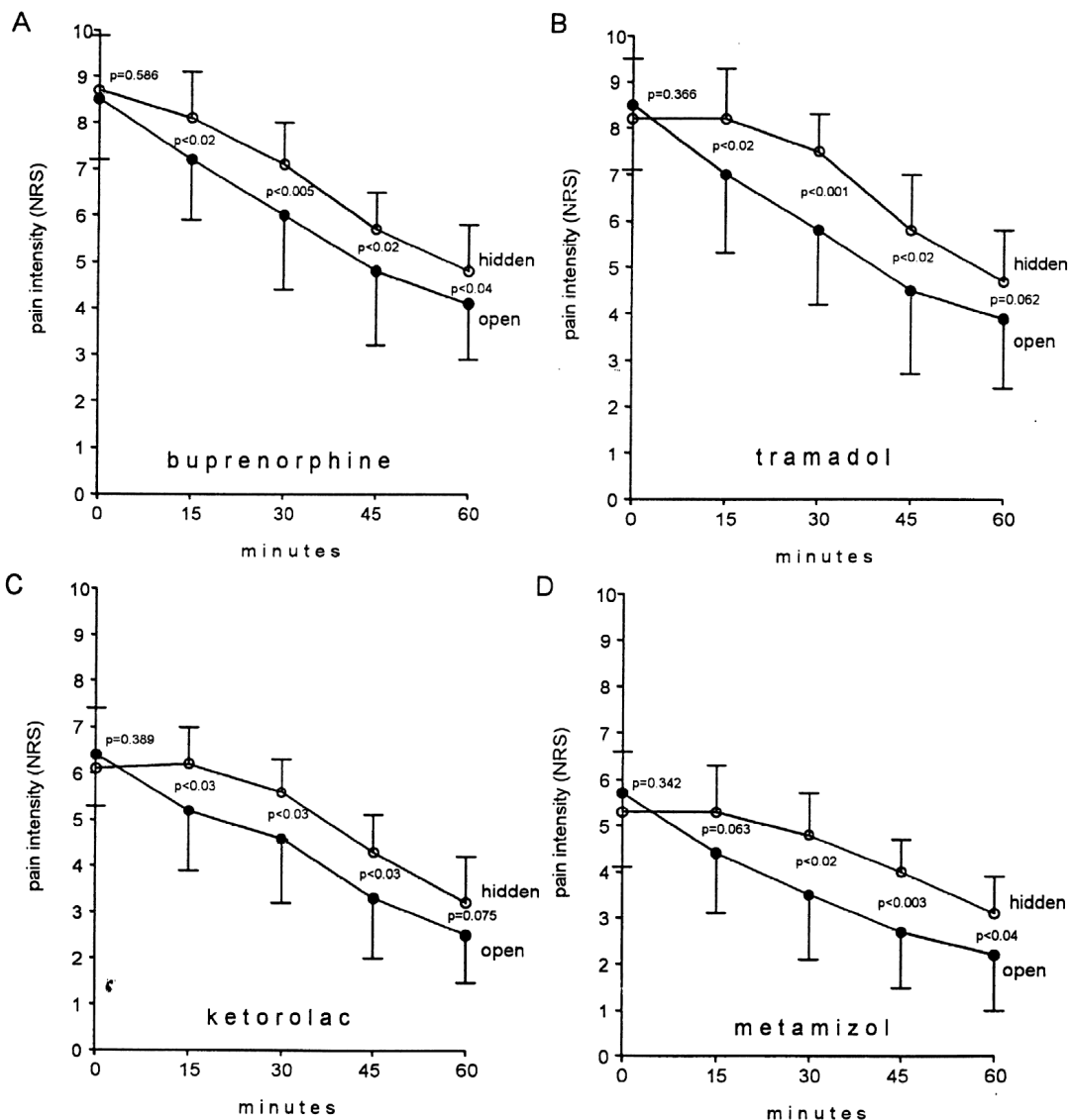
Possíveis explicações para o efeito placebo:

1. **Diminuição da ansiedade**
2. **Aprendizado (condicionamento)**
3. **Alteração de expectativas (A restauração de “senso de controle” parece ser fundamental)**

O controle sobre a apresentação do estressor é fundamental nas consequências do estresse



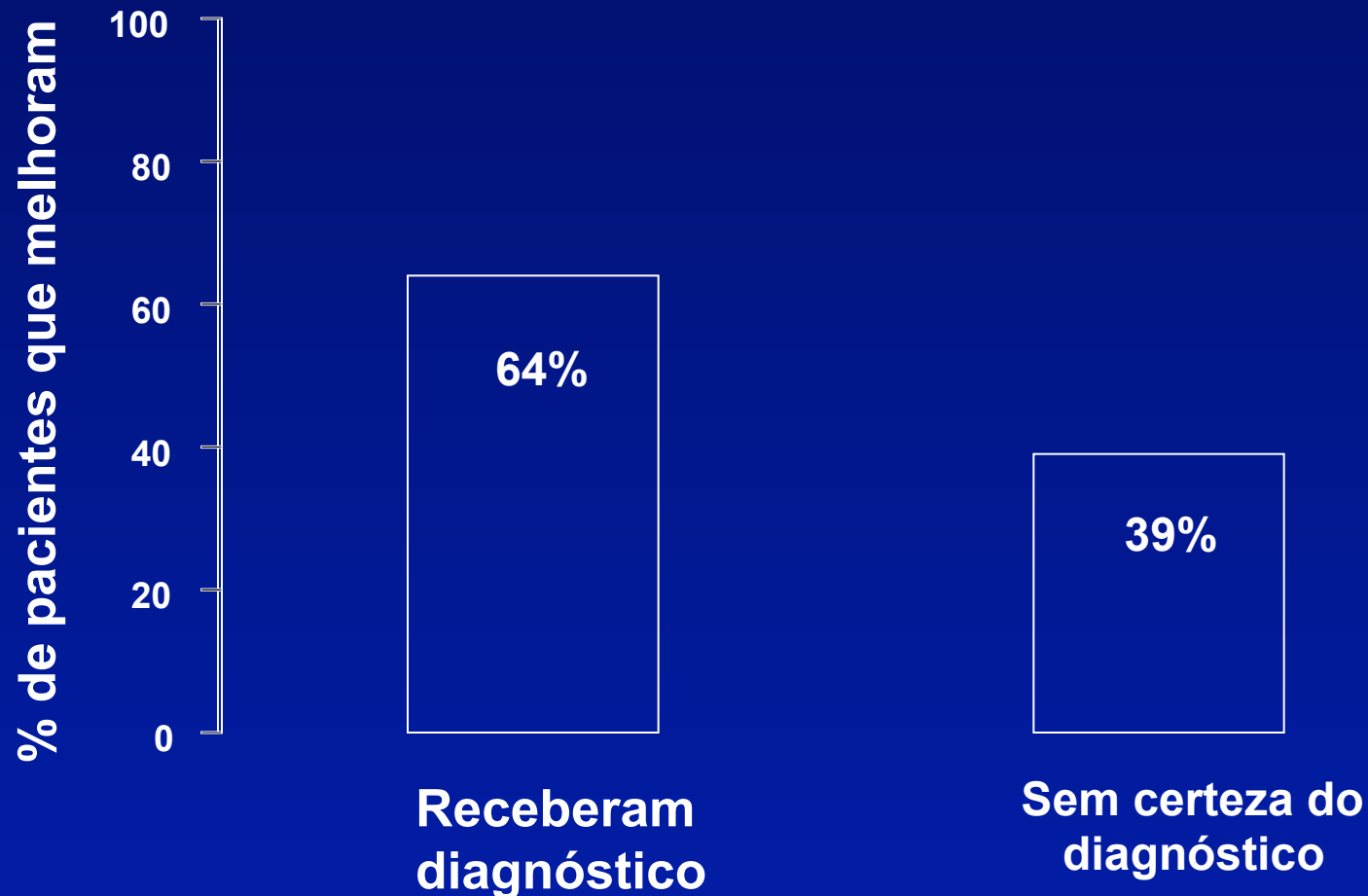
Úlceras gástricas,
atrofia de timo,
aumento das
adrenais



**Efeito da expectativa:
injeções EV visíveis
produzem analgesia
maior do que quando
“escondidas”.**

*(dor isquêmica provocada em
voluntários. Amanzio et al., Pain 90,
205, 2001)*

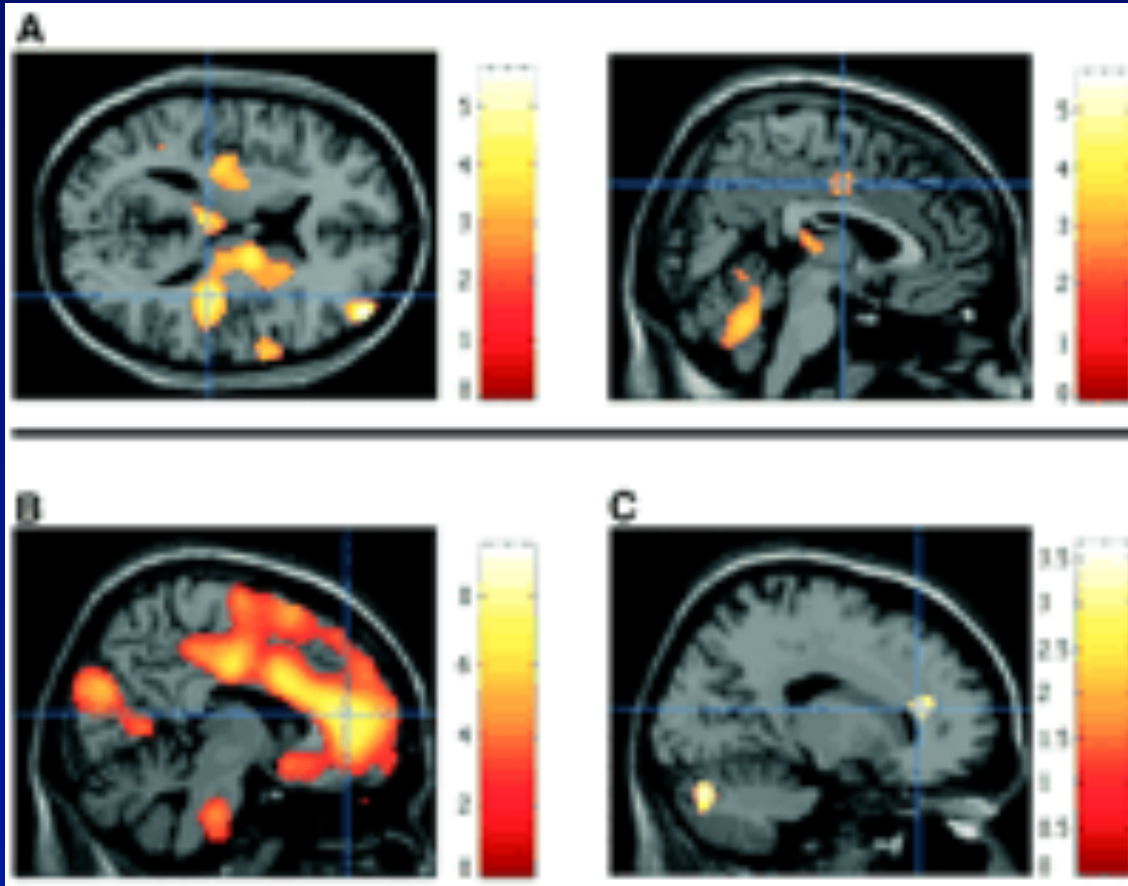
Expectativas: efeitos do diagnóstico em sintomas genéricos (43% das consultas não tem diagnóstico seguro)



Possíveis explicações para o efeito placebo:

1. **Diminuição da ansiedade**
2. **Aprendizado (condicionamento)**
3. **Alteração de expectativas (A restauração de “senso de controle” parece ser fundamental)**
4. **Mecanismos neurais (?): Endorfinas (?), glicocorticóides**

Mecanismos neurais relacionados à analgesia induzida por opióides e placebo



A. Ativação da ínsula, tálamo e cíngulo anterior caudal por estímulo doloroso.

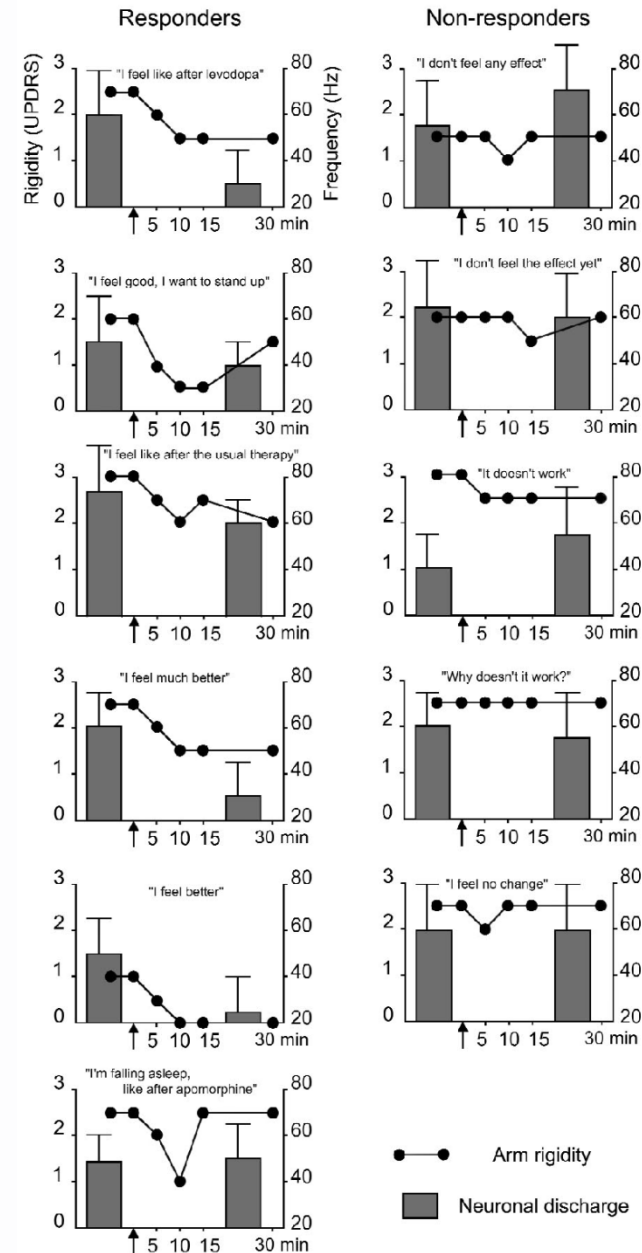
B. Ativação do cíngulo anterior rostral (e ponte) após analgesia por morfina.

C. Ativação do cíngulo anterior rostral após analgesia por placebo.

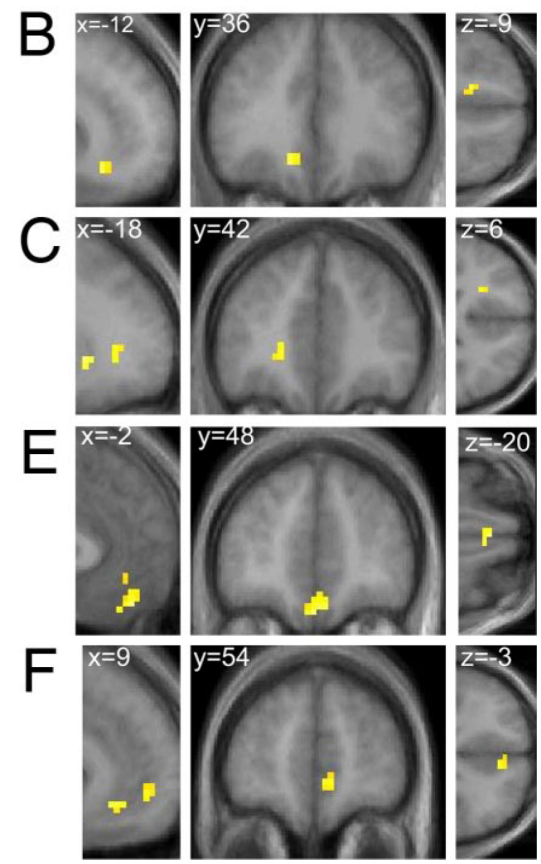
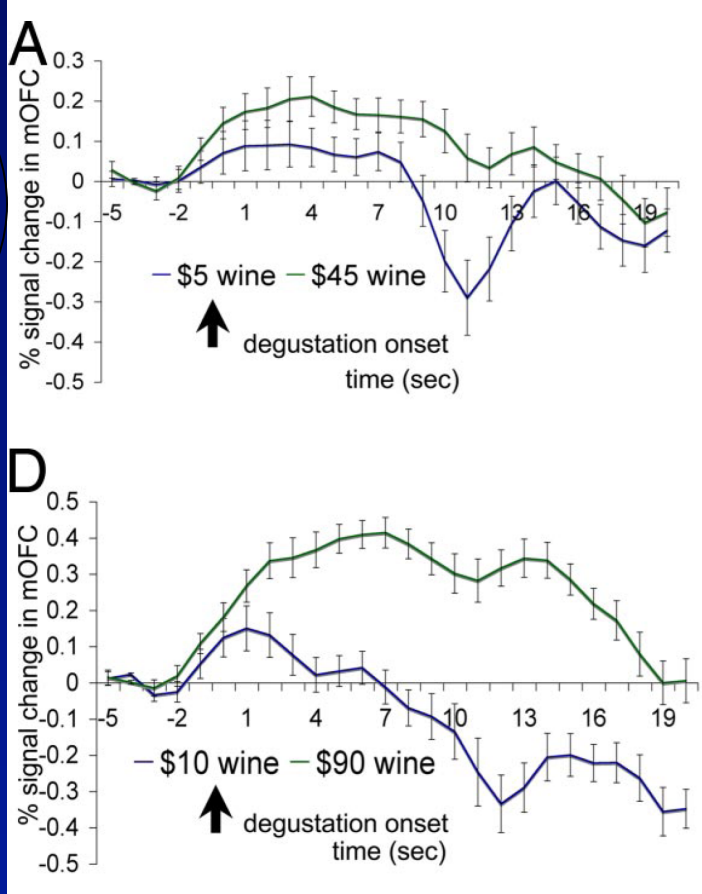
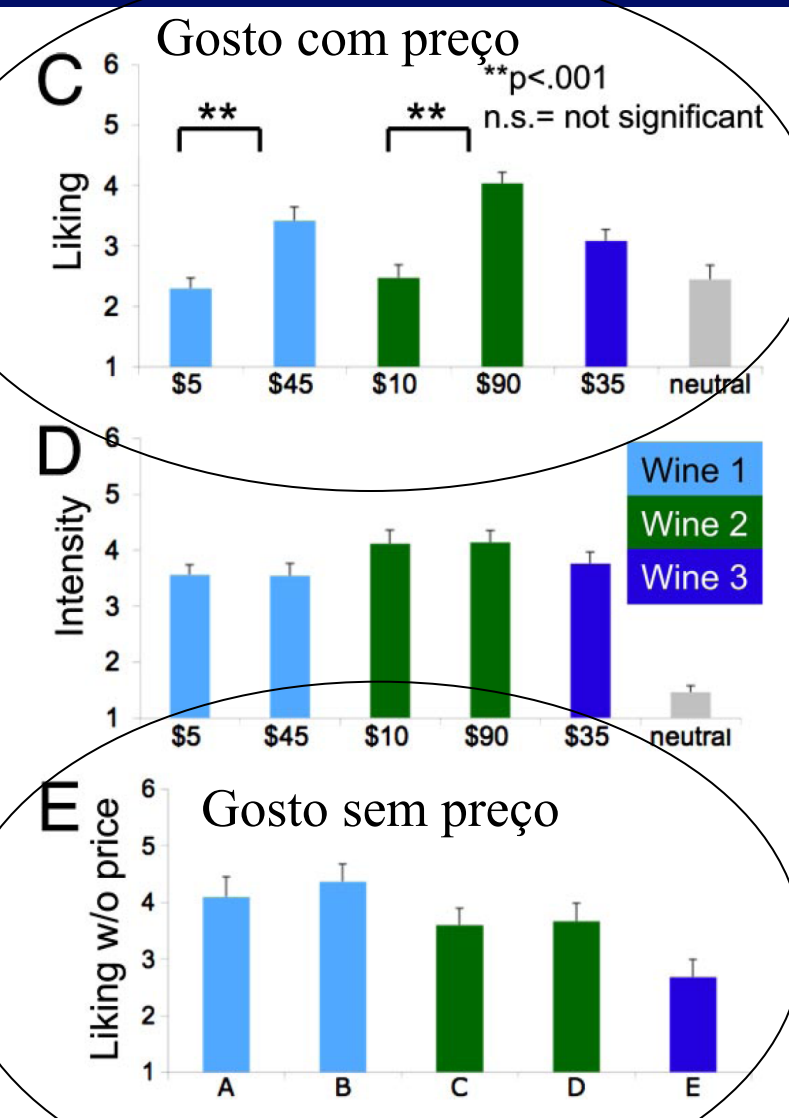
Mecanismos neurais relacionados à resposta placebo em doença de Parkinson

Atividade neuronal no
núcleo subtalâmico em
pacientes responsivos ou não
a placebo (injeção
subcutânea de salina com
sugestão de melhora motora)

Benedetti et al. Nature Neurosci 7, 587, 2004



Mecanismos neurais relacionados ao placebo: voluntários gostam mais e tem maior ativação do córtex pré-frontal para vinhos supostamente mais caros



Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness

Hilke Plassmann*, John O'Doherty*, Baba Shiv†, and Antonio Rangel**

PNAS 2008

Sugestões para incorporar aspectos do efeito placebo na terapêutica (melhorar expectativas, senso de controle e condicionamento)

- Segurança do paciente em relação à capacidade do médico
- Importância de itens associados com melhora (avental branco, exame físico cuidadoso, prescrição quando necessária)
- Sempre que possível, fornecer um diagnóstico e prognóstico
- Prescrição com otimismo realista e explicações sobre efeitos terapêutico e adversos

Risco do uso de terapias ineficazes para obter efeitos placebo positivos:

1. Ausência de melhora pode levar o paciente a perceber seu problema como mais grave e dificultar a resposta a outro tratamento (também por condicionamento)
2. Efeitos adversos produzidos por placebo (efeito nocebo: aproximadamente 25% em estudos clínicos, 6 x mais desistências por irritação GI em estudo multi-cêntrico com aspirina, náusea condicionada em 33% de pacientes em quimioterapia)

Porque avaliar cientificamente a eficácia dos tratamentos?

- 1. Evitar os erros grosseiros do passado. Por exemplo:
elixir de sulfonamida com dietileno glicol (1937);
Talidomida (1960s)**
- 2. Insatisfação com o método empírico (baseado na
experiência pessoal)**

Estudo comparativo entre novas abordagens cirúrgicas/anestésicas propostas pelo método empírico versus abordagens tradicionais:

20% dos casos: nova abordagem era melhor

50% dos casos: igual

25% dos casos: pior

Gilbert et al. Science 198:684, 1977

Causas do sucesso da Medicina “alternativa”

1. Científicas (?)

2. Não-científicas: fé e esperança do Médico e paciente, carisma do curandeiro, compreensão e tolerância do Médico (ex.: mortalidade menor com suporte emocional após infarto miocárdio ou carcinoma de mama)

Pergunta: a relação corpo-mente necessita das “explicações” da medicina alternativa?

Problemas da Medicina “alternativa”

1. Depende da chance casual do encontro do paciente com a doença “certa” e do Médico com o tratamento “certo”
2. Riscos de ausência de efeitos e/ou de efeitos adversos, incluindo interações: Kava e hepatotoxicidade, Erva de São João ativando metabolismo hepático de ACO e anticoagulantes, Sho-saiko-to e hepatotoxicidade (> 2000 anos de uso na China)

Medicina baseada em evidências

Significa integrar a experiência clínica com as melhores evidências clínicas externas obtidas de pesquisa sistemática

Procura utilizar explicitamente as melhores evidências disponíveis no momento para tomar decisões sobre o cuidado de pacientes individuais

Formas de estudos clínicos

1. Senso comum

2. Retrospectivos: a. caso-controle

b. transversais

3. Prospectivos: a. ensaio clínico controlado

b. coorte

c. retirada

d. reteste

Coma insulínico em esquizofrenia

1933: Sakel propôs o uso do coma insulínico em esquizofrenia

1957: Ackner et al.: um dos 1^{os} estudos clínicos controlados

Metodologia:

Controles adequados (coma barbitúrico)

Estratificação pelo tipo de esquizofrenia

Duplo-cego

Minimizaram acaso (randomização e n suficiente)

Coma insulínico em esquizofrenia: resultados do ensaio clínico

	Recuperados	Efeito residual	Sem efeito
Insulina	9	4	11
Barbitúrico	10	4	9

Literatura é cheia de exemplos de melhora em estudos não controlados que ensaios clínicos posteriores mostraram não serem mais eficazes que placebo:

- 1. Levamizole em herpes simples; melhora boa ou excelente em 85%**
- 2. Solventes orgânicos em herpes simples: melhora em 83%**
- 3. Ligação da mamária interna em angina: melhora na tolerância ao exercício em 100%**
- 4. recentemente: fosfoetanolamina no Brasil**

Riscos: efeitos adversos a fármacos

Nos EUA: Efeitos colaterais a fármacos causam 2 milhões de internações por ano, e 140.000 mortes

Brasil (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas da Fiocruz):

Entre 2008 e 2012: 138.376 intoxicações registradas (365 mortes). 27% das intoxicações eram por fármacos (mais que agrotóxicos ou animais peçonhentos)

Avaliação de efeitos adversos a fármacos:

- 1. Estudos toxicológicos em animais**
- 2. Estudos iniciais em voluntários e pacientes**
- 3. Registro voluntário (FDA e companhias Farmacêuticas)**
- 4. Estudos de caso-controle (ex. Câncer vaginal por dietilbestrol)**
- 5. Estatísticas Nacionais (ex. Focomielia por talidomida)**
- 6. Vigilância intensiva pós-mercado (ex. Boston Collaborative Drug Surveillance Program)**

Problema dos fármacos novos

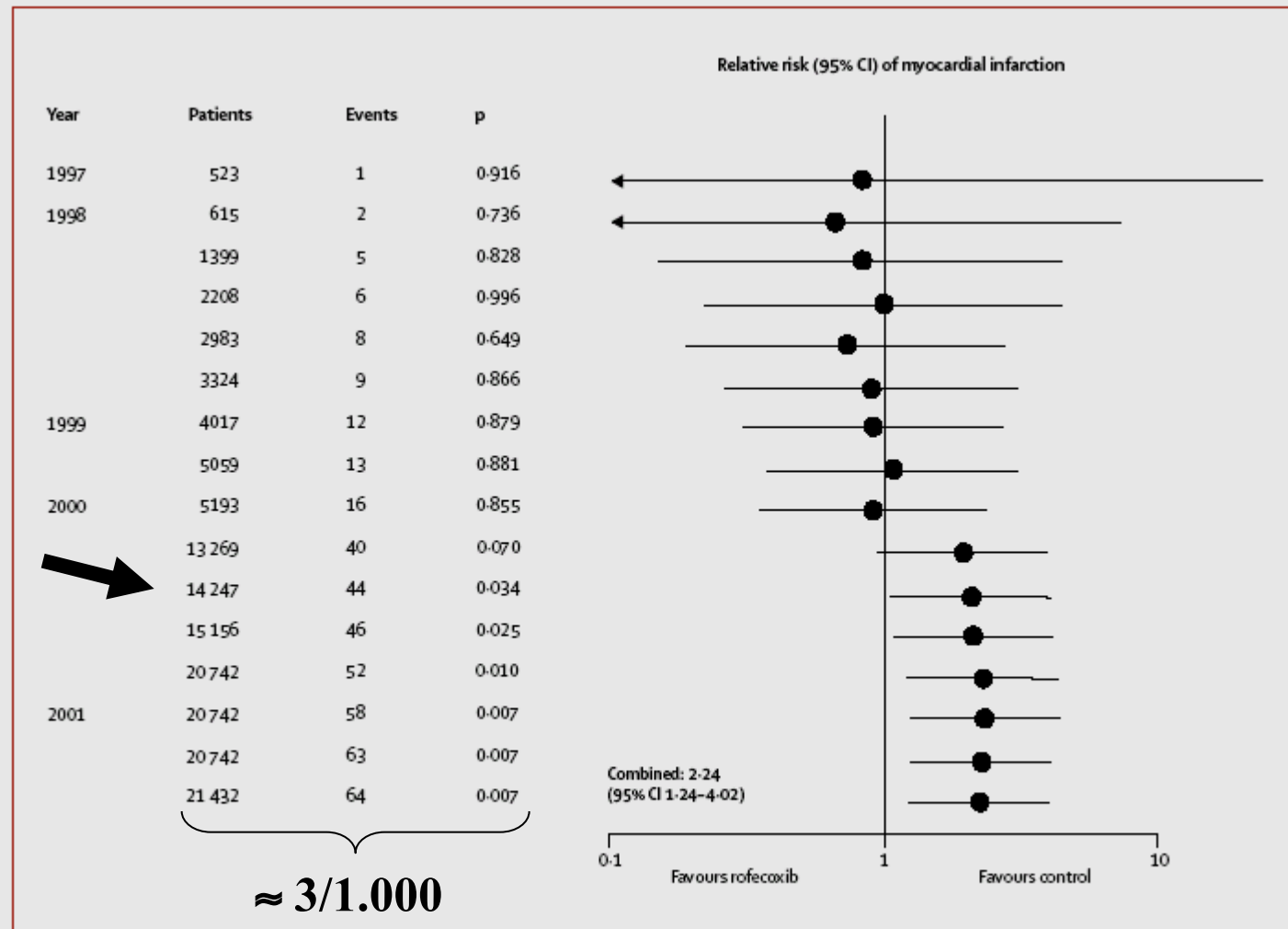


Figure 3: Cumulative meta-analysis of randomised trials comparing rofecoxib with control
See figure 2 for sequence of trials.

Risco de infarto do miocárdio por Viox (rofecoxib): meta-análise cumulativa indicava que desde 2000 haviam evidências de efeito adverso importante (*JÜni P, Lancet 2004*)

O que justifica uma intervenção
terapêutica: conhecimento sobre a
efetividade do tratamento

Eficácia

Segurança

Aderência



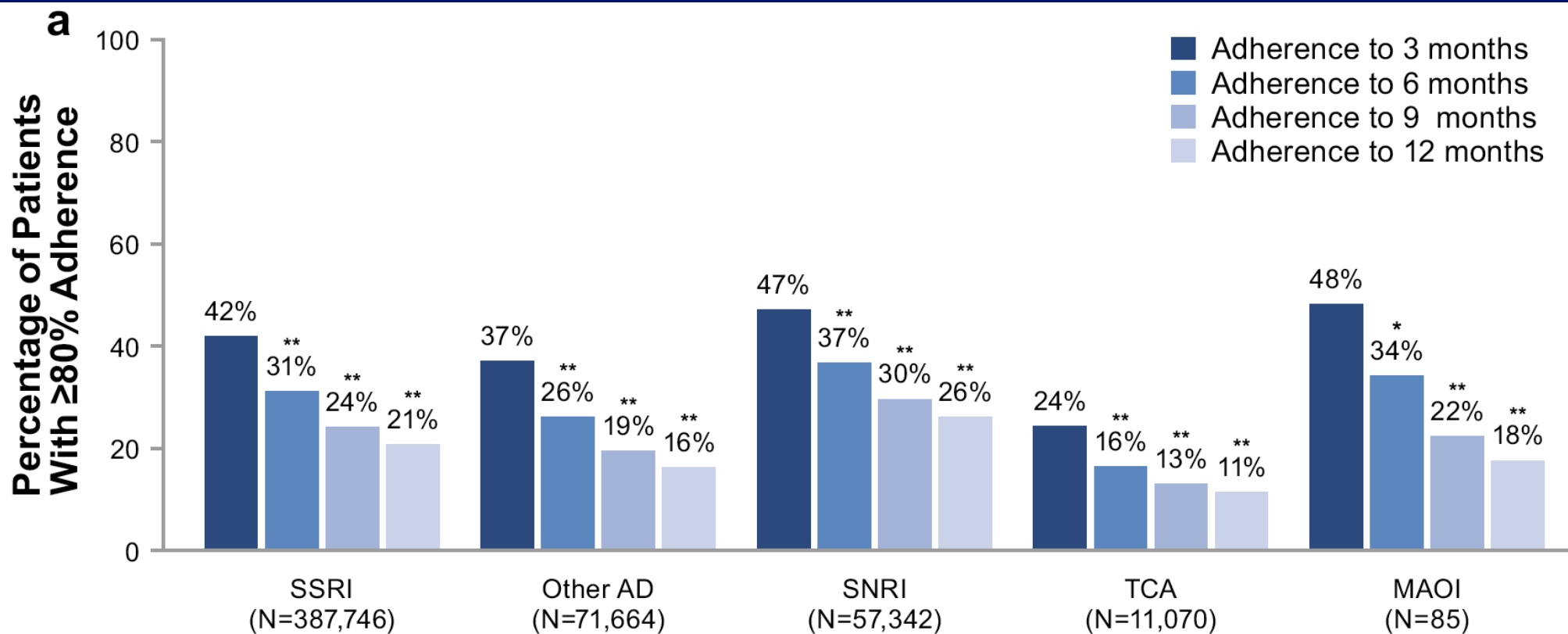
Efetividade

Aderência a diferentes grupos de antidepressivos dos 3 aos 12 meses de tratamento

Adherence and Persistence Across Antidepressant Therapeutic Classes: A Retrospective Claims Analysis Among Insured US Patients with Major Depressive Disorder (MDD)

Katelyn R. Keyloun¹ · Ryan N. Hansen² · Zsolt Hepp¹ · Patrick Gillard¹ · Michael E. Thase³ · Emily Beth Devine²

CNS Drugs
2017



Detecção de problemas de aderência

1. Ausência de resposta terapêutica

2. Falta a consultas

3. Questionar pacientes que não respondem

Fontes de Informação:

Úteis

Literatura científica primária em revistas de alto padrão (*N. Engl. J. Med., Lancet, JAMA, Brit. Med. J. etc.*)

Revisões secundárias da literatura em revistas ou livros de alto padrão

Pouco úteis (ou inúteis)

1. Literatura de companhias farmacêuticas
2. “Especialistas” com interesses secundários
3. Literatura que assume eficácia e discute outros aspectos (como o mecanismo de ação)



A indústria Farmacêutica

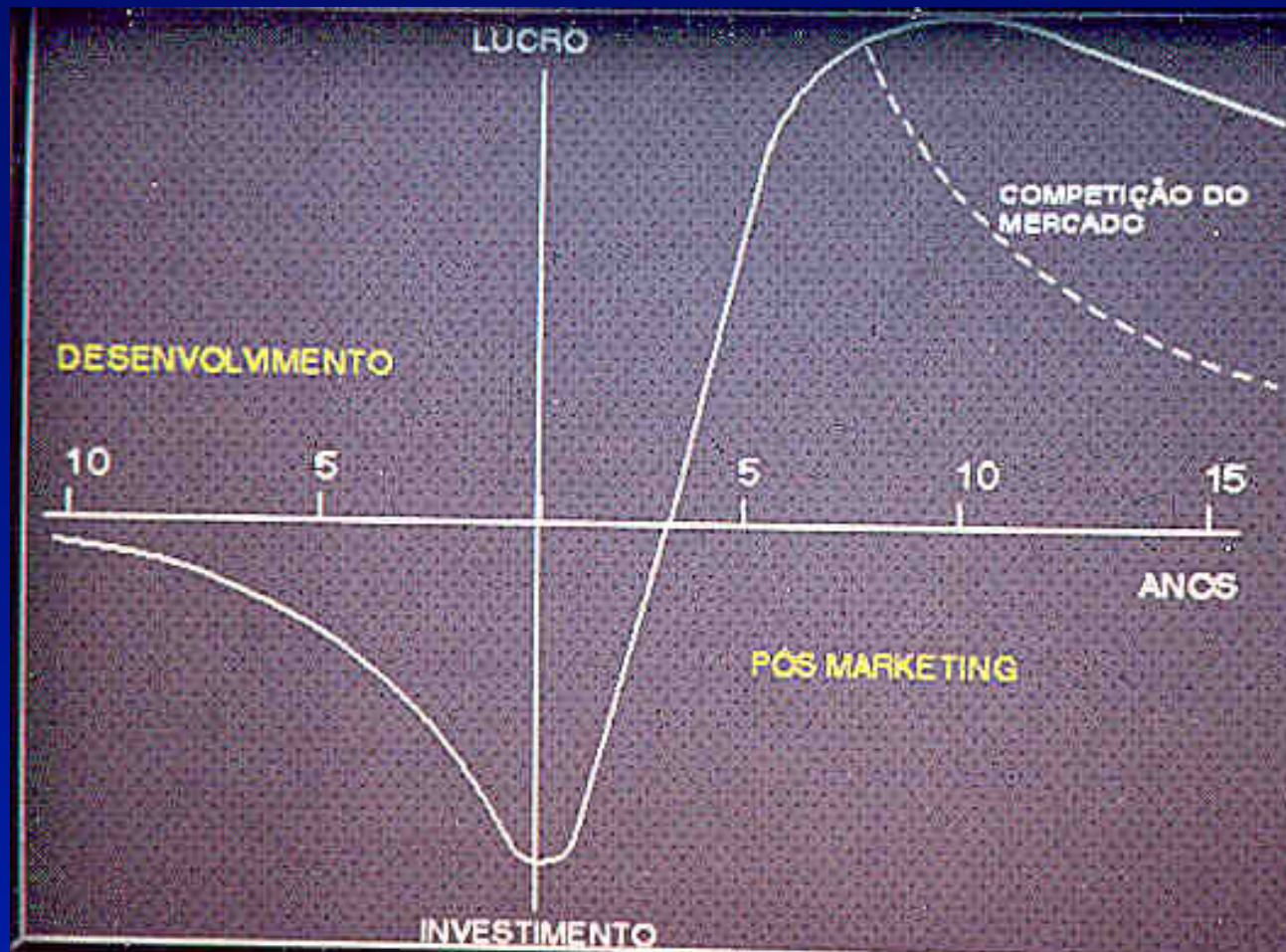
Porquê tantos medicamentos e as “novidades” são tão caras?

(exemplo extremo: lançamento em 2017 Deflazacort (Marathon Pharmaceuticals) para Distrofia muscular de Duchenne: preço para o tratamento anual US\$ 89.000,00!!!)

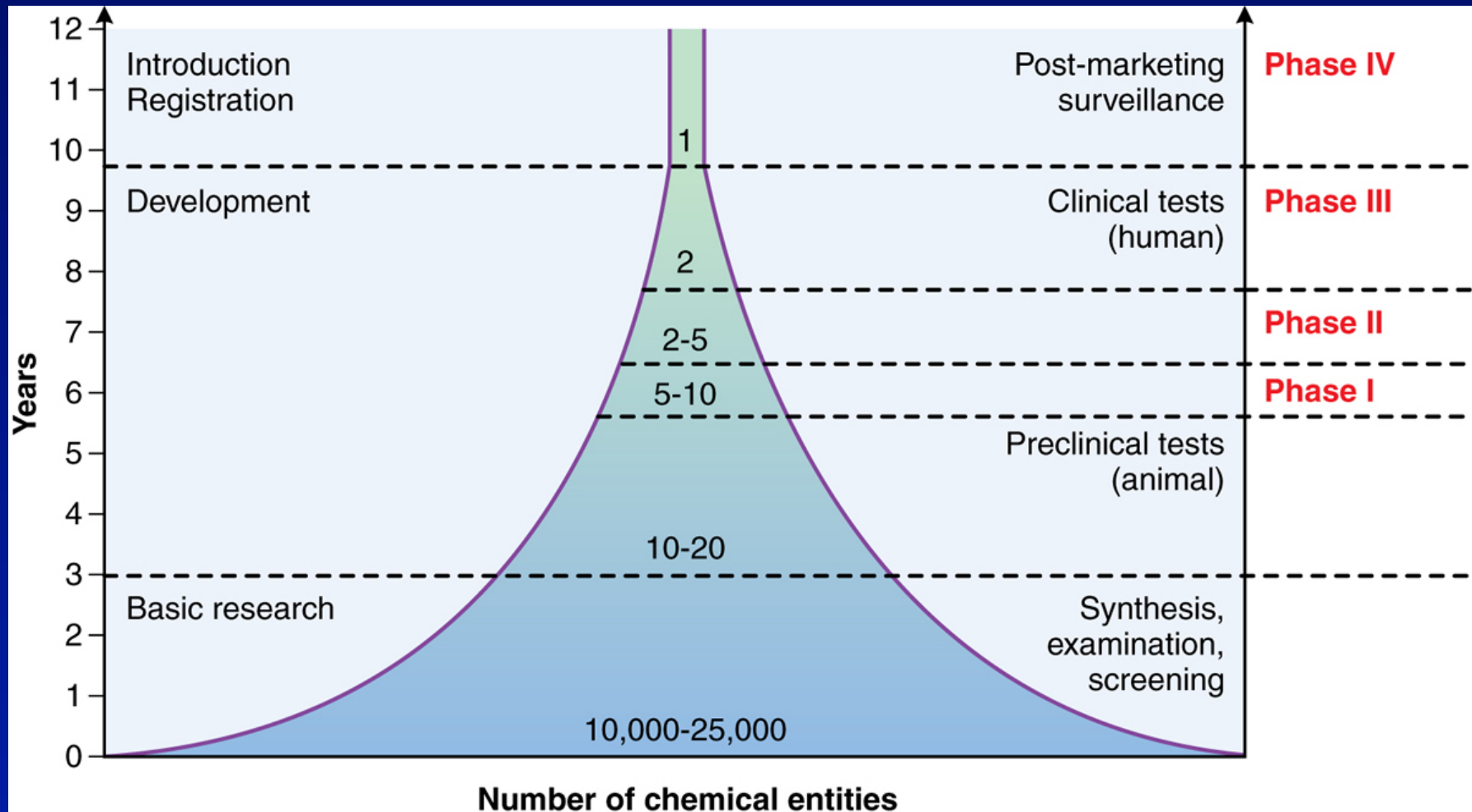
OMS: Essential medicines are those that satisfy the priority health care needs of the population (+/- 340 em 2015)

Fármaco (2016)	<u>Medicamento</u> <u>(na lista OMS)</u>	Conpanhia	Lucro (US\$ bilhões)	Indicação
1. Humira	adalimumab	Abbvie	16,078	Artrite reumatóide
2. Harvoni	<u>Ledipasvir/sofosbuvir</u>	Gilead Sci	9,081	Hepatice C
3. Enbrel	Etanercept	Amgen e Pfizer	8,874	Artrite reumatóide
4. Rituxan	<u>rituximab</u>	Roche e Biogen	8,583	Linfoma e leucemia
5. Remicade	Infliximab	Merck e Johnson	7,829	Crohn’s disease
6. Revlimia	Lenalidomide	Celgene	6,974	Mieloma múltiplo
7.Avastin	<u>Bevacizumab</u>	Roche	6,752	Cancer coloretal metastático etc
8. Herceptin	Trastuzunab	Roche	6,751	Cancer mama com HER2
9. Lantus	Insulina glargina	Sanofi	6,054	diabetes
10. Prevnar13	Pneumococcal13-valent conjugate vaccine	Pfizer	5,718	Prevença de infecção por pneumococo
11. Xarelto	Rivaroxaban	Bayer e Johnson		Trombose, embolia pulmonar, redução risco AVC isquem
12. Eylea	Aflibercept	Bayer e Regeneraton Pharm	5,045	Degeneração macular
13.Lyrica	Pregabalin	Pfizer	4,966	Anticonvulsivante, dor neuropática
14. Neulasta e neupodegn	Pengfilgrastim/filgrastim	Amgen e Kayows Hakko Kirin	4,701	Combater neutropenia em quimio/ radioterapia
15. Advair/ seretide	Fluticasone/salmeterol	GlaxoSmithkline	4,325	asma

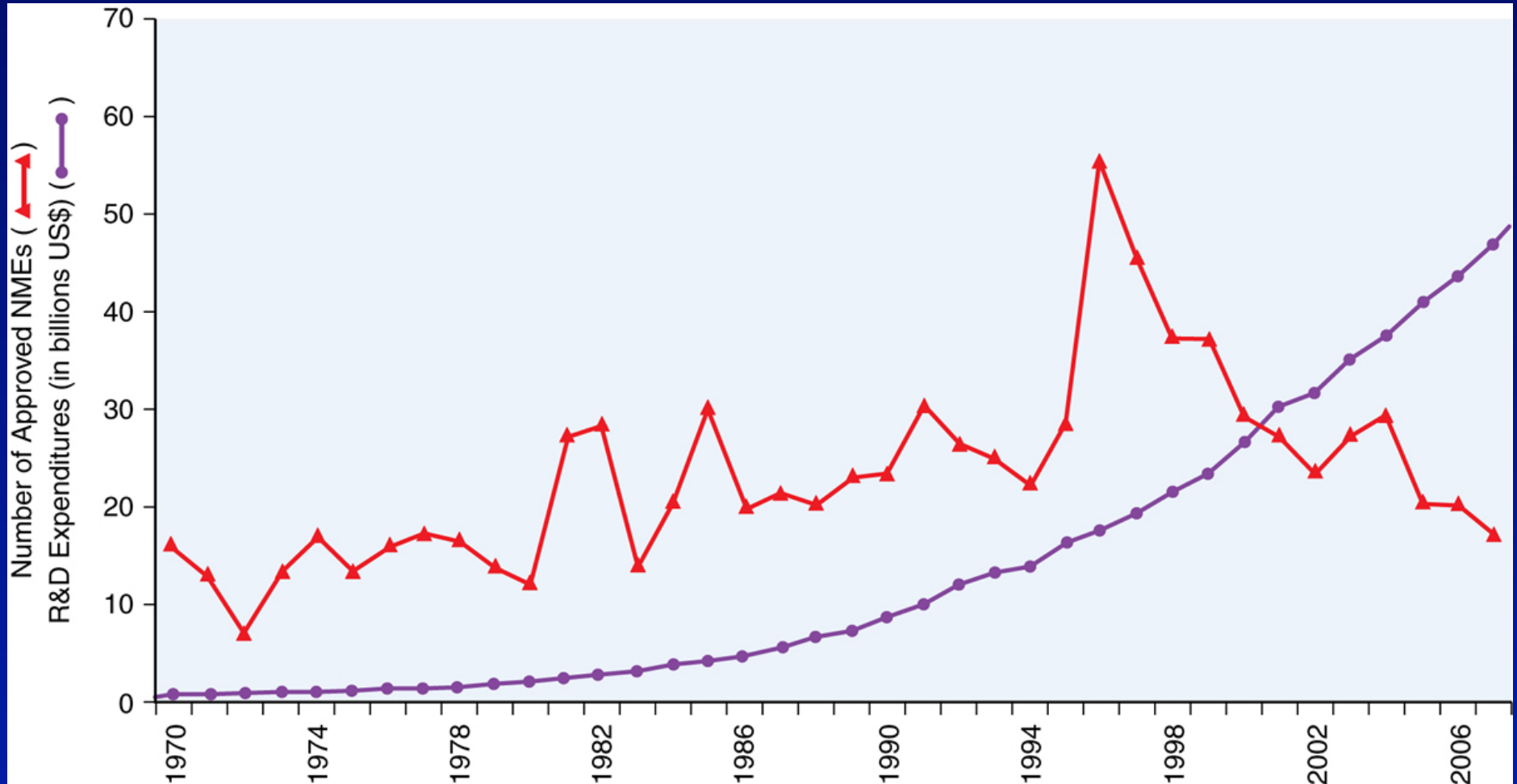
Papel da Indústria Farmacêutica: desenvolvimento de uma droga



Papel da Indústria Farmacêutica: desenvolvimento de uma droga



Papel da Indústria Farmacêutica: gastos em pesquisa e desenvolvimento



Papel da Indústria Farmacêutica

Custo médio para nova droga: atualmente, segundo a indústria, próximo de 1 bilhão de dólares ????

Mercado Mundial: > US\$ 1 trilhão/ano (2015)

Posição do Brasil: 2014: 6º lugar em gastos com medicamentos (US\$ 29,4 bilhões), 146 US\$/pessoa (2011), 12,7% do gasto anual em Saúde)

mas...

How the drug industry distorts medicine and politics.

America's Other Drug Problem

By ARNOLD S. RELMAN and MARCIA ANGELL

THE NEW REPUBLIC : DECEMBER 16, 2002

- Lucros maiores do que qualquer outra indústria norte-americana (Brasil 2017: aumento de 12% do faturamento!!!)
- Maior parte das novas drogas não são “novas”, apenas “me too”
- De 1990 a 2002, só 23% das drogas aprovadas pelo FDA representavam “significant improvement”
- Maior parte das drogas realmente novas foram desenvolvidas inicialmente por instituições financiadas pelo governo (em 1995, das 5 drogas mais vendidas, 16 das 17 descobertas científicas que levaram ao seu desenvolvimento não vieram da indústria!)
- Custo real de nova droga, descontando os “dividendos não gerados” (50% do total), deduções de impostos, gastos menores de desenvolver drogas “me too” (não contabilizados na estimativa): talvez de US\$ 100 milhões

Até 2000: maior parte dos estudos clínicos de novas drogas eram feitas em centros universitários sob patrocínio da indústria.

A partir daí: mais de 50% em “Contract Research Organizations” (mais de 100 no mundo, girando mais de US\$ 7 bilhões /ano). Os resultados são analisados e interpretados pela Indústria.

Além disso, quase todos especialistas acadêmicos qualificados para conduzir estudos clínicos foram pagos como consultores ou conferencistas pela indústria

Exemplo de parceria público-privado: A história da eritropoitina

- Verba pública
 - 1960s: Uma longa série de estudos : anemia da insuficiência renal decorre de falta de substância produzida pelo rim
 - 1976: Cientista da Universidade de Chicago identificou quimicamente a eritropoitina (não pediu patente)
 - Universidade Columbia desenvolveu e patenteou a técnica do gene recombinante
- Verba privada
 - 1987: Amgen patenteou a síntese (utilizando a técnica da Columbia) da eritropoitina e testou seu uso clínico
 - Gerou US\$ 2 bilhões/ano, pagos principalmente pela Medicare (Governamental). A Universidade de Columbia recebe 1%

Marketing, e não a pesquisa, é o maior foco da indústria farmacêutica

Pesquisa (EUA): 15 a 17% dos gastos

Marketing (EUA): 36% dos gastos (mais de 1/3 dos trabalhadores)

Maior lobby no Congresso dos EUA (>1 lobista/congressista)

Maior parte da educação médica financiada pela Indústria vem dos departamentos de marketing!!!!

Gastos da Indústria Farmacêutica: no Brasil até US\$ 8.000,00/ano/médico; Nos EUA: US\$ 8 bilhões de amostras “grátis”/ano

Marketing representa 22% custo do remédio

EUA: 1 representante/12 médicos (> 88.000 representantes)

Papel da Indústria Farmacêutica: fontes de informação

Análise de 100 anúncios em revistas de Medicina (EUA):

32% enganadores

57% pouco ou nenhum valor educacional

44% levariam à prescrição inadequada

“Proceedings” de simpósios educacionais promovidos pela Indústria Farmacêutica: 41% incluem informações enganosas

Maximização de problemas: o caso de disfunção erétil

- Anúncio de página inteira na Austrália: 39% de homens que visitam clínico geral tem problemas de ereção (Capa com casal entre 30-40 anos: “Erection problems: hard to talk about, easy to treat”)
- Origem da informação: abstract. No artigo completo: 39% incluía todas as categorias (inclusive aqueles que tiveram o problema ocasionalmente)
A idade média dos que reportaram disfunção erétil completa: 71 anos! (outro estudo recente da Austrália encontrou que só 3% dos homens nos 40s anos referiam problemas eréteis).
- O anúncio indicava a organização (Impotence Australia) envolvida no estudo, mas omitia que ela era financiada pela Pfizer (Viagra).
- Defendendo a promoção pública de problemas eréteis, o porta-voz da Pfizer disse: “The best consumer is an educated consumer . . . Who better than the manufacturer to help this process?” (personal communication, 5 March, 2002).

Outros problemas: Escolha de dados a serem publicados

“Esconder” efeitos adversos

“Ghost writing”

Data “Ownership” and Transfer

- Pfizer-sponsored studies belong to Pfizer, not to any individual
- Purpose of data is to support, directly or indirectly, marketing of our product
 - Through use in label enhancements, sNDA filings
 - Through publications for field force use
 - Through publications that can be utilized to support off-label data dissemination
- Therefore commercial marketing/medical need to be involved in all data dissemination efforts

Fig. 1 Excerpt from document regarding marketing of sertraline (Pfizer)



◆Don't introduce the issue!!!

- Maintain focus on main message.
Primary objective is to effectively control all symptoms of psychoses and reintegrate the patient.

European Planners Meeting

Fig. 5 Eli Lilly instructions to sales reps regarding weight gain issue

A influência “científica” da indústria farmacêutica
Market-based medicine versus evidence-based medicine

Exemplo de “Ghost writing”: Email recebido em 4/4/2014

.....could you help us pre-review them and give us some professional suggestion? And if you think it is in good quality and suitable for publication after our revision according to your kind advise, **could you join in the paper as another Corresponding Author?**

....if you are able to spend some precious time to do this kind favor for us and help the paper accepted by any SCI journals with your kind help, **I sincerely hope that you can accept our 400US\$ international cooperation fund to you for each paper for acknowledging your corresponding kind help and advise,** really thanks!

if my team could publish the paper on international journals, we can apply for more fund from our university and Chinese government

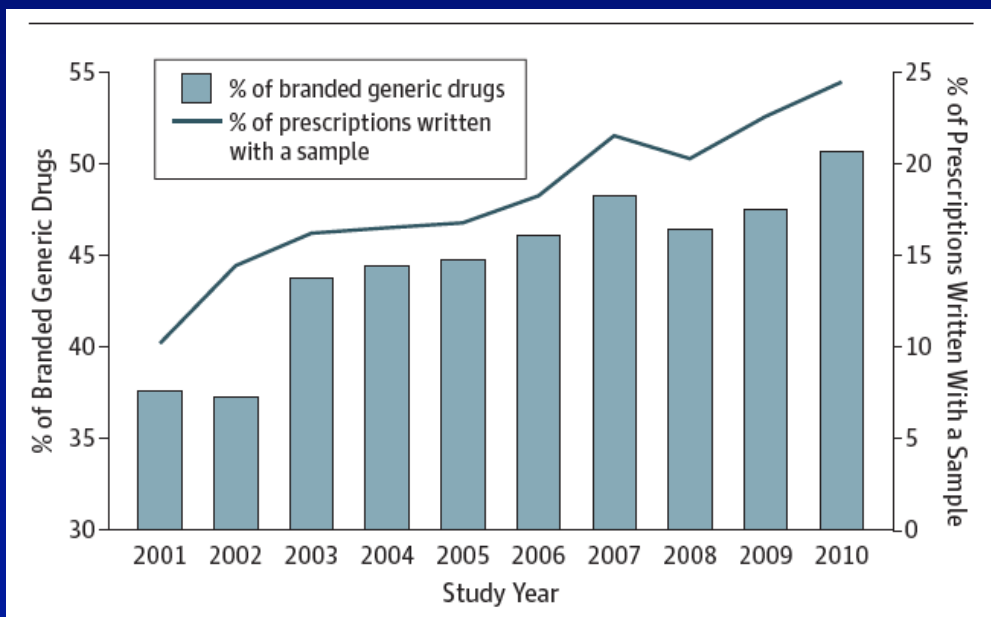
..... maybe I am able **to invite you to Beijing freely** for the meeting and deep discussion between us in final several months, 2014 or first several months, 2015.

Influência das amostras “grátis”

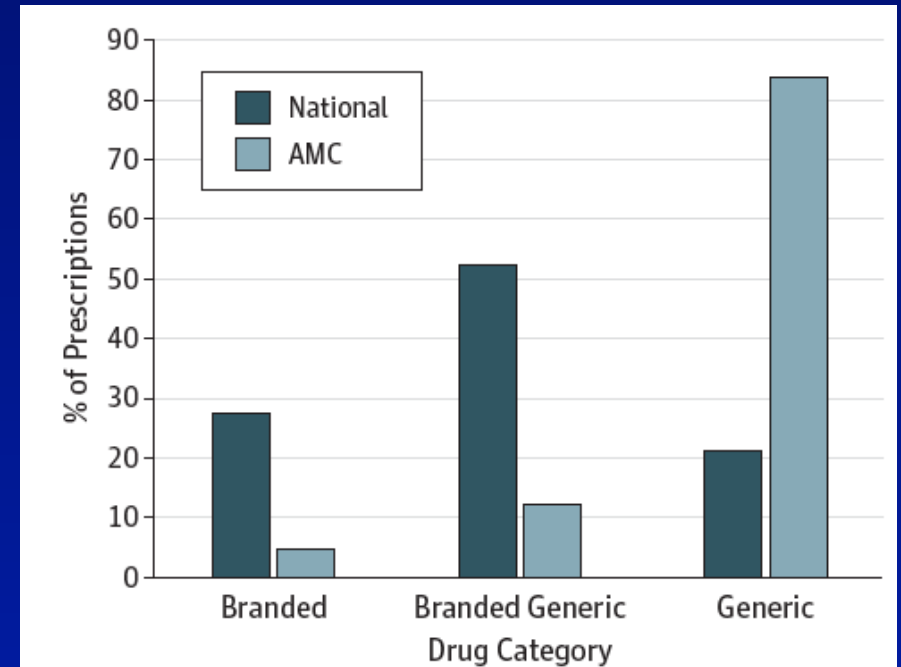
Characterizing the Relationship Between Free Drug Samples and Prescription Patterns for Acne Vulgaris and Rosacea

Michael P. Hurley, MS; Randall S. Stafford, MD, PhD; Alfred T. Lane, MD, MA

JAMA Dermatology 2014

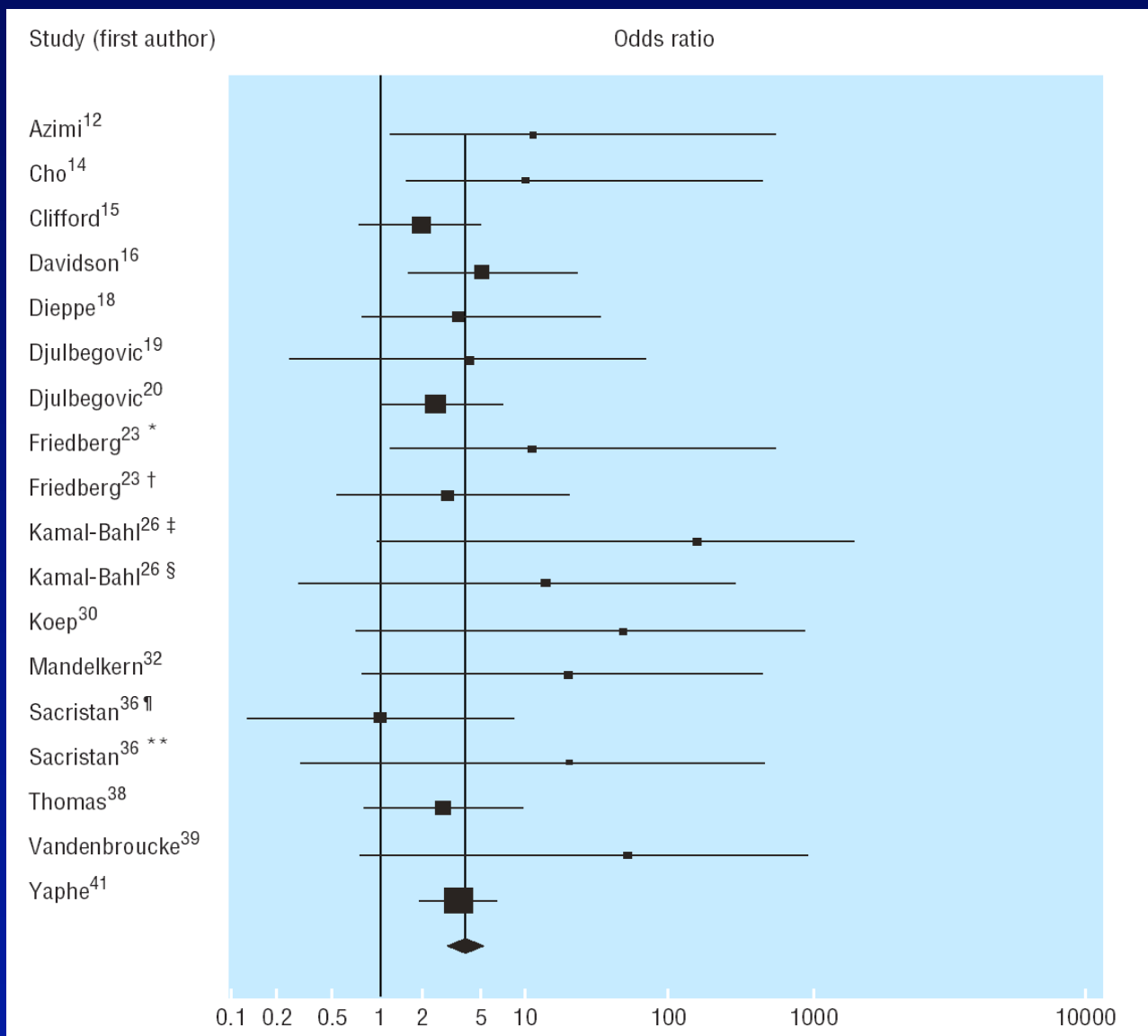


Relação entre a % de prescrições dadas com uma amostra grátis e % das prescrições do medicamento ($r=0,92$)



Prescrição de drogas comerciais e genéricas em geral e em serviço universitário (AMC)

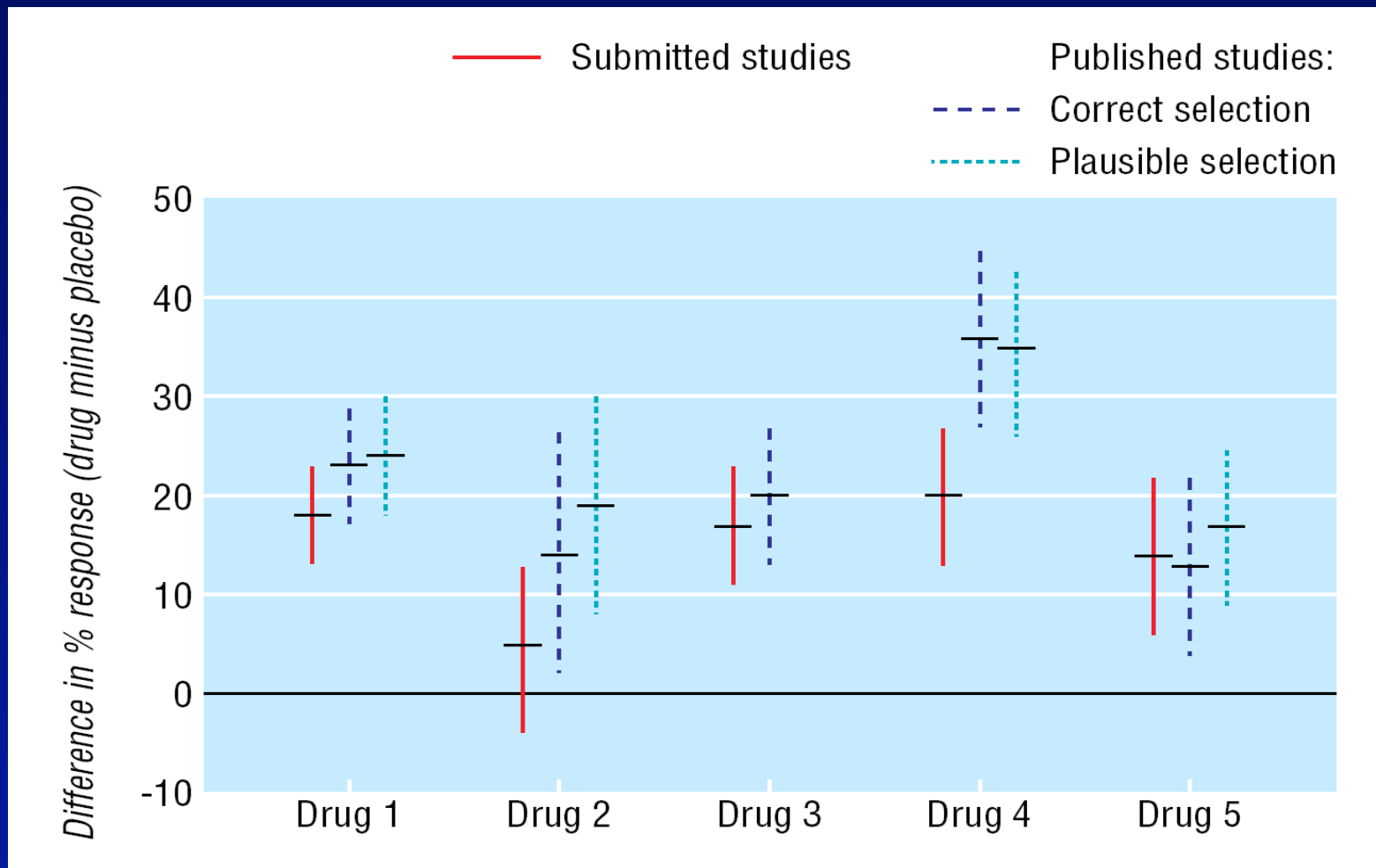
A influência da indústria na Ciência



Comparação de resultados entre estudos financiados pela indústria X não financiados por ela favorecem os primeiros
(resultados de 18 estudos comparativos)

Lexchin et al. BMJ, 326:1167, 2003.

Problema de considerar somente dados publicados



Diferença na resposta (% droga – placebo) de todos estudos submetidos, publicados sem duplicações (Correct) ou com possíveis duplicações (plausible) *Melander et al., 2003*



British Medical Journal
(326:1155, 2003)

**Editorial: No more free
lunches**

*(patients will benefit from
doctors and drug companies
disentangling)*



Quatro em cada cinco médicos recebem visita de fabricantes; desses, 48% indicam remédios sugeridos pela indústria.

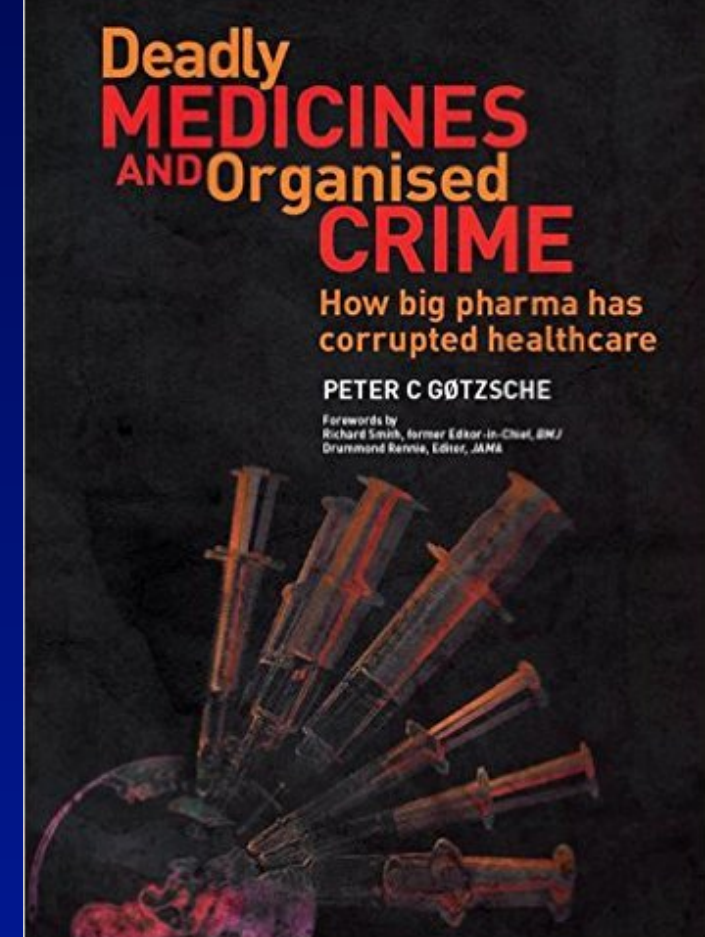
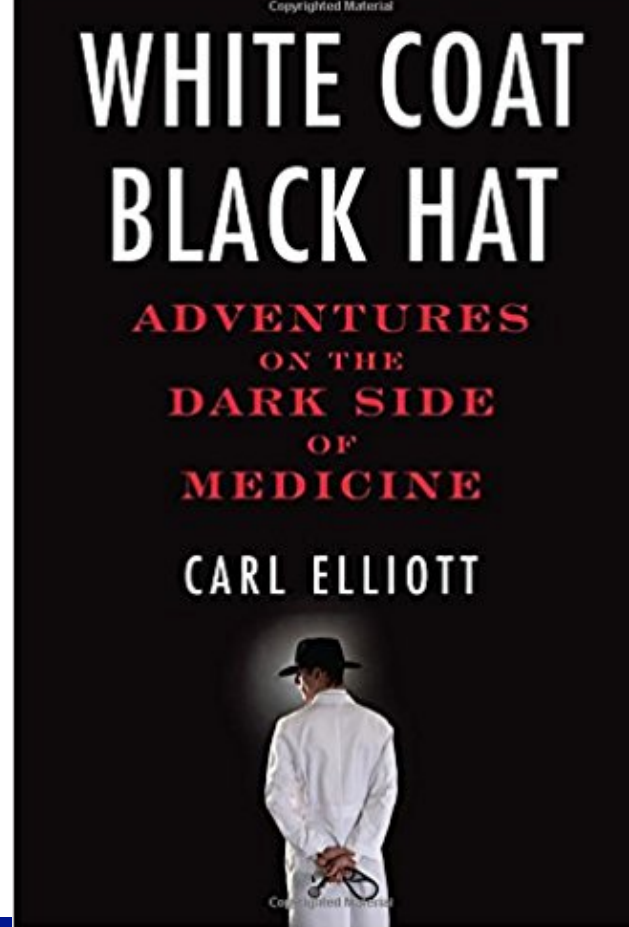
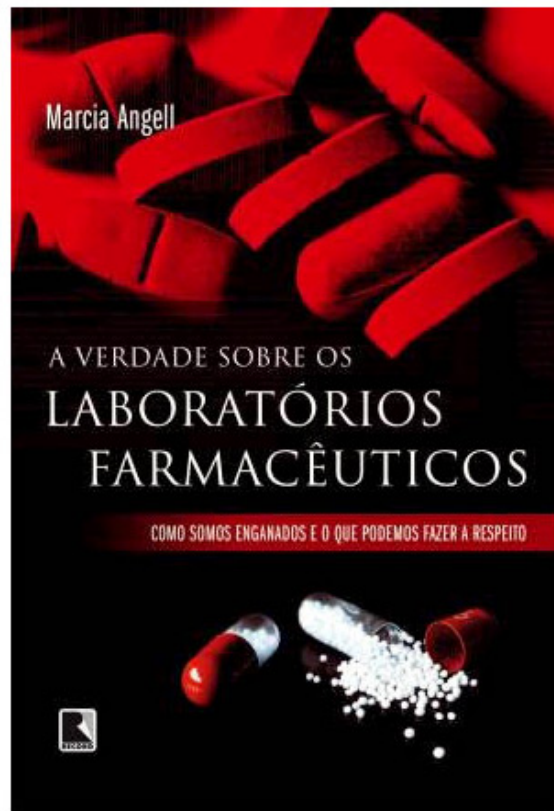
80% deles recebem visitas dos propagandistas de medicamentos, em média, oito por mês.

93% dos médicos afirmam ter recebido, nos últimos 12 meses, produtos, benefícios ou pagamento da indústria em valores até R\$ 500.

Outros 37% declaram que ganharam presentes de maior valor, desde cursos a viagens para congressos internacionais.

A maioria dos médicos (62%) avalia de forma positiva a relação com a indústria.

Para 73% deles, os congressos científicos não se viabilizariam sem apoio da indústria de medicamentos e de equipamentos.



Bibliografia recomendada!