

Impacto de intervenções para promoção do uso de medicamentos genéricos: revisão sistemática

Impact of interventions to promote the use of generic drugs: a systematic review

Marília Cruz Guttier¹
Marysabel Pinto Telis Silveira²
Vera Lucia Luiza³
Andréa Dâmaso Bertoldi¹

Abstract *The need to increase access to medicines, coupled with the limited acceptance of generics has sparked the search for effective interventions to promote it. This systematic review aimed to conduct a survey on interventions to promote the use of generic drugs and its impact. Randomized clinical trials, non-randomized controlled trials, controlled before-after studies and interrupted time series were included. The analysis of the impact of interventions and quality of evidence followed Cochrane's guidelines. Impact of interventions was rated from "very large" to "very small" and the quality of evidence was rated from "high" to "very low". Seventeen papers addressing prescribers, pharmacists and users were selected. There were educational, financial incentives and use of electronic prescription and managerial interventions. Interventions applied to prescribers had little to medium impact, with very low-to-low quality evidence. Interventions applied to pharmacists had small impact with very low quality evidence. Interventions applied to users had medium and large impact with very low-to-low quality evidence. Further studies with good quality addressing interventions are required.*

Key words *Systematic review, Generic drugs, Interventions, Medicines replacement*

Resumo *A necessidade de aumento do acesso aos medicamentos, aliada à limitada aceitação dos genéricos, tem suscitado a busca de intervenções eficazes para a sua promoção. Esta revisão sistemática realizou levantamento de intervenções voltadas à promoção do uso dos medicamentos genéricos e seus impactos. Foram incluídos ensaios randomizados, ensaios controlados não randomizados, estudos tipo antes e depois e séries temporais interrompidas. As análises quanto ao impacto das intervenções e qualidade das evidências seguiram as orientações da Cochrane. A classificação do impacto das intervenções variou de muito grande a muito pequeno e da qualidade da evidência de alta a muito baixa. Selecionou-se 17 artigos com público alvo de prescritores, farmacêuticos e usuários. As intervenções utilizadas foram educativas, de incentivo financeiro, uso de prescrição eletrônica e gerencial. Intervenções aplicadas aos prescritores tiveram impacto pequeno a médio, com qualidade muito baixa a baixa; aos farmacêuticos, impacto pequeno e qualidade muito baixa; aos usuários mostraram impacto médio e grande com qualidade muito baixa e baixa. São necessários mais estudos de boa qualidade abordando as intervenções.*

Palavras-chave *Revisão sistemática, Medicamentos genéricos, Intervenções, Substituição de medicamentos*

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPel). R. Marechal Deodoro 1160/313, Centro. 96020-220 Pelotas RS Brasil.
maguttier@gmail.com

² Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Instituto de Biologia, UFPel. Pelotas RS Brasil.

³ Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz. Rio de Janeiro RJ Brasil.

Introdução

Os crescentes gastos com medicamentos são uma preocupação de vários países¹⁻⁴. Assim, uma série de medidas, como intervenções e campanhas são estabelecidas com foco na redução destes gastos, que incluem o fomento aos medicamentos genéricos^{3,5}, têm sido cada vez mais utilizadas, aumentando o acesso aos medicamentos⁵.

A proporção do mercado ocupada pelos medicamentos genéricos difere entre os países. Nos Estados Unidos e Alemanha, por exemplo, essa parcela passa dos 60% em volume, enquanto em outros como Espanha, França e Brasil, os medicamentos genéricos ocupam entre 27 e 42% do mercado^{6,7}.

As principais razões para a baixa utilização de medicamentos genéricos são a falta de prescrição pelo nome genérico⁸ e a percepção negativa sobre eles⁹. A falta de conhecimento dos consumidores também pode ser uma barreira para a sua utilização¹⁰. Um problema frequente é a polissemia do termo “medicamento genérico”, pois apresenta definições diferentes de acordo com a legislação de cada país¹¹.

Entretanto, a maioria dos usuários parece aceitar bem a substituição pelos medicamentos genéricos¹². Nos últimos anos, a confiança e a utilização dos genéricos tem aumentado, principalmente em países desenvolvidos, devido aos esforços educacionais, à ampliação da fiscalização das boas práticas de produção, garantindo qualidade dos medicamentos e, ainda, a maior comunicação dos usuários com seus cuidadores^{13,14}.

Estratégias para encorajar o consumo de medicamentos genéricos direcionam-se aos usuários, prescritores ou farmacêuticos¹⁵ e têm sido adotadas para ampliar a sua aceitação e utilização^{1,8,14}. Essas estratégias visam aumentar a confiança e o conhecimento dos usuários e/ou prescritores sobre estes medicamentos¹⁴, pois alguns desses atores ainda demonstram ceticismo em relação aos testes de bioequivalência realizados.

A maioria das intervenções observadas na literatura tem como foco a mudança no comportamento do médico quanto à sua prescrição^{16,17} para melhorar sua qualidade e promover o uso racional de medicamentos¹⁸.

Dunne e Dunne¹⁹ realizaram revisão de estudos observacionais e qualitativos sobre o conhecimento, a aceitação e a utilização dos medicamentos genéricos sob a perspectiva de médicos, farmacêuticos e consumidores, mostrando a importância da informação e do conhecimento sobre a equivalência do medicamento genérico,

porém sem avaliar as intervenções utilizadas para melhorar a perspectiva destes e ampliar a sua utilização. Outra revisão narrativa da literatura sobre medicamentos genéricos foi realizada por Babar et al.¹, que tiveram como objetivo descrever as estratégias e as intervenções para promover a aceitação dos medicamentos genéricos, o que levou à identificação de diferentes tipos de intervenções para ampliar o uso desses medicamentos, porém este estudo não apresenta a avaliação do impacto das intervenções observadas. Moe-Byrne et al.²⁰ realizaram revisão sobre intervenções de mudanças no comportamento para promover a prescrição de genéricos focadas nas prescrições.

Não foram localizadas revisões que tivessem avaliado intervenções com o objetivo de ampliar a utilização de genéricos com foco nos três atores (prescritor, usuário e farmacêuticos) envolvidos na escolha pelo medicamento genérico. Além disso, as revisões citadas não apresentam de maneira sumarizada o impacto e a qualidade das intervenções, o que poderia auxiliar a tomada de decisões de gestores, visando a ampliação dos genéricos.

Assim, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre intervenções voltadas à promoção do uso dos medicamentos genéricos buscando avaliar o impacto das mesmas.

Métodos

Estratégia de busca

Revisão de literatura realizada nas bases de dados PubMed/Medline, Web of Science e Lilacs, utilizando-se as seguintes palavras-chaves para identificar medicamentos genéricos: “*generics*”; “*generic alternatives*”; “*generic drug*”; “*drugs, generic*”; “*generic medicine*”; “*generic/therapeutic substitution*”; “*medication substitution*”; “*generic substitution*”; “*generic prescription*”; “*generic dispensing ratio*”; “*generic dispensing rate*”; “*generic drugs*”; “*drug utilization*”; “*drug substitution*”; “*nonproprietary drugs*”; “*non-proprietary drugs*”; “*generic medication*”; “*generic medications*”; “*generic name*”; “*generic names*”.

Para caracterizar os estudos como intervenções foram utilizados os seguintes termos: “*intervention*”; “*educational intervention*”; “*multiple interventions*”; “*administrative interventions*”; “*randomized clinical trials*”; “*non-randomized controlled trials*”; “*controlled before-after*”; “*interrupted times series*”; “*repeat-*

ed measures studies”; “interventions”; “pre-post study”; “pre and post”; “before and after”; “controlled trial”; “clinical trial”; “randomized, controlled trial”; “randomized controlled trial”.

As buscas foram realizadas em 23 de fevereiro de 2016. A estratégia incluiu a presença de descritores/palavras-chave, localizados em todos os campos do artigo, sem restrição de idioma ou ano de publicação. Foram buscados artigos disponíveis em acesso aberto ou na base de periódicos da CAPES, sendo solicitado ao autor de contato quando não disponível.

Crítérios de inclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão os delineamentos que seguem a taxonomia e os critérios propostos pela *Effective Practice and Organization of Care* – EPOC da Cochrane²¹. Os delineamentos incluídos foram ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios controlados não randomizados (NRCT), estudos controlados tipo antes e depois (CBA), séries temporais interrompida (ITS) e estudos de medidas repetidas (RMS). As populações alvo das intervenções foram os prescritores, farmacêuticos e usuários, sem restrição quanto ao local de seleção da amostra (*setting* ou contexto).

Crítério de Exclusão

Foram excluídos os artigos de apresentação de protocolos de ensaios clínicos que não continham resultados, artigos com delineamentos diferentes dos sugeridos pelo EPOC da Cochrane, estudos antes e depois sem grupo controle, intervenções que não promoviam o medicamento genérico ou que consideravam a entrada deste no mercado como intervenção e aqueles cujo somatório das avaliações da qualidade da evidência ficaram com escore geral da qualidade da evidência igual a zero.

Processo de Seleção e Extração

A chave de busca foi estabelecida por dois coautores, sendo a busca realizada em um único dia apenas por um deles. Todo processo de seleção e extração dos dados foi realizado por dois revisores independentes (MG e MS), com participação dos demais autores nos casos discordantes. Foi construído um banco de dados em Excel® com os artigos recuperados para realizar o processo de seleção e extração. Após exclusão dos títulos duplicados foi realizada a leitura dos

títulos e resumos, sendo excluídos aqueles que não contemplavam os critérios de inclusão.

Após leitura dos títulos foram selecionados aqueles que fizeram referência à mudança na prescrição, dispensação, percepção, aceitação, substituição ou utilização de medicamentos genéricos. Posteriormente, no processo de leitura dos resumos, foram mantidos aqueles cujos delineamentos eram elegíveis, artigos originais e que avaliavam as intervenções de interesse. Na Figura 1 está apresentado o fluxograma da revisão sistemática.

Intervenções de Interesse

Como intervenções de interesse considerou-se todas aquelas que pudessem aumentar o uso, prescrição e/ou dispensação de medicamentos genéricos. Com base na proposição de Babar et al.¹, as intervenções foram classificadas como: (a) educativa, (b) incentivo financeiro, (c) prescrição eletrônica, (d) gerencial. Quando as categorias de classificação se superpunham em uma mesma intervenção classificou-se na categoria preponderante, definida por consenso.

Descrição dos estudos

Foram considerados como desfechos a mudança do comportamento do prescritor, farmacêutico e/ou usuário. Avaliou-se os prescritores quanto às mudanças na prescrição de medicamentos genéricos e de referência, os farmacêuticos quanto à substituição dos medicamentos de referência por genéricos e os usuários quanto à mudança no uso relativo destes em relação aos de referência e quanto à substituição dos medicamentos de referência pelos genéricos.

Os estudos foram descritos segundo os seguintes aspectos: ano de publicação, país de realização, delineamento, tipo de intervenção, população alvo da intervenção, período da intervenção e medidas de desfecho (Quadro 1).

Avaliação da qualidade da evidência

O escore da qualidade das evidências foi avaliado por consenso entre os autores, utilizando os graus segundo o *Working Group Grades of Evidence* (GRADE), ferramenta sugerida pela Cochrane^{21,22} que avalia o delineamento, o risco de viés, a inconsistência, a evidência indireta, a imprecisão e o conflito de interesse (Quadro 2). Cada característica analisada recebe uma pontuação conforme a qualidade dos artigos. A soma da pontuação de cada avaliação gera o escore de

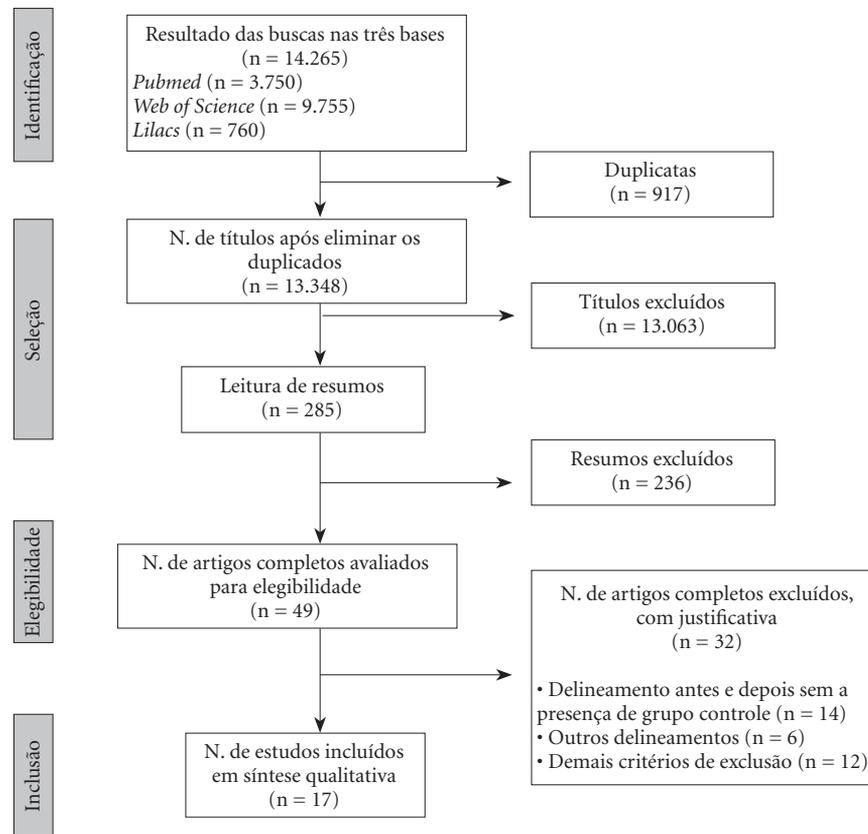


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos sobre intervenções que promovem o uso de medicamentos genéricos.

qualidade da evidência (classificado como muito baixo, baixo, moderado ou alto), o qual foi fornecido para o grupo de estudos de cada intervenção para cada desfecho (Quadro 3).

Os delineamentos foram pontuados de um a quatro, considerando os estudos randomizados os de maior pontuação (4), e as séries temporais interrompidas e estudos de medidas repetidas os de menor (2 ou 1).

Para avaliação do risco de viés utilizou-se ferramenta baseada em domínios²¹⁻²⁴, em que uma avaliação crítica é realizada de forma separada para diferentes aspectos do risco de viés de cada delineamento. Para RCT, NRCT e CBA foram avaliados nove domínios: (1) geração de sequência aleatória, (2) ocultação da alocação, (3) medida do desfecho semelhante no grupo intervenção e controle, (4) resultados da linha de base do estudo semelhantes entre controle e

intervenção, (5) cegamento dos participantes e profissionais quanto à alocação da intervenção, (6) cegamento de avaliadores dos desfechos, (7) desfechos incompletos, (8) relato de resultados seletivos e (9) outros riscos de viés. Para avaliação do delineamento ITS analisou-se sete domínios: (1) independência da observação em relação a outras mudanças, (2) forma do efeito da intervenção, (3) probabilidade da intervenção afetar a coleta de dados, (4) cegamento dos participantes e profissionais quanto à alocação da intervenção, (5) desfechos incompletos, (6) relato de resultados seletivos e (7) outros riscos de viés. Para cada domínio do risco de viés analisado considerou-se três possibilidades de classificação (baixo, alto ou incerto) (Tabela 1). Após essa avaliação por domínios, o grupo de estudos de cada intervenção, separado por desfechos, recebeu uma classificação única quanto à seriedade do risco de viés²⁴.

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados, de acordo com os tipos de intervenções que promovem o uso de medicamentos genéricos.

Referência; País	Setting / Contexto específico	Intervenção; Período de aplicação da intervenção	Amostra	Resultado
Intervenções educativas com impacto na prescrição de genéricos				
NRCT				
Wensing et al., 2009 ¹⁸ ; Alemanha	Clínicas de atenção primária	Reuniões periódicas com os médicos para informar as taxas de prescrição de genéricos e esclarecer dúvidas; 2001 a 2003.	3180 médicos (Intervenção 1090; Controle 2090).	Comparado ao grupo controle, o grupo intervenção aumentou, em média, a prescrição de todos os medicamentos com possibilidade de prescrever o genérico em 0,75% IC95% 0,40 - 1,10.
Niquille et al., 2010 ²⁵ ; Suíça	Clínicas de atenção primária	Educação continuada sobre as normas práticas e <i>feedback</i> sobre as prescrições em reuniões moderadas por farmacêuticos treinados	24 médicos, 6 farmacêuticos	O aumento de cada classe de medicamento no período foi, respectivamente: Beta bloqueadores (I-24,9 C- 21,3); Bloqueadores de canais de cálcio (I- 42,1 C-43,6); anti-hipertensivos (I- 7,44 C- 13,6); diuréticos (I- 32,2 C-37,8); hipolipemiantes (I-45,9 C-39,2). Não apresenta dado global sobre genéricos.
Rausell et al., 2005 ¹⁷ ; Espanha	Hospital	Relatórios individuais mensais das análises das receitas. Intervenção foi implementado em jun. 2003; monitoramento ocorreu aos 4-6 e 10-12 meses após a intervenção;	94 médicos de 16 serviços	Não houve diferença significativa no percentual de genéricos no período pré-intervenção p = 0,284. Após 4-6 meses, o grupo controle apresentava média de 1,81% (IC95% 1,08 - 2,54) e o grupo intervenção de 3,13% (IC95% 1,79 - 4,47); p = 0,041. Após 10-12 meses, o grupo controle apresentava média de 2,22% (IC95% 1,56 - 2,87) e o grupo intervenção de 4,01% (IC95% 2,28 - 5,73) p = 0,025. Diferença significativa entre os grupos, mantida nos dois períodos acompanhados pós-intervenção.
Walker & Mathers, 2002 ²⁶ ; Reino Unido	Clínicas de atenção primária	Aconselhamento farmacêutico, <i>feedback</i> prático, reuniões avaliativas, informações escritas. Fev. a maio 1998	Intervenção: 36 médicos de 9 clínicas; Controle: 44 médicos de 9 clínicas	Mudança mediana de 5,37% (IQR 2,56 - 6,32) prescrições no grupo intervenção e 1,61% (IQR 1,37 - 4,27) prescrições no grupo controle p = 0,17.
Calvo Alcántara & Inesta Garcia, 1999 ³ ; Espanha	Clínicas de atenção primária	Sessões educativas sobre os genéricos (vantagens, inconvenientes...), lista de medicamentos genéricos selecionados e relatórios sobre a prescrição de genéricos; Jan 1993 a set 1993 (pré) Jan 1994 a set 1994 (Durante/pós)	Intervenção: 24 médicos de 5 clínicas Controle: 24 médicos de 5 clínicas	<i>Pré-intervenção:</i> a média de genéricos prescritos na área controle foi 0,87 itens genéricos/100 mil hab. (DP 0,29) e para área intervenção média 1,07/100 mil hab. (DP 0,51); p = 0,0923. <i>Pós-intervenção:</i> a média de genéricos prescritos na área controle foi 0,98/100 mil hab. DP 0,37 e área intervenção 1,61/100 mil hab. DP 0,81; p = 0,0012

continua

A avaliação da inconsistência refere-se à análise do sentido dos resultados dos diferentes estudos²⁷. Na avaliação da evidência indireta leva-se em consideração a comparabilidade entre os estudos quanto à população, intervenção, medidas de desfecho²⁸. A avaliação da imprecisão leva em consideração as medidas dos desfechos estudados e seus intervalos de confiança²⁹. Por

fim, avaliou-se a presença ou não de conflito de interesses.

As avaliações de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão foram pontuadas como: Não sério (0), Sério (-1) e Muito sério (-2).

A sumarização do impacto das intervenções para promoção do uso de medicamentos genéricos foi realizada de acordo com a proposta da

Quadro 1. continuação

Referência; País	Setting / Contexto específico	Intervenção; Período de aplicação da intervenção	Amostra	Resultado
CBA				
Wensing et al., 2004 ³⁰ ; Alemanha	Clínicas de atenção primária	<i>Feedback</i> sobre as prescrições e programa de intensivo de sessões educacionais (n = 11) para pequenos grupos de prescritores; Abr. a Jun. 1998	177 prescritores	<i>Baseline</i> : grupo intervenção 68,3% das prescrições eram genéricas e no grupo controle, 67,4%. <i>Pós intervenção</i> : grupo intervenção 71,1% das prescrições eram genéricas no grupo controle, 68,4%. Efeito da intervenção foi OR 1,10 (IC95% 1,08-1,13).
Sicras Mainar & Palaez de Lono, 2005 ³¹ ; Espanha	Centros geriátricos	Carta de apresentação, entrevista informativa, monitoramento das prescrições com retorno da informação de prescrição para os médicos; Jan 2002 a Dez 2003	Intervenção: 32 residências geriátricas (21 e 11 em 2002 e 2003 respectivamente); Controle: 161 residências geriátricas (75 e 86 em 2002 e 2003, respectivamente)	Aumentou a prescrição de genéricos no grupo intervenção de 8,1% para 18,4% e no grupo controle de 8,3% para 14,6. Crescimento interanual de 127,2% para o grupo intervenção e 75,9% para o controle (p < 0,001)
ITS				
^d Lopez-Picazo Ferrer et al., 2002 ³² ; Espanha	Clínicas de atenção primária	Relatório mensal sobre o padrão de prescrição de genéricos; cartas semestrais com atualização da lista dos medicamentos genéricos impressa; sessões de divulgação e discussão sobre os resultados alcançados; Out. 1998 a Mar. 2000	339 médicos de 45 equipes	A prescrição de genéricos aumentou de 2,79% no período pré-intervenção para 17,63% no pós-intervenção. O aumento absoluto foi de 14,84% e o relativo de 15,27%. Antes da intervenção a média de prescrições pelo nome genérico era de 3,12%, durante a intervenção foi de 11,9% e após a intervenção aumentou para 20,25%.
Intervenções educativas com impacto no farmacêutico para substituição de medicamentos de referência pelo genérico				
RCT				
Knowlton & Knapp, 1994 ³³ ; EUA	Farmácias comunitárias	Workshop para os farmacêuticos intervirem na escolha entre medicamentos de marca ou genéricos; Abr. a Dez. 1991	Intervenção: 9 farmacêuticos; Controle: 9 farmacêuticos; Comparação: 9 farmacêuticos	A taxa de substituição média de genérico nas farmácias do grupo intervenção foi 6,34% maior em comparação com as farmácias de controle (35,83% vs. 29,45%; p < 0,05).
Intervenções educativas com impacto na prescrição de medicamentos de referência				
CBA				
Mastura & Teng, 2008 ¹⁶ ; Malásia	Clínicas de atenção primária	Reuniões para informação detalhada sobre a prescrição pela denominação genérica; Mar. a Abr. 2004	Duas clínicas; 9 consultórios (5 Intervenção e 4 controle); 3371 prescrições	Redução significativa da prescrição de medicamentos pelo nome referência comparando as fases pré e pós-intervenção. Redução de 33,9% para 19,0%, representando 44% de redução (RR pós/pré intervenção de 0,56; IC95% 0,48 – 0,66).

continua

Cochrane³⁴, em que os autores, em consenso, classificaram, heurísticamente, os impactos das intervenções como muito grande, grande, médio, pequeno ou muito pequeno, levando em con-

Quadro 1. continuação

Referência; País	Setting / Contexto específico	Intervenção; Período de aplicação da intervenção	Amostra	Resultado
Intervenções educativas com impacto na substituição pelo usuário do medicamento de referência pelo genérico				
NRCT				
Sedjo e Cox, 2009 ³⁵ ; EUA	Plano de saúde	Recebimento de mensagens encorajando a adesão ao tratamento e aumentando a conscientização sobre o baixo custo da alternativa genérica; 2007	Intervenção: 904 afiliados do plano; Controle: 1409 afiliados	Aqueles que receberam a intervenção educativa estavam mais propensos a fazer a substituição pelo anti-hipertensivo (IECA) genérico de menor custo (ORaj = 29.82, IC95% 4.41–201.93) e não houve diferença para os usuários de antidepressivos e hipolipemiantes.
Incentivos financeiros com impacto na prescrição de genéricos				
RCT				
Bhargava et al., 2010 ³⁶ ; EUA	Clínicas de atenção primária	Intervenção: Recebimento de <i>voucher</i> de medicamentos genéricos + folder com informações sobre os genéricos; Controle: apenas o folder; Jul. 2007 a Mar. 2008	Participaram 21 clínicas (10 Intervenção x 11 controles)	A taxa de dispensação de genéricos para todos os medicamentos aumentou 7,4 pontos percentuais (p.p.) no grupo intervenção (53.4% para 60.8%) e 6.2 pp para o grupo controle (55.9% para 62.1%). O efeito estimado do <i>voucher</i> é um aumento da taxa de dispensação de genéricos de 1,77 p.p. (p = 0,047)
ITS				
^d Lopez-Picazo Ferrer et al., 2002 ³² ; Espanha	Clínicas atenção primária	Relatório mensal sobre o padrão de prescrição de genéricos; cartas semestrais com atualização da lista dos medicamentos genéricos impressa; sessões de divulgação e discussão sobre os resultados alcançados; e incentivo financeiro para cada prescritor para alcançar esses objetivos; Out. 1998 a Mar. 2000	339 médicos de 45 equipes	A prescrição de genéricos aumentou de 2,79% no período pré-intervenção para 17,63% no pós-intervenção. O aumento absoluto foi de 14,84% e o relativo de 15,27%. Antes da intervenção a média de prescrições pelo nome genérico era de 3,12%, durante a intervenção foi de 11,9% e após a intervenção aumentou para 20,25%.
CBA				
Scott et al., 2007 ³⁷ ; EUA	Clínicas de atenção primária	Implementação de sistema automatizado de fornecimento de amostra de medicamentos genéricos complementado com informações detalhadas (sobre copagamento, informações baseadas em evidência sobre substituição, equivalência química e expiração da patente); 2003 a 2006	2005: 64 clínicas 301 prescritores; 2006: 168 clínicas, 631 prescritores	<i>Medidas de Baseline:</i> Taxa de medicamentos genéricos dispensados (TGD) em ambos os grupos foi 47,8%. <i>Após primeiro ano:</i> no grupo intervenção, a TGD teve aumento absoluto de 7,5 p.p. (de 47,8 para 55,3%) e, no grupo controle, de 6,3 p.p. (47,8% para 54,1%). A diferença absoluta entre os grupos participante e não participantes no primeiro ano de acompanhamento foi de 1,2 p.p. No segundo ano, a diferença caiu para 0,8 p.p. (59,9% para grupo intervenção e 59,1% no grupo controle).

continua

sideração a magnitude dos efeitos. Estudos que apresentaram, na comparação entre intervenção e controle, ou na comparação entre antes e depois

na medida dos desfechos pós-intervenção, as diferenças menores que 5 p.p. foram consideradas de impacto muito pequeno; maior ou igual a 5 e

Quadro 1. continuação

Referência; País	Setting / Contexto específico	Intervenção; Período de aplicação da intervenção	Amostra	Resultado
Incentivos financeiros com impacto no uso pelo usuário de genéricos em relação aos de referência				
CBA				
Dunn et al., 2006 ⁴ ; EUA	Clínicas de saúde mental do plano de saúde	Introdução de um programa <i>Generic Start! Program</i> com incentivos financeiros aos genéricos no sistema de co-pagamento <i>3-tiered</i> ; jan. 2004 dez 2005	Intervenção; 440 mil membros da HMO; Controle: 500 mil membros da HMO	A prescrição de genéricos aumentou 20 p.p. (32,5% para 52,5%) no grupo intervenção e 7,4p.p. no grupo controle (24,9 para 32,3%) entre 2004 e 2005, caracterizando aumento relativo de 61,5% no grupo Intervenção e 29,7% no grupo controle.
Prescrição eletrônica com impacto no uso pelo usuário de genéricos em relação aos de referência				
CBA				
Fischer et al., 2014 ³⁸ ; EUA	Centro médico universitário	Prescrição eletrônica que traz o genérico em destaque; Out2003 a Mar 2004	Intervenção: 35.651 médicos; Controle: 1.198 médicos	Genérico igual a “Tiers 1”. <i>Baseline</i> : a proporção de prescrições de genéricos no grupo controle foi de 53,2% e no grupo controle de 54,8%. <i>Após a intervenção</i> : 61,4% das prescrições eletrônicas eram genéricos, representando aumento proporção de prescrição de genéricos de 6,6% (IC95% 5,9% - 7,3%) comparado ao aumento de 2,6% (IC95% 2,5 - 2,7%) no grupo controle.
ITS				
Stenner et al., 2010 ³⁹ ; EUA	Hospital	Prescrição eletrônica que traz o genérico em destaque; Jul. 2005 a Set. 2008	demaís de 1,1 milhão de prescrições eletrônicas	A proporção de genérico aumentou após a intervenção de 32,1% para 54,2% (um aumento de 22.1% IC95% 21.9% - 22.3%). No grupo de controle a proporção de prescrições de genéricos foi de 29,3%, 31,4% e 37,4% no período pré-intervenção, pós-intervenção e final de estudo, respectivamente).
Reforma Gerencial com impacto no uso pelo usuário de genéricos em relação aos de referência				
CBA				
Bradlow & Coulter, 1993 ⁴⁰ ; Reino Unido	Clínica médicas	Reforma no NHS (introdução do teto orçamentário para os prescritores); 1990/1 - fase 1; 1991/2 - fase 2	Intervenção: clínicas com orçamento fixos; Controle: clínicas sem orçamento fixo.	O percentual de genéricos prescritos nos dois períodos do estudo Fase 1 – com teto orçamentário dispensador - 26,9% sem teto orçamentário não dispensador - 46,5%. Fase 2 - Orçamento fixo dispensador - 34,5% [aumentou 7,6% (IC95% 7,2 - 8,0)] e controle - 46,6% [aumentou 0,1% (IC95% -0,2 - 0,4)].

³ Ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios controlados não-randomizados (NRCT), estudos controlados tipo antes e depois (CBA), séries temporais interrompida (ITS) e estudos de medidas repetidas (RMS); ⁴ Lopez-Picazo Ferrer et al.³² aparece duas vezes na tabela, pois apresenta duas intervenções: educativa e de incentivo financeiro.

menor que 10 p.p., impacto pequeno; maior ou igual a 10 e menor que 15 p.p., impacto médio; maior ou igual a 15 e menor que 20 p.p., impacto grande; e maior ou igual a 20 p.p., impacto muito grande. (Quadro 3)

A sumarização matemática dos achados não foi realizada pelo fato dos trabalhos apresentarem desfechos com medidas distintas.

Resultados

Foram encontradas 14.265 referências (9.755 no Web of Science, 3.750 no PubMed/Medline e 760 no Lilacs). Dessas, 917 foram excluídas por duplicidade, resultando em 13.348 referências para leitura dos títulos. Após esta etapa, foi realizada a leitura de 285 resumos pelos dois revisores.

Quadro 2. Avaliação da qualidade da evidência das intervenções voltadas à promoção do uso de medicamentos genéricos.

Intervenção Educativa						
População dos estudos	Médicos e usuários em geral, afiliados de um mesmo plano de saúde					
Contexto	Países de renda alta e média alta; Países de IDH alto					
Intervenção	Intervenção educativa com foco no prescritor, farmacêuticos ou nos usuários					
Comparação	Ausência de intervenção educativa					
Desfecho	Número de estudos	Avaliação da Qualidade da Evidência				
		Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Conflito de interesse
Mudança no comportamento do prescritor						
<i>Prescrição de genéricos</i>	8 (4 NRCT ¹ , 3 CBA ² , 1 ITS ³)	Sério	Não sério	Sério	Não sério	Não sério
<i>Prescrição de medicamento de referência</i>	1 (CBA ⁴)	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério
Mudança no comportamento do farmacêutico						
<i>Substituição do medicamento referência por genérico</i>	1 (RCT ⁵)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Sério
Mudança no comportamento do usuário						
<i>Substituição do medicamento referência por genérico</i>	1 (NRCT ⁶)	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Não sério
(1) Wensing et al.2009, Niquille et al. 2010, Rausell Rausell et al. 2005; Calvo Alcántara et al. 1999; (2) Wensing et al. 2004, Walker et al. 2002, Sicras Mainar et al. 2005; (3) Lopez-Picazo Ferrer et al. 2002; (4) Mastura & Teng 2008; (5) Knowlton et al. 1994; (6) Sedjo et al. 2009.						
Incentivo financeiro						
População dos estudos	Usuários em tratamento anti-hipertensivo					
Contexto	País de renda alta; País de IDH alto (EU)					
Intervenção	Alteração ou introdução no incentivo financeiro					
Comparação	Gratuidade do primeiro fornecimento de tratamento ou pagamento o valor de mercado					
Desfecho	Número de estudos	Avaliação da qualidade da Evidência				
		Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Conflito de interesse
Mudança no comportamento do prescritor						
<i>Prescrição de genéricos</i>	3 (1 RCT ⁷ , 1 CBA ⁸ , 1 ITS ⁹)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério
Mudança no comportamento do usuário						
<i>Uso relativo genérico em relação ao de referência</i>	1 (1 ITS ¹⁰)	Não sério	Não sério	Sério	Não sério	Não sério
(7) Bhargava et al. 2010; (8) Scott et al. 2007; (9) Lopez-Picazo Ferrer et al. 2002; (10) Dunn et al. 2006.						

continua

Destes, 49 referências foram selecionadas para leitura na íntegra. Após a avaliação dos artigos completos, 32 foram excluídos (Figura 1).

Os 17 artigos selecionados foram publicados entre 1993 e 2010, sendo quatorze em inglês e três em espanhol. Todos utilizavam dados se-

Quadro 2. continuação

Prescrição Eletrônica						
População dos estudos	Médicos					
Contexto	País de renda alta; País de IDH muito alto					
Intervenção	Introdução da prescrição eletrônica					
Comparação	Ausência de prescrição eletrônica					
Desfecho	Número de estudos	Avaliação da qualidade da Evidência				
		Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Conflito de interesse
Mudança no comportamento do prescritor						
<i>Prescrição de genéricos</i>	2 (1 CBA ¹¹ , 1 ITS ¹²)	Não sério	Não sério	Sério	Não sério	Não sério
(11) Fischer et al. 2014; (12) Stenner et al. 2010.						
Gerencial (reforma do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido)						
População dos estudos	Médicos					
Contexto	País de renda alta; País de IDH muito alto					
Intervenção	Introdução do <i>Fundholding</i> (teto orçamentário gerido pelo médico)					
Comparação	Ausência de <i>Fundholding</i>					
Desfecho	Número de estudos	Avaliação da qualidade da Evidência				
		Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Conflito de interesse
Mudança no comportamento do prescritor						
<i>Prescrição de genéricos</i>	1 CBA ¹³	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério
(13) Bradlow et al. 1993.						

cundários de registros de prescrições e de vendas de medicamentos. Um estudo foi conduzido em país de renda média alta¹⁶ e 16 em países de renda alta^{3,17,25,26,30-32,35-42}. Os delineamentos selecionados foram dois RCT, cinco NRCT sete CBA e três ITS. As intervenções encontradas foram educativas^{3,16-18,25,26,30-32,35}; de incentivo financeiro^{4,32,36,37}; prescrição eletrônica^{38,39} e gerencial⁴⁰. As principais características dos estudos estão sumarizadas no Quadro 1.

A Tabela 1 descreve a avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, de acordo com os domínios avaliados. A maioria dos estudos apresenta alto risco de viés por não serem randomizados^{3,4,16-18,25,26,30-32,35,37-40,42}, e não apresentam informações sobre cegamento do grupo intervenção (domínio cinco RCT, NRCT e CBA), classificando como risco incerto de viés neste domínio. Todos apresentam alto risco para outros vieses, principalmente de viés de seleção (domínio nove para RCT, NRCT e CBA e sete para ITS) e baixo risco de viés no domínio cegamento dos avali-

adores do desfecho (domínio 6 para RCT, NRCT e CBA).

Intervenções Educativas

Intervenções com impacto no comportamento do prescritor

Entre as intervenções educativas, a maioria visava mudança de comportamento do prescritor em relação ao aumento da prescrição de genéricos^{3,17,18,25,26,31-32} ou redução da prescrição pelo nome de referência¹⁶. Essas intervenções apresentaram pequeno a médio aumento na prescrição de genéricos e redução média na prescrição pelo nome de referência, porém a qualidade da evidência desses estudos se mostrou muito baixa (Quadro 3).

Entre as intervenções educativas com foco em ampliar a prescrição de genéricos, Wensing et al.¹⁸ realizaram reuniões periódicas com pequenos grupos de oito a 14 prescritores para informar as taxas de prescrição de genéricos e retroalimen-

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência e sumarização do impacto das intervenções voltadas à promoção do uso de medicamentos genéricos.

Intervenção Educativa				
População dos estudos	Médicos e usuários em geral, afiliados de um mesmo plano de saúde			
Contexto	Países de renda alta e média alta; Países de IDH alto			
Intervenção	Intervenção educativa com foco no prescritor, farmacêuticos ou nos usuários			
Comparação	Ausência de intervenção educativa			
Desfecho	Número de estudos	Escore Geral da Qualidade da Evidência^a	Impacto da Intervenção^b	Comentários
Mudança no comportamento do prescritor				
<i>Prescrição de genéricos</i>	8 (4 NRCT ¹ , 3 CBA ² , 1 ITS ³)	Muito baixo	Pequeno a médio aumento	É incerto o impacto das intervenções educativas no comportamento do prescritor, uma vez que a qualidade da evidência foi baixa, sobretudo pelo alto risco de viés nos estudos considerados, assim como pelo desenho, uma vez que a maioria foi observacional.
<i>Prescrição de medicamento de referência</i>	1 (CBA ⁴)	Muito baixo	Média redução	
Mudança no comportamento do farmacêutico				
<i>Substituição do medicamento referência por genérico</i>	1 (RCT ⁵)	Moderado	Pequeno aumento	É provável que o impacto intervenção educativa sobre o farmacêutico apresente efeito, porém este é reduzido.
Mudança no comportamento do usuário				
<i>Substituição do medicamento referência por genérico</i>	1 (NRCT ⁶)	Baixo	Grande aumento	A substituição do medicamento referência pelo genérico, ainda que tenha havido grande aumento, a qualidade da evidência foi baixa e há imprecisão do resultado.
(1) Wensing et al. 2009, Niquille et al. 2010, Rausell Rausell et al. 2005; Calvo Alcántara et al. 1999; (2) Wensing et al. 2004, Walker et al. 2002, Sicras Mainar et al. 2005; (3) Lopez-Picazo Ferrer et al. 2002; (4) Mastura & Teng 2008; (5) Knowlton et al. 1994; (6) Sedjo et al. 2009.				
Incentivo financeiro				
População dos estudos	Usuários em tratamento anti-hipertensivo			
Contexto	País de renda alta; País de IDH alto (EU)			
Intervenção	Alteração ou introdução no incentivo financeiro			
Comparação	Gratuidade do primeiro fornecimento de tratamento ou pagamento o valor de mercado			
Desfecho	Número de estudos	Escore Geral da Qualidade da Evidência^a	Impacto da Intervenção^b	Comentários
Mudança no comportamento do prescritor				
<i>Prescrição de genéricos</i>	3 (1 RCT ⁷ , 1 CBA ⁸ , 1 ITS ⁹)	Moderado	Pequeno aumento	É provável que o impacto intervenções financeiras sobre o prescritor apresente efeito, porém este efeito é reduzido.
Mudança no comportamento do usuário				
<i>Uso relativo genérico em relação ao de referência</i>	1 (1 ITS ¹⁰)	Muito baixo	Médio aumento	O impacto de intervenções financeiras no comportamento dos usuários é incerto, tendo em vista a qualidade da evidência.
(7) Bhargava et al. 2010; (8) Scott et al. 2007; (9) Lopez-Picazo Ferrer et al. 2002; (10) Dunn et al. 2006.				

continua

tação quanto às boas práticas de prescrição. O grupo intervenção apresentou um aumento de

prescrição de 0,75% (IC95% 0,40 – 1,10) do aumento obtido no grupo controle. Enquanto no

Quadro 3. continuação

Prescrição Eletrônica				
População dos estudos	Médicos			
Contexto	País de renda alta; País de IDH muito alto			
Intervenção	Introdução da prescrição eletrônica			
Comparação	Ausência de prescrição eletrônica			
Desfecho	Número de estudos	Escore Geral da Qualidade da Evidência	Impacto da Intervenção	Comentários
<i>Prescrição de genéricos</i>	2 (1 CBA ¹¹ , 1 ITS ¹²)	Muito baixo	Pequeno e grande aumento	É incerto o impacto das intervenções prescrição eletrônica no comportamento do prescritor, uma vez que a qualidade da evidência foi muito baixa.
(11) Fischer et al. 2014; (12) Stenner et al. 2010				
Gerencial (reforma do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido)				
População dos estudos	Médicos			
Contexto	País de renda alta; País de IDH muito alto			
Intervenção	Introdução do <i>Fundholding</i> (teto orçamentário gerido pelo médico)			
Comparação	Ausência de <i>Fundholding</i>			
Desfecho	Número de estudos	Escore Geral da Qualidade da Evidência^a	Impacto da Intervenção^b	Comentários
<i>Prescrição de genéricos</i>	1 CBA ¹³	Muito baixo	Pequeno aumento	É incerto o impacto das intervenções regulatória no comportamento do prescritor, uma vez que a qualidade da evidência foi muito baixa.
(13) Bradlow et al. 1993.				

^a Escore Geral de qualidade da evidência:

Moderada: É provável que o valor verdadeiro dos efeitos sejam próximos ao encontrado, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. *Baixa*: O valor verdadeiro do efeito pode ser substancialmente diferente do que foi encontrado. *Muito baixa*: Estamos incertos quanto ao valor verdadeiro do efeito. ^b Os impactos das intervenções foram classificados como muito grande, grande, médio, pequeno ou muito pequena.

grupo intervenção aumentou 3,2%, o grupo controle teve incremento de 4,3%. (Quadro 1)

Niquille et al.²⁵, Wensing et al.³⁰, Rausell Rausell et al.¹⁷, Calvo Alcántara e Inesta Garcia³, Walker e Mathers²⁶, Lopez-Picazo Ferrer et al.³², Sicras Mainar e Pelaez de Lono³¹ e Mastura e Teng¹⁶ avaliaram o efeito de educação continuada e *feedback* das prescrições.

Wensing et al.³⁰ avaliaram o *feedback* das informações de prescrição para 177 prescritores em sessões educativas. Essa intervenção apresentou impacto pequeno [OR 1,10 (IC95% 1,08 – 1,13)]. Niquille et al.²⁵ avaliaram o efeito de educação continuada e *feedback* das prescrições para os médicos entre 1999 e 2007, porém, informações sobre medicamentos genéricos foram apresentadas apenas nos últimos quatro anos (2004-2007), os dados mostrados foram para cinco classes de

medicamentos, sem dados gerais sobre o efeito da intervenção (Quadro 1).

Rausell Rausell et al.¹⁷ avaliaram o efeito de relatórios mensais personalizados contendo indicadores de prescrição, sendo um deles o percentual de genéricos, apresentando diferença significativa ($p = 0,041$) entre os grupos intervenção e controle no primeiro período analisado (quatro a seis meses de intervenção), com média de prescrição de genéricos de 3,13% (IC95% 1,79 – 4,47) no grupo intervenção e de 1,81% (IC95% 1,08 – 2,54) no grupo controle. Os resultados se mostraram sustentados após 10-12 meses de intervenção, sendo considerado com impacto médio, embora a qualidade geral da evidência tenha sido muito baixa (Quadro 3).

Walker e Mathers²⁶ realizaram encontros com prescritores, precedidos de relatórios contendo

Tabela 1. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados sobre intervenções que promovem o uso de medicamentos genéricos.

Autores	Domínios avaliados								
	(1) ^b	(2) ^b	(3) ^b	(4) ^b	(5) ^b	(6) ^b	(7) ^b	(8) ^b	(9) ^b
RCT^a									
Bhargava et al. 2010	B	B	B	B	B	B	B	B	A
Knowlton & Knapp 1994	B	I	I	B	B	B	B	B	A
NRCT^a									
Niquille et al.2010	A	A	I	I	I	B	B	A	A
Sedjo & Cox 2009	A	A	B	B	B	B	I	B	A
Wensing et al.2009	A	A	B	I	I	B	I	B	A
Calvo Alcantara et al. 1999	A	B	B	B	I	B	B	B	A
Rausell Rausell et al. 2005	A	A	B	B	I	B	B	B	A
CBA^a									
Scott et al. 2007	A	A	B	I	I	B	B	B	A
Wensing et al.2004	A	A	B	B	I	B	I	B	A
Walker & Mathers 2002	A	A	B	B	I	B	I	B	A
Bradlow & Coulter 1993	A	A	B	I	I	B	B	B	A
Fischer et al. 2014	A	A	B	B	I	B	B	B	A
Mastura & Teng 2008	A	A	B	I	B	B	B	B	A
Sicras Mainar et al. 2005	A	A	B	I	B	B	B	B	A
ITS^a									
	(1) ^c	(2) ^c	(3) ^c	(4) ^c	(5) ^c	(6) ^c	(7) ^c		
Stenner & Jonhson 2010	B	B	B	B	I	B	A		
Dunn et al. 2006	B	B	B	B	I	B	A		
Lopez-Picazo Ferrer et al. 2002	B	B	B	B	I	B	A		

A Alto risco de viés **I** Risco de viés incerto **B** Baixo risco de viés

^aRCT = Ensaios clínicos randomizados; NRCT = ensaios controlados não-randomizados (NRCT); CBA = estudos controlados tipo antes e depois e ITS séries temporais interrompida (ITS)

^b Domínios avaliados para RCT, NRCT e CBA: (1) geração de sequência aleatória; (2) ocultação da alocação; (3) medida do desfecho semelhante no grupo intervenção e controle; (4) resultados da linha de base do estudo semelhantes entre controle e intervenção; (5) cegamento dos participantes e profissionais quanto a alocação da intervenção; (6) cegamento de avaliadores dos desfechos; (7) desfechos incompletos; (8) relato de resultados seletivos; (9) outros riscos de viés.

^c Domínios avaliados para ITS: (1) independência da observação em relação a outras mudanças; (2) forma do efeito da intervenção; (3) probabilidade de intervenção afetar a coleta de dados; (4) cegamento dos participantes e profissionais quanto a alocação da intervenção; (5) desfechos incompletos; (6) relato de resultados seletivos; (7) outros riscos de viés.

os custos comparativos de prescrição, número de itens e percentagem de genéricos. Neste estudo não se obteve diferença significativa entre os grupos estudados. Calvo Alcantara et al.³ realizaram sessões educativas, relatórios de prescrições e, ainda, distribuíam a lista de medicamentos genéricos selecionados, obtendo mudança significativa no comportamento do prescritor.

Sicras Mainar e Pelaez de Lono³¹ e Mastura e Teng¹⁶, após aplicar suas intervenções de *feed-back* sobre prescrições e reuniões, encontraram mudança significativa no comportamento do prescritor (Quadro 1).

Esses trabalhos^{3,16-18,25,26,30-32} apresentaram pequeno a médio impacto, sempre favoráveis à prescrição pelo genérico, porém com evidência de qualidade muito baixa (Quadros 2 e 3).

Intervenções com impacto no comportamento do farmacêutico

Knowlton e Knapp³³ avaliaram o impacto de encontros de farmacêuticos sobre atenção farmacêutica, uso racional de medicamentos e orientação em farmácias comunitárias. Os encontros eram para ensinar aos farmacêuticos como ajudar seus pacientes na conversa com os prescritores sobre a escolha entre medicamentos de marca ou genéricos. O impacto dessa intervenção foi considerado pequeno, sendo o aumento de 6,3% maior no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle. A qualidade geral da evidência sobre a mudança de comportamento do farmacêutico foi moderada (Quadro 2 e 3).

Intervenções com impacto no comportamento do usuário

Sedjo e Cox³⁵ avaliaram a substituição do medicamento referência pelo genérico. Este estudo avaliou a divulgação educacional encorajando o cumprimento do uso de medicamentos para doenças crônicas e para ampliar a aceitação sobre as alternativas dos medicamentos genéricos. Apesar desta intervenção educativa ter mostrado grande aumento no impacto, a qualidade dessa evidência foi considerada baixa, pois o intervalo de confiança dos achados foi considerado amplo (ORaj = 29,82 IC95% 4,41-201,93) (Quadros 1, 2 e 3).

Intervenções de incentivo financeiro

Intervenções com impacto no comportamento do prescritor

Lopez-Picazo Ferrer et al.³² realizaram intervenção educativa e de incentivo financeiro. Esse estudo indicou aumento absoluto de 14,8 p.p. nas prescrições de genéricos após intervenção (de 2,79% para 17,63%), sendo o seu efeito classificado como de impacto médio (Quadro 3).

Bhargava et al.³⁶ e Scott et al.³⁷ realizaram intervenções financeiras sobre o prescritor. Os sujeitos do estudo de Bhargava et al.³⁶ foram prescritores da atenção básica, os quais receberam informações detalhadas e *vouchers* de medicamentos genéricos para entregar aos usuários. Nesse estudo, o efeito estimado do *voucher* sobre a taxa de dispensação foi um aumento de 1,77 p.p. ($p = 0,047$), sendo considerada de impacto muito pequeno (Quadro 1 e 2).

Scott et al.³⁷ avaliaram a implementação de um sistema automatizado de fornecimento de amostras de medicamentos genéricos em consultórios, em conjunto com informações detalhadas sobre os genéricos. O grupo intervenção apresentou aumento de 7,5 p.p na taxa de medicamentos genéricos dispensados enquanto o controle aumentou 6,3 p.p. A diferença no primeiro ano de acompanhamento foi de 1,2 p.p. e no segundo caiu para 0,8 p.p. caracterizando impacto pequeno, apesar da qualidade geral da evidência ser moderada (Quadro 2).

Intervenções com impacto no comportamento do usuário

O incentivo financeiro realizado por Dunn et al.⁴ foi considerado de médio impacto, porém a qualidade da evidência foi muito baixa (Quadro 2). Nesse trabalho foi avaliada a introdução de um programa de incentivo aos genéricos.

Intervenção através de prescrição eletrônica

Intervenções com impacto no comportamento do prescritor

Fischer et al.³⁸ e Stenner et al.³⁹ avaliaram a prescrição eletrônica como intervenção. Em ambos estudos o sistema eletrônico de prescrição apresentou o medicamento genérico destacado, dando ao prescritor opção de escolha. Fischer et al.³⁸ avaliaram a proporção de medicamentos em cada um dos três grupos de copagamento para medicamentos do sistema de saúde americano. O aumento da proporção de genéricos prescritos após a intervenção foi de quatro p.p., sendo considerado de impacto muito pequeno. No estudo de Stenner et al.³⁹ a proporção de genéricos aumentou de 32,1% para 54,2% no grupo que utilizou o sistema eletrônico e de 29,3% para 31,4% no grupo controle (Quadro 1), sendo considerado de grande impacto (aumento de 22 p.p) e qualidade da evidência muito baixa (Quadro 3).

Intervenção gerencial

Intervenções com impacto no comportamento do prescritor

Esta intervenção ocorreu a partir da reforma do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS)⁴⁰ que possibilitou que os médicos fossem responsáveis por parte do orçamento, recebendo um teto orçamentário para gerenciar (*Fundholding*). A proporção de medicamentos genéricos prescritos por médicos de clínicas que recebem esse teto orçamentário foi comparada com a de clínicas que não recebem. Após a intervenção, o grupo intervenção aumentou 7,6% (IC95% 7,2 -8,0) enquanto o controle aumentou apenas 0,1% (IC95% -0,2 a 0,4) (Quadro 1). Essa intervenção apresentou um impacto pequeno e a qualidade da evidência foi classificada como moderada (Quadro 2 e 3).

Discussão

As intervenções educativas foram as mais frequentes nesta revisão, assim como na realizada por Babar et al.¹. Estas são bastante utilizadas para promover mudanças de comportamento, porém, nos estudos analisados, o impacto se mostrou pequeno, o que pode ter ocorrido devido à baixa qualidade das evidências. Nessas intervenções, embora apresentem mudança significativa no comportamento dos sujeitos, as proporções de aumento de genérico não foram expressivas, não passando de 22 p.p. A diferença

na magnitude dos estudos pode ser devido à diferença no contexto dos mesmos, tipo de usuário e as especialidades médicas envolvidas^{3,17,18,26,31}.

Todos os estudos foram realizados em países de renda média alta ou alta e utilizaram dados secundários. Esses países possuem registros de saúde, incluindo os de prescrição, que são confiáveis e podem ser rapidamente utilizados para avaliar e/ou monitorar intervenções. Além disso, a maioria trabalha com prescrições eletrônicas e sistemas de dispensação e copagamento interligados, que facilitam o acesso aos resultados de intervenções e o monitoramento das prescrições⁴³.

Os estudos selecionados foram realizados entre 1993 e 2010, demonstrando carência de estudos atuais focados em ampliar o uso de genéricos, indicando maior preocupação quando estes foram implementados. Porém, alguns países ainda apresentam baixa proporção do mercado ocupada pelos genéricos quando comparado a outros⁶, sugerindo a necessidade de intervenções para ampliação da sua utilização.

A qualidade da evidência apresentada pelos estudos foi muito baixa ou baixa, demonstrando a necessidade de pesquisas melhor delineadas e executadas para melhorar a qualidade das evidências apresentadas³. Babar et al.¹ realizaram uma revisão narrativa, não tendo sido realizada a avaliação de qualidade. Já Moe-Byrne et al.²⁰ avaliaram a qualidade de alguns destes estudos, porém foi apenas uma avaliação narrativa, e não do impacto através da sumarização dos dados, como apresentado na presente revisão.

A maioria dos estudos ocorreu em ambiente hospitalar ou clínicas de atenção primária, sendo a prescrição de medicamento genéricos um dos indicadores de qualidade da prescrição avaliados^{18,30}. Apesar de não ter sido apresentado aumento expressivo da prescrição de genéricos, este é um indicador importante no contexto hospitalar, pois também é utilizado como indicador de gastos, uma vez que a substituição por medicamentos genéricos leva à redução das despesas⁴⁴⁻⁴⁶. Medidas que ajudem a frear o aumento dos custos com saúde originados pelos medicamentos são necessárias, e a substituição pelos genéricos é uma delas¹.

Estudos como os de Bhargava et al.³⁶ e de Sedjo e Cox³⁵, realizados no contexto dos EUA, país que lançou os medicamentos genéricos e apresenta altas taxas de utilização dos mesmos, reforçam sua qualidade e confiabilidade, contribuindo para o contínuo aumento da sua utilização.

Outra importante reflexão é sobre a polissemia da definição dos medicamentos, pois dif-

erentes países adotam definições diversas¹¹ e a maioria dos estudos aqui analisados não trazem a definição de medicamentos genéricos, podendo levar a uma interpretação equivocada sobre a substituição, utilização e prescrição destes.

Entretanto, analisando as políticas de medicamentos e as definições de genéricos utilizadas em cada um dos seis países de origem dos estudos dessa revisão, observou-se que os mesmos adotam definições semelhantes, sendo considerados assim aqueles que apresentam o mesmo princípio ativo, mesma forma farmacêutica, dose, concentração, via de administração que o medicamento referência, buscando garantir sua qualidade e segurança⁴⁷⁻⁴⁹.

No estudo de Dunne et al.⁵⁰, o conhecimento sobre os genéricos, tanto para farmacêuticos quanto para prescritores, foi levantado várias vezes nas entrevistas. Sendo assim, a crença de que adequado conhecimento dos profissionais de saúde e da população em geral é um aspecto essencial da aceitação e melhora da utilização destes⁵⁰.

Quanto ao incentivo financeiro aplicados aos usuários, Schafheutle et al.⁵¹ sugerem que a maioria dos usuários são, em maior ou menor grau, custo-conscientes quando se trata de gerir a sua condição e seus medicamentos. Isto ocorreria sobretudo com aqueles que necessitam pagar pela dispensação de suas prescrições. Neste sentido, a dimensão do custo torna-se um fator importante⁵¹. Intervenções que apliquem incentivos financeiros podem promover a substituição ampliando o uso de medicamentos genéricos. Porém, cabe destacar que a indústria farmacêutica e os planos de saúde de alguns países podem ter grande influência sobre políticas que favoreçam a utilização de medicamentos genéricos⁵²⁻⁵⁵.

Dois estudos avaliaram a prescrição eletrônica como intervenção para ampliar o uso dos genéricos^{38,39}, o fato do nome destes estar disponível como primeira escolha, bastando ser selecionado para compor a prescrição, pode não só aumentar sua prescrição como também melhorar a qualidade da mesma. Em muitos hospitais há disponibilidade da prescrição eletrônica, mas sem destaque para os medicamentos genéricos. Esta intervenção, aparentemente simples e de baixo custo, poderia ser implementada nestes serviços de saúde com o objetivo de melhorar a prescrição.

Apenas um estudo com intervenção gerencial foi incluído na revisão⁴⁰. Este tipo de intervenção, apesar de ser aplicada aos prescritores e dispensadores, é mais abrangente, podendo atingir maior número de profissionais, mudando o comporta-

mento da prescrição. Esta intervenção permitiu ao prescritor gerenciar parte dos custos da unidade de saúde, incluindo os medicamentos. Parte do valor poupado era revertido em reembolso para o próprio prescritor, sendo assim, essa estratégia induz à prescrição de genéricos devido ao seu menor custo⁴⁰.

Um dos critérios para escolher as bases de dados analisadas foi a viabilidade de acesso pelos autores. O que pode ter deixado de fora algumas bases relevantes, como SCOPUS. No entanto, as bases consultadas têm bastante abrangência na temática estudada.

Finalmente, não foi realizado recálculo dos resultados para padronização das medidas de desfecho, pois a heterogeneidade da apresentação dos resultados impossibilitou a sumarização matemática dos achados.

Conclusão

Nesta revisão observou-se carência de estudos com metodologia robusta para julgar o impacto das intervenções que vem sendo aplicadas com o objetivo de aumentar o uso, a prescrição ou a dispensação dos genéricos. Ainda, os poucos estudos existentes apresentaram impacto pequeno e baixa qualidade das evidências.

A maioria dos estudos analisados abordaram intervenções que envolveram, direta ou indiretamente, a questão do menor preço dos genéricos, destacando preocupação com os gastos com medicamentos.

Ressalta-se a carência de estudos conduzidos em países de renda média e baixa e recentes. Este tema desperta interesse, uma vez que foram identificadas três revisões recentes, embora com enfoques diferentes, todas demonstraram interesse em analisar o que vem sendo realizado para ampliar a utilização dos genéricos.

Dessa forma, destaca-se a necessidade de intervenções bem delineadas, sobretudo em países de renda baixa e média, que permitam a obtenção de evidências mais claras.

Colaboradores

MC Guttier realizou a busca e seleção dos artigos e redigiu o manuscrito. MPT Silveira realizou a seleção dos artigos e revisou o manuscrito. VL Luiza contribuiu para a seleção e ajudou a elaborar o manuscrito. AD Bertoldi ajudou a redigir o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Referências

- Babar Z, Kan S, Scahill S. Interventions promoting the acceptance and uptake of generic medicines: A narrative review of the literature. *Health policy* 2014; 117(3):285-296.
- Kaplan WA, Wirtz VJ, Stephens P. The market dynamics of generic medicines in the private sector of 19 low and middle income countries between 2001 and 2011: a descriptive time series analysis. *PLoS one* 2013; 8(9):e74399.
- Calvo Alcántara MJ, Inesta García A. The impact of an intervention strategy in the prescription of generic drugs in a primary care area. *Aten Primaria* 1999; 23(7):419-424.
- Dunn JD, Cannon E, Mitchell MP, Curtiss FR. Utilization and drug cost outcomes of a step-therapy edit for generic antidepressants in an HMO in an integrated health system. *J Manag Care Pharm* 2006; 12(4):294-302.
- World Health Organization (WHO). Trade, foreign policy, diplomacy and health: generic drugs 2016. [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/>.
- Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos. Mercado dos Medicamentos Genéricos 2015. [cited 2016 Feb 22. Available from: <http://www.progenericos.org.br/index.php/mercado>.
- Nardi EP, Ferraz MB, Pinheiro GR, Kowalski SC, Sato EI. Perceptions of the population regarding generic drugs in Brazil: a nationwide survey. *BMC Public Health* 2015; 15:117.
- Quintal C, Mendes P. Underuse of generic medicines in Portugal: an empirical study on the perceptions and attitudes of patients and pharmacists. *Health policy* 2012; 104(1):61-68.
- Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharmacy World and Science* 2006; 28(5):284-289.
- Fabiano V, Mameli C, Cattaneo D, Fave AD, Preziosa A, Mele G, Clementi E, Zuccotti GV. Perceptions and patterns of use of generic drugs among Italian Family Pediatricians: First round results of a web survey. *Health policy* 2012; 104(2012):247-252.
- Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy* 2015; 13(1):5-11.
- Håkonsen H, Toverud E-L. A review of patient perspectives on generics substitution: what are the challenges for optimal drug use. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2012; 1(1):28-32.
- Kobayashi E, Karigome H, Sakurada T, Satoh N, Ueda S. Patients' attitudes towards generic drug substitution in Japan. *Health policy* 2011; 99(1):60-65.
- Hassali MA, Shafie AA, Jamshed S, Ibrahim MI, Awaisu A. Consumers' views on generic medicines: a review of the literature. *Int J Pharm Pract* 2009; 17(2):79-88.
- Costa-Font J, Rudisill C, Tan S. Brand loyalty, patients and limited generic medicines uptake. *Health policy* 2014; 116(2-3):224-233.
- Mastura I, Teng CL. The effect of "group detailing" on drug prescribing in primary care. *Med J Malaysia* 2008; 63(4):315-318.
- Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M, Najera Perez MD, Iranzo Fernandez MD, Jimenez de Zadava-Lisnon Lopez P, Lopez-Picazo Ferrer JJ. Effectiveness of an intervention to improve medical prescription quality in specialized care. *Farmacia hospitalaria* 2005; 29(2):86-94.
- Wensing M, Broge B, Riens B, Kaufmann-Kolle P, Akkermans R, Grol R, Szecsenyi J. Quality circles to improve prescribing of primary care physicians. Three comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(9):763-769.
- Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC medicine* 2015; 13(1):1.
- Moe-Byrne T, Chambers D, Harden M, McDaid C. Behaviour change interventions to promote prescribing of generic drugs: a rapid evidence synthesis and systematic review. *BMJ Open* 2014; 4:5.
- Cochrane CI. *Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções, versão 5.1.0 [atualizada em março de 2011]*. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4):401-406.
- De Carvalho A, Silva V, Grande A. Avaliação do risco de vies de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Revista Diagnóstico e Tratamento* 2013; 18(1):38-44.
- Collaboration C. *Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews*. Oxford: Cochrane Collaboration; 2013.
- Niquille A, Ruggli M, Buchmann M, Jordan D, Bugnon O. The Nine-Year Sustained Cost-Containment Impact of Swiss Pilot Physicians-Pharmacists Quality Circles. *Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44(4):650-657.
- Walker J, Mathers N. The impact of a general practice group intervention on prescribing costs and patterns. *Br J Gen Pract* 2002; 52(476):181-186.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12):1294-1302.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12):1303-1310.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devoreaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thurlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12):1283-1293.

30. Wensing M, Broge B, Kaufmann-Kolle P, Andres E, Szecsenyi J. Quality circles to improve prescribing patterns in primary medical care: what is their actual impact? *J Eval Clin Pract* 2004; 10(3):457-466.
31. Sicras Mainar A, Pelaez de Lono J. Improving adequacy for drug use and effects in geriatric centers using an intervention program. *Farmacia hospitalaria* 2005; 29(5):303-311.
32. Lopez-Picazo Ferrer JJ, Sanz Moreno JA, Bernal Montanes JM, Sanchez Ruiz JF. Evaluating, improving and monitoring generic drug prescription. *Aten Primaria* 2002; 29(7):397-406.
33. Knowlton CH, Knapp DA. Community pharmacists help HMO cut drug costs. *American pharmacy* 1994; 34(1):36-42.
34. Cochrane Review Group. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Cochrane Library 2016. [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://epoc.cochrane.org>.
35. Sedjo RL, Cox ER. The influence of targeted education on medication persistence and generic substitution among consumer-directed health care enrollees. *Health Services Research* 2009; 44(6):2079-2092.
36. Bhargava V, Greg ME, Shields MC. Addition of generic medication vouchers to a pharmacist academic detailing program: effects on the generic dispensing ratio in a physician-hospital organization. *J Manag Care Pharm* 2010; 16(6):384-392.
37. Scott AB, Culley EJ, O'Donnell J. Effects of a physician office generic drug sampling system on generic dispensing ratios and drug costs in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(5):412-419.
38. Fischer MA, Vogeli C, Stedman M, Ferris T, Brookhart MA, Weissman JS. Effect of electronic prescribing with formulary decision support on medication use and cost. *Arch Intern Med* 2008; 168(22):2433-2439.
39. Stenner SP, Chen Q, Johnson KB. Impact of generic substitution decision support on electronic prescribing behavior. *J Am Med Inform Assoc* 2010; 17(6):681-688.
40. Bradlow J, Coulter A. Effect of fundholding and indicative prescribing schemes on general practitioners' prescribing costs. *BMJ* 1993; 307(6913):1186-1189.
41. Dunn JD, Cannon HE, Mitchell MP, Curtiss FR. Utilization and drug cost outcomes of a step-therapy edit for generic antidepressants in an HMO in an integrated health system. *J Manag Care Pharm* 2006; 12(4):294-302.
42. Patel MS, Day S, Small DS, Howell JT, Lautenbach GL, Nierman EH, Volpp KG. Using Default Options Within the Electronic Health Record to Increase the Prescribing of Generic-Equivalent Medications A Quasi-experimental Study. *Ann Intern Med* 2014; 161(10):S44-S52.
43. Espey J. Data for Development: A Needs Assessment for SDG Monitoring and Statistical Capacity Development. Sustainable Development Solutions Network. [cited 2016 Feb 22]. Available at <http://unsdsn.org/wp-content/uploads/2015/04/Data-for-Development-Full-Report.pdf>. 2015.
44. Ahluwalia JS, Weisenberger ML, Bernard AM, McNagny SE. Changing physician prescribing behavior: a low-cost administrative policy that reduced the use of brand name nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Prev Med* 1996; 25(6):668-672.
45. Bertoldi AD, Barros AJ, Camargo AL, Hallal PC, Vandoros S, Wagner A, Ross-Degnan D. Household expenditures for medicines and the role of free medicines in the Brazilian public health system. *Am J Public Health* 2011; 101(5):916-921.
46. Cameron A, Laing R. Cost savings of switching private sector consumption from originator brand medicines to generic equivalents. Geneva: World health report; 2010.
47. Agency EM. Generic medicines 2017. [cited 2017 Jan 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000335.jsp&mid=WC0b01ac-0580514d5c.
48. Malasya. Ministry of Health. National Pharmaceutical Control Bureau MoHM. *Regulatory Control of Generic Medicines in Malaysia*. Kuala Lumpur: National Pharmaceutical Control Bureau; 2015.
49. U.S. Food & Drug Administration. Understanding Generic Drugs 2017. [cited 2017 Jan 18]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/Understanding-GenericDrugs/>.
50. Dunne S, Shannon B, Hannigan A, Dunne C, Cullen W. Physician and pharmacist perceptions of generic medicines: What they think and how they differ. *Health policy* 2014; 116(2):214-223.
51. Schafheutle EI, Hassell K, Noyce PR. Access to medicines: cost as an influence on the views and behaviour of patients. *Health & social care in the community* 2002; 10(3):187-195.
52. Königbauer I. Advertising and generic market entry. *J Health Economics* 2007; 26(2):286-305.
53. Aronsson T, Bergman MA, Rudholm N. The Impact of Generic Drug Competition on Brand Name Market Shares – Evidence from Micro Data. *Review of Industrial Organization* 2001; 19(4):423-433.
54. Abraham J. The pharmaceutical industry as a political player. *Lancet* 2002; 360(9344):1498-502.
55. King DR, Kanavos P. Encouraging the use of generic medicines: implications for transition economies. *Croatian medical journal* 2002; 43(4):462-469.

Artigo apresentado em 26/10/2016

Aprovado em 10/04/2017

Versão final apresentada em 12/04/2017