

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE ESTUDOS REFERENTES A EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA UTILIZADOS NO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

Victor Zanetti Drumond¹
Fabiano Lopes Silva²
Marcelo de Souza Fragoso Sant'Ana³
Marcelo Enéas de Almeida Souza Filho⁴
Michel Campos Ribeiro^{5,6}

RESUMO

Sabe-se que uma droga pode ser apresentada nas formas genérica e de referência e que devem possuir uma relação de bioequivalência. Tal atributo assegura que os produtos apresentem as mesmas características e propriedades. No referido trabalho, objetiva-se realizar uma revisão bibliográfica abordando a bioequivalência entre as formas genéricas e de referência, visando informações que mostrem se existe ou não disparidades entre os mesmos. Foi dada ênfase nos medicamentos que são frequentes na terapêutica medicamentosa em odontologia. Levanta-se o questionamento com a relação a segurança do uso de medicamentos genéricos tanto no emprego terapêutico quanto profilático. O artigo foi elaborado dando destaque às duas principais classes de medicamentos utilizados pelo cirurgião-dentista: Antibióticos e Antiinflamatórios Não-Esteroidais.

Palavras-chave: Bioequivalência. Medicamentos genéricos. AINEs. Antibióticos; Odontologia.

ABSTRACT

It is known that a drug can be presented in generic forms and reference and should have a bioequivalence ratio. This attribute ensures that products have the same characteristics and properties. In the mentioned work, a bibliographical review was made on the bioequivalence between the generic and the reference configuration, aiming information that shows whether or not there are disparities between them. Emphasis was placed on drugs that are common in drug therapy in dental practice. The question is raised with respect to the safety of the use of generic drugs in both employment and treatment. The article was elaborated highlighting

¹ Aluno de graduação do curso de odontologia - Faculdade Pitágoras, Ipatinga, MG, Brasil.

² Aluno de graduação do curso de odontologia - FADIPA, Ipatinga, MG, Brasil.

³ Aluno de graduação do curso de medicina - IMES (Instituto Metropolitano de Ensino Superior), Ipatinga, MG, Brasil.

⁴ Membro do corpo clínico do Hospital e Maternidade Vital Brazil, Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Fundação São Camilo, Timóteo, MG, Brasil.

⁵ Professor disciplina Cirurgia I e II do curso de odontologia – FADIPA, Ipatinga, MG, Brasil. Membro do corpo clínico do Hospital Márcio Cunha, Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial - Fundação São Francisco Xavier, Ipatinga, MG, Brasil.

⁶ Autor Correspondente: Michel Campos Ribeiro - Rua Americio 319 ap 201, Bairro Imbaubas, Ipatinga, MG. CEP 35.160-247. Telefone: (31) 98486-3929 - E-mail: maxilofacialmcr@yahoo.com.br.

the two main classes of drugs used by the dentist: Antibiotics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.

Key-words: Bioequivalence. Generic drugs. NSAIDs. Antibiotics. Dentistry.

1 INTRODUÇÃO

Mesmo com uma vasta gama de estudos, existe ainda um questionamento, tanto por parte do profissional quanto pela comunidade, no que se diz respeito a qualidade e eficácia de drogas genéricas, similares e de referência.¹ A indagação é ainda maior quando se abordam os medicamentos genéricos, mesmo que existam protocolos que regulamentam a fabricação desses, obrigando as companhias farmacêuticas a adequarem o produto genérico em mesmo padrão de eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos de referência.²⁻³ Os estudos que avaliam a eficácia e bioequivalência dos fármacos, pontuando as semelhanças e as possíveis diferenças, por muitas vezes, apresentam resultados diferentes. Vale ressaltar que, tais pesquisas não seguem uma mesma metodologia, o que influencia diretamente no resultado final. Outro fator observável são as fontes de pesquisas que, por maioria, são provenientes de estudos das áreas da medicina e farmácia.^{3,4,5,6} Tendo em vista que, os trabalhos pesquisados, não possuem uma abordagem da terapêutica medicamentosa e suas formas apresentadas, no prisma da odontologia, objetiva-se, através de uma revisão de literatura, buscar informações sobre a bioequivalência, qualidade e eficácia das drogas que são de uso frequente do cirurgião dentista.

2 METODOLOGIA

O artigo em questão trata-se de uma revisão bibliográfica referente a eficácia e bioequivalência dos medicamentos que possuem uma maior frequência na prescrição pelo cirurgião-dentista. A pesquisa para a construção do referido trabalho é realizada a partir de buscas em fontes de alto grau de confiabilidade, como PubMed, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Latin American Journal of Pharmacy, Elsevier, entre outras. As buscas foram executadas a partir das palavras-chave a seguir: bioequivalence; generic drugs; drug efficacy; brand and generic

drugs; dentistry and pharmacology; brand NSAIDs; generic NSAIDs; generic antibiotics; brand and similar drugs; pharmacokinetics; pharmacology.

3 DEFINIÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Define-se como bioequivalência, a relação de paridade que dois medicamentos possuem entre si, ou seja, devem apresentar a mesma configuração em relação a composição, concentração, via de administração e a forma em que é apresentado. Segundo Goodman & Gilman 2006, dois fármacos são bioequivalentes quando não apresentam diferença significativa em suas taxas e magnitude do ingrediente ativo em condições de experimentação.

4 TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA NA ODONTOLOGIA - BREVE RESUMO

Os medicamentos de maior frequência, na prescrição do cirurgião-dentista, são pertencentes às duas seguintes classes: Antibióticos (medidas profiláticas e terapêuticas) e AINEs.^{7,8,9}

As drogas da classe dos antibióticos são prescritos tanto para medidas profiláticas, quanto na terapêutica medicamentosa para o tratamento de patologias que acometem a integridade buco-maxilo-facial do paciente.⁹ Drenagem de abscessos ou outros procedimentos que podem gerar um quadro de infecção (local ou sistêmico), são exemplos de casos que possuem indicação para a utilização de antibióticos.¹⁰ A penicilina consiste em uma importante e, na maioria das vezes, a opção mais indicada para o tratamento de infecções de origem odontogênica.¹¹

Os Antiinflamatórios Não-esteroidais (AINEs) são, utilizados na odontologia, principalmente, no manejo da dor, seja ele administrado em casos de pós-operatórios, ou não.¹² A administração de AINEs também é empregada em ocorrências de processos inflamatórios que podem, por exemplo, levar o paciente a apresentar um quadro de edema.¹³ Todavia, é válido ressaltar que, a dor está, muitas vezes, relacionada a um processo inflamatório pré-existente. Quadros clínico como traumas, ou seja, aqueles que possuem fatores físicos como etiologia, quando apresentarem sintomas de dor e possível processo inflamatório, são indicados para o tratamento com AINEs.^{13,14} Ibuprofeno e paracetamol são os medicamentos da

referida classe que são empregados com maior frequência no dia-a-dia do cirurgião-dentista para o controle das afecções supracitadas.^{13,14,15,16, 17}

5 EFICÁCIA E BIOEQUIVALÊNCIA DE ANTIBIÓTICOS DE USO FREQUENTE NA ODONTOLOGIA

Estudos realizados em um determinado serviço de saúde da Catalunha mostraram que 81% dos dentistas que participaram da pesquisa optaram pela prescrição de amoxicilina como medicamento para o tratamento de infecções de origem odontogênica.¹⁸

Tendo em vista que, o antibiótico citado, é uma opção habitual na odontologia^{11,18}, foram realizadas pesquisas em bibliografias da área médica e farmacêutica que abordam a eficácia e bioequivalência do medicamento em questão.

Um estudo elaborado na Índia utilizando cápsulas de amoxicilina genérica e de referência, foi realizado em humanos voluntários. Os indivíduos que participaram do estudo eram adultos e saudáveis. Exames laboratoriais, radiografia de tórax e eletrocardiograma foram executados 14 dias antes da realização do ensaio. Participantes que possuíam hábitos que envolvem álcool e tabaco foram eliminados, tal como aqueles que apresentavam histórico de doenças graves e hipersensibilidade à substância em questão. A pesquisa concluiu que as cápsulas utilizadas, ou seja, as variações genéricas e de referência da amoxicilina, não possuíam uma relação de bioequivalência.¹⁹

Em uma investigação referente a eficácia e segurança, envolvendo antibióticos como, ciprofloxacino e levofloxacino para o tratamento de infecções, concluiu-se que a relação de segurança e eficácia das formas genéricas e de referência não eram equivalentes. No mesmo trabalho, constata-se que, o uso de medicamentos genéricos possui relação com o tempo de duração da doença em tratamento e até mesmo apresentação de falhas terapêuticas. Os autores ainda salientam a importância do profissional em avaliar a evolução de casos que estão em tratamento com drogas genéricas, tal como verificar a ausência de eficiência que tais medicamentos podem vir a apresentar.²⁰

Em uma pesquisa realizada com um grupo de 24 pessoas saudáveis de ambos os sexos, mostrou que a amoxicilina em duas formas genéricas utilizadas

não apresentaram relação de bioequivalência. Na metodologia empregada, foram administrados as formas de amoxicilina em dose única e de forma randomizada. A análise fora feita avaliando a ação farmacocinética das drogas. No que se refere a segurança dos medicamentos, no estudo em questão não houveram a ocorrência de efeitos indesejáveis.²¹

6 BUSCA DE DADOS REFERENTES A EFICÁCIA E BIOEQUIVALÊNCIA DE AINES DE USO FREQUENTE NA ODONTOLOGIA

A prescrição de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) consiste numa prática habitual no que se refere ao controle da dor e de outras afecções que envolvem processos inflamatórios. Na prática odontológica, os AINEs são utilizados, principalmente, no controle da dor.^{12,13,14,15,22}

Foram realizadas pesquisas nos bancos de dados supracitados, entretanto não se obteve pesquisas concretas que se referiam a bioequivalência e eficácia dos fármacos que se enquadram na categoria dos AINEs. Além de pesquisas específicas para medicamentos que possuem frequência no emprego por cirurgiões dentistas, como, por exemplo, o Ibuprofeno¹⁴, foram também realizada buscas de outras drogas da referida classe. Não foram obtidos dados, nem artigos de referência sobre o tema, como fora encontrado para os antibióticos.

Após as sondagens, pode-se concluir que, tanto pesquisas no âmbito clínico quanto aquelas que se dão por revisão de bibliografia se mostraram insuficientes ou inexistentes nas vias de buscas selecionadas.

7 DISCUSSÃO

A partir dessa sistemática revisão, foram encontrados trabalhos que abordam a eficácia e bioequivalência de medicamentos, entretanto os referidos artigos sondados não são provenientes de estudos voltados para a atuação do cirurgião-dentista. Devido a ausência de informações específicas para a odontologia, buscou-se dados nas áreas da farmácia e medicina. Sabendo que, existem medicamentos que são mais frequentes na prescrição feita pelo odontólogo, os mesmos tiveram ênfase na busca para a elaboração do referido trabalho, entretanto houveram temas de interesse que não apresentam uma bibliografia densa, fazendo com que,

conclusões não pudessem ser tomadas. A abordagem relacionada aos antibióticos pode ser construída devido a uma sólida bibliografia, todavia o mesmo não fora realizado no que se diz respeito aos medicamentos enquadrados na classe dos Antiinflamatórios não-esteroidais.

8 CONCLUSÃO

No decorrer do referido estudo, convencionou-se dar ênfase em medicamentos que são recorrentes na terapêutica medicamentosa em odontologia. Foram realizadas buscas de bibliografias que abordassem a eficácia e bioequivalência de medicamentos genéricos e de referência. Sabendo que antibióticos e AINEs são frequentemente empregados pelos profissionais da odontologia, a pesquisa foi direcionada a esses dois grandes grupos. Quanto a classe de antibióticos, pode-se concluir que, os artigos estudados mostraram que as relações de bioequivalência e eficácia não eram satisfatórias para a terapêutica medicamentosa. Além dos apontamentos por parte dos autores com relação à eficácia, concentração e farmacocinética dos medicamentos nas formas genéricas e de referência, houve também, autores que relacionam o uso de medicamentos genéricos com o tempo de duração de uma patologia. Tendo em vista que, na odontologia o emprego de antibióticos é frequente, seja como medida terapêutica ou profilática, fica o questionamento com relação ao uso das formas (genérico e referência) dos medicamentos, visto que há uma necessidade de seguridade quanto a eficácia desses medicamentos empregados em tratamentos ou em profilaxia, sendo que, o emprego de antibióticos por parte do cirurgião-dentista (CD) em medidas profiláticas, é feito como medida preventiva pré-cirúrgica. Os medicamentos englobados na classe dos Antiinflamatórios não-esteroidais não apresentaram bibliografias que questionassem a relação dos fármacos integrantes desse grupo na sua forma genérica e referência. Sabendo que os AINEs constituem uma ferramenta de suma importância na prática da odontologia, no que se refere a manejo de inflamações e controle da dor, cria-se uma dúvida com relação às formas desses medicamentos: existe uma relação de bioequivalência e eficácia satisfatória para os integrantes da classe dos AINEs? No somatório final dos fatos, conclui-se que, pesquisas no âmbito clínico na área da odontologia envolvendo o tema em questão se mostraram escassas ou inexistentes e trabalhos encontrados na esfera da

medicina e farmácia que relacionam medicamentos utilizados pelo CD com constância mostraram que as formas genéricas e de referência não possuem atividades equivalentes nos ensaios, ou seja, a bioequivalência e eficácia dessas formas não se mostraram dentro dos padrões esperados.

REFERÊNCIAS

1. ALATAWI, Y.; RAHMAN, M.; CHENG, N.; QIAN, J.; PEISSIG, P.; BERG, R. et al. Brand vs generic adverse event reporting patterns: An authorized generic-controlled evaluation of cardiovascular medications. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, Nov. 5 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092097>>. Acesso em: 10 dez. 2018.
2. SILVEIRA, G. S.; SILVA, L. D.; CARLA, V.; MOSQUEIRA, F.; SOUZA, J de. Estudo biofarmacotécnico comparativo entre medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. **Rev. Bras. Farm.**, v.92, p. 306-13, 2011.
3. THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS (EMA). **Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence**, London, 14 Dec. 2000. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>>. Acesso em: 18 dez. 2018.
4. HASSALI, M. A.; ALRASHEEDY, A. A.; MCLACHLAN, A.; NGUYEN, T. A.; ALTAMIMI, S. K.; IBRAHIM, M. I. M. et al. The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: A review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 6, p. 491–503, Dec. 2014.
5. DAVIT, B. M.; NWAKAMA, P. E.; BUEHLER, G. J.; CONNER, D. P.; HAIDAR, S. H.; PATEL, D. T. et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. **Ann Pharmacother**, v. 43, p. 1583-97, 2009.
6. HASSALI, M. A.; ALRASHEEDY, A. A.; MCLACHLAN, A.; NUYENG, T. A.; ALTAMIMI, S. K.; IBRAHIM, M. I. M. et al. The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: a review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 6, p. 491-503, 2014.
7. GUZMÁN-ÁLVAREZ, R.; MEDEIROS, M.; REYES LAGUNES, L. I.; CAMPOS-SEPÚLVEDA, A. E. Knowledge of drug prescription in dentistry students. **Drug Healthc Patient Saf**, v. 4, p. 55-9, 2012.

8. POVEDA RODA, R.; VICENTE BAGÁN, J.; JIMÉNEZ SORIANO, Y.; GALLUD ROMERO, L. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. **Med Oral Patol Bucal Cir Bucal Oral Cir**, v.12:E, p. 10-8, 2007.
9. RAMU, C.; PADMANABHAN, T. V. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice-Review. **Asian Pac J Trop Biomed**, v. 2, p. 749-54, 2012.
10. GENCO, R. J. Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. **J Periodontol**, v.52, p. 545-58, 1981.
11. OWEN, C.P.; HUANG, W. H. Antibiotic prophylaxis for dental procedures: is it necessary? **Sadj**, v. 67, p. 413-9, 2012.
12. WONG YJ, KEENAN J, HUDSON K et al. Opioid, NSAID, and OTC Analgesic Medications for Dental Procedures: PEARL Network Findings. **Compend Contin Educ Dent**, v. 37, n. 10, p. 710-718, Nov. 23 2016.
13. DAHL, J. B.; KEHLET, H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. **Br J Anaesth**, v. 66, p. 703-12, 1991.
14. POZZI A, GALLELLI L. Pain management for dentists: the role of ibuprofen. *Ann. Stomatol, (Roma)* v. 3, Supl 4, p. 3-24, Jul/Dec. 2011.
15. BUSHRA, R.; ASLAM, N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. **Oman Med J**, v. 25, p. 155-1661, 2010.
16. MOORE, P. A.; HERSH, E. V. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: Translating clinical research to dental practice. **J Am Dent Assoc**, v. 144, p. 898-908, 2013.
17. COULTHARD, P.; BAILEY, E.; PATEL. N. Paracetamol (acetaminophen) for pain after oral surgery. **Oral Surg**, v.7, p. 81-6, 2014.
18. GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, R.; CORTELL-BALLESTER, I.; HERRÁEZ-VILAS, J. M.; ARNAU-DE BOLÓS, J. M.; GAY-ESCODA, C. Antibiotic prescription in the treatment of odontogenic infection by health professionals: A factor to consensus. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 17, p. 452-6, 2012.
19. PATHAK, P.; PANDIT, V. A.; DHANDE, P. P. Bioequivalence of generic and branded amoxicillin capsules in healthy human volunteers. **Indian J Pharmacol**, v. 49, p. 176-81, 2017.
20. GALLELLI, L.; PALLERIA, C.; DE VUONO, A.; MUMOLI, L.; VASAPOLLO, P.; PIRO, B.; RUSSO, E. Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. *J Pharmacol Pharmacother*, v.4, Suppl S1, p. 110-4, 2013.
21. DEL TACCA, M.; PASQUALETTI, G.; DI PAOLO, A. et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. **Br J Clin Pharmacol**, v. 68, p. 34-42, 2009.

22. ONG, C. K. S.; LIRK, P.; TAN, C. H.; SEYMOUR, R. A. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clin Med Res**, v.5, 19-34, 2007.