

O impacto econômico dos serviços farmacêuticos na assistência à saúde de pacientes portadores de hipertensão: uma revisão sistemática

The economic impact of pharmaceutical services on health care for patients with hypertension: a systematic review

José Ítalo Vieira de Melo¹, Ana Carolina Lombardo Matos¹, Rodrigo Silveira Pinto², Gabriel Rodrigues Martins de Freitas³

DOI: 10.21115/JBES.v13.n1.p66-77

Palavras-chave:

hipertensão, assistência farmacêutica, custos e análise de custo

Keywords:

hypertension, pharmaceutical care, costs and cost analysis

RESUMO

Objetivo: Reunir e sintetizar evidências atuais que avaliem serviços farmacêuticos (SFs) na hipertensão, do ponto de vista econômico. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de artigos publicados de 2009 a setembro de 2020 no PubMed, Scopus, Lilacs e Cochrane, seguindo o PRISMA. Dois revisores fizeram a triagem, selecionaram independentemente os estudos, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés. **Resultados:** Um total de 2.223 artigos, excluindo duplicatas, foi encontrado nas bases de dados. Após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, 12 estudos foram incluídos; oito eram experimentais e quatro observacionais. Os SFs foram conduzidos em farmácias comunitárias, clínicas privadas e hospitais, com intervenções realizadas apenas por farmacêuticos ou em colaboração com outros profissionais. As intervenções, em sua maioria, foram consideradas custo-efetivas, melhorando parâmetros clínicos e a qualidade de vida. Apenas um estudo não apresentou resultados significativos em relação ao cuidado usual. **Conclusão:** Os SFs foram associados a impactos econômicos positivos, e as intervenções reduziram significativamente custos diretos médicos. No entanto, há necessidade de desenvolvimento de pesquisas mais robustas, como estudos randomizados e controlados, a fim de permitir avaliação mais assertiva quanto à relação de custo-efetividade dos serviços farmacêuticos.

ABSTRACT

Objective: To gather and synthesize current evidence that evaluates Pharmaceutical Services in hypertension, from an economic point of view. **Methods:** A systematic review of articles published from 2009 to September 2020 in PubMed, Scopus, Lilacs and Cochrane was carried out, following PRISMA guideline. Two reviewers screened and selected independently of the studies, extracted the data and assessed the risk of bias. **Results:** 2,223 articles excluding duplicates were found in the databases. After analyzing the inclusion and exclusion criteria, 12 studies were included, 8 were experimental and 4 were observational. The PS was performed in community pharmacies, outpatient clinics and hospitals, with interventions performed only by pharmacists or in collaboration with other professionals. Most of the interventions were cost-effective, improving clinical parameters and improving the quality of life. Only one intervention did not show significant results in relation to usual care. **Conclusion:** PS have been associated with positive economic impacts and interventions have significantly reduced direct medical costs. However, there is a need to develop more robust research, such as randomized and controlled studies, in order to allow a more assertive assessment regarding the cost-effectiveness of pharmaceutical services.

Recebido em: 04/11/2020. Aprovado para publicação em: 15/04/2021.

1. Graduando em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

2. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

3. Docente da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

Apoio financeiro: Bolsa de Iniciação Científica Propesq-UFPB.

Local onde o estudo foi realizado: João Pessoa, PB.

Congresso onde o estudo foi apresentado: Nenhum.

Autor correspondente: Gabriel Rodrigues Martins de Freitas. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Paraíba, Campus Universitário. Jardim Cidade Universitária, João Pessoa, PB, Brasil. CEP: 58051-900. Telefone: +55 (83) 3216-7200. E-mail: gabriel.freitas@academico.ufpb.br

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está frequentemente associada a distúrbios metabólicos e alterações funcionais e estruturais de órgão-alvo. Por ser uma doença crônica, seu descontrole com o tempo se torna um maior fator de risco para doenças cardiovasculares (DCVs), como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) (Malachias *et al.*, 2016). Foi estimado que, em 2010, 31,1% da população adulta mundial convivia com HAS, sendo a prevalência maior em países emergentes. Em 2015, o número estimado de mortes por todas as causas associadas a pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg foi de 7,8 milhões (Mills *et al.*, 2020).

No Brasil, a prevalência de adultos portadores de HAS com níveis pressóricos ≥ 140 por 90 mmHg chegou a 32,3%. Em 2017, as mortes por DCV representaram 27,3% de 1.312.663 óbitos, sendo responsáveis por 22,6% das mortes prematuras no Brasil. Em relação aos custos, em 2018 a estimativa é que houve um gasto de US\$ 523,7 milhões no Sistema Único de Saúde (SUS), com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos (Barroso *et al.*, 2021).

Os medicamentos são recursos fundamentais para o controle da HAS. A utilização deles tem por fim promover a cura, amenizar sintomas e controlar a evolução de doenças e parâmetros clínicos. Nesse contexto, surge a morbimortalidade relacionada ao uso de medicamentos (MRM), a qual se caracteriza por dano não intencional ao paciente, isto é, um resultado clínico grave, perigoso, prejudicial ou incapacitante que não foi corrigido ou que necessita de assistência médica adicional para se corrigir, por exemplo, tratamento de emergência ou hospitalização, que possua uma relação cientificamente plausível, para um tratamento medicamentoso ou para uma indicação sem tratamento (Hepler & Strand, 1990). As causas mais comuns de MRM incluem reações adversas a medicamentos (RAM), falta de adesão a farmacoterapia, intoxicações, doses incorretas, interações farmacológicas, uso de medicamentos inapropriados ou contraindicados e a redução abrupta de dose/interrupção do tratamento (Souza *et al.*, 2014).

Além dos custos associados ao tratamento da HAS, bem como de suas comorbidades, os sistemas de saúde se deparam com um dispendioso impacto econômico referente a MRM. Os custos para resolução dos danos causados pelo uso de medicamentos ou indenização das vítimas são significativos, podendo esses recursos ser empregados em sistemas de prevenção a danos causados por MRM (Hepler & Emeritus, 2013).

Nos EUA, uma pesquisa de MRM causada por medicamentos prescritos mostra que o custo anual em 2016 de um indivíduo com falha no tratamento ou um novo problema de saúde foi de US \$ 2.632,09 e US \$ 2.768,95, respectivamente (Watanabe *et al.*, 2018). No Brasil, uma pesquisa recente mos-

tra que o custo médio para tratar cada um desses pacientes que chegam à emergência por causa de uma MRM é de aproximadamente US\$ 900 (de Freitas *et al.*, 2017). Especialistas estimaram que aproximadamente metade dos pacientes que se submeteram a pelo menos uma consulta médica anual e que receberam a prescrição de pelo menos um medicamento experimentou uma MRM. Além disso, a estimativa do custo anual, no Brasil, para o manejo dessas MRMs é de US\$ 18 bilhões, e essa soma representa cinco vezes mais do que é gasto para aquisição de medicamentos neste país (de Freitas *et al.*, 2018).

Como em pacientes portadores de HAS é prevalente o risco de ocorrência de MRM, visto a necessidade de tratamento contínuo e ininterrupto (Fuchs, 2018), questões como a seleção e o monitoramento da farmacoterapia, farmacogenética e adesão ao tratamento se apresentam como soluções importantes no manejo desses pacientes (Guzman-Tordecilla *et al.*, 2020).

O objetivo principal dos serviços farmacêuticos (SFs) visa otimizar a farmacoterapia, em conjunto com o paciente e a equipe de saúde, a fim de alcançar melhores resultados clínicos, econômicos e humanísticos. Recentes revisões sistemáticas que analisam o impacto clínico do farmacêutico relativamente a pacientes hipertensos, realizando serviços como o acompanhamento farmacoterapêutico, a educação em saúde, a conciliação de medicamentos e a revisão da farmacoterapia, demonstram que os SFs trazem resultados relevantes como melhora da adesão à terapia farmacológica, melhor controle de parâmetros laboratoriais e consequente diminuição do risco cardiovascular (Alshehri *et al.*, 2020; Wagner *et al.*, 2020).

Diante do exposto, torna-se importante conhecer o potencial econômico dos SFs no manejo da HAS em pacientes crônicos e nas ações preventivas de redução de MRM, a fim de produzir impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes, na segurança dos sistemas de saúde e na eficiência do uso de recursos. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o impacto econômico dos SFs em pacientes hipertensos. Como objetivo secundário, foi avaliada a melhoria nos resultados clínicos em comparação com os cuidados usuais, medindo o impacto dos SFs em desfechos econômicos, no que diz respeito à promoção do uso racional de medicamentos.

Métodos

A metodologia desta revisão sistemática foi executada seguindo as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, juntamente com o Manual Cochrane para revisões sistemáticas (Brasil, 2012; Higgins, 2011). Já a escrita deste estudo seguiu as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*).

Estratégia de busca

A pergunta foi desenvolvida a partir do acrônimo PICOS (Higgins, 2011) (**P**: Pessoas portadoras de Hipertensão Arterial Sistêmica; **I**: Prestação de Serviços farmacêuticos; **C**: Acompanhamento usual; **O**: Econômicos; **S**: quase experimento, coortes e transversais). A pergunta norteadora da revisão sistemática foi: "Os serviços farmacêuticos realizados junto a pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica resultam em impactos econômicos positivos?". A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Cochrane Library e BVS (Lilacs/Medline), utilizando os termos "*hypertension*", "*pharmaceutical services*" e "*pharmaceutical care*" em diferentes combinações. A busca examinou estudos de intervenção e observacionais elegíveis, publicados a partir de janeiro de 2009 até setembro de 2020.

Triagem

Os artigos de todas as bases de dados foram exportados para a plataforma de apoio ao desenvolvimento de revisões sistemáticas Rayyan QCRI® (Ouzzani *et al.*, 2016), na qual os revisores tiveram acesso aos artigos, de forma cega para as decisões do outro. O processo foi conduzido por dois revisores independentes por meio da leitura dos títulos e resumos. Os artigos selecionados durante a triagem foram lidos e inteiramente avaliados, sendo excluídos caso não se encaixassem nos critérios de exclusão.

Os estudos deveriam atender a tais critérios para serem incluídos: população de pacientes portadores de HAS; SF na hipertensão; avaliação do impacto econômico da intervenção; ser publicado entre 2009 e setembro de 2020; e estar em inglês, português ou espanhol. Quanto ao desenho do estudo, apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs), quase-experimento e estudos observacionais foram incluídos.

Já estudos classificados nos critérios de exclusão foram estudos-piloto que não possuíam seus resultados divulgados completamente. Também foram excluídos: relatos de experiência; revisões da literatura; protocolos; resumos; cartas ao editor; editoriais que passaram pela triagem, mas em que não foi possível determinar o delineamento do estudo; e publicações em que o desfecho econômico estava voltado apenas ao medicamento, sem envolver os SFs. As referências indexadas em uma ou mais bases de dados foram consideradas apenas uma vez (sendo as duplicatas excluídas). Quando não havia concordância sobre a inclusão ou exclusão de algum artigo, um terceiro revisor intervinha na decisão final.

Extração dos dados

Uma tabela de extração foi criada previamente e as informações foram coletadas pelos revisores, de forma independente. Foram listados dados como: autor do estudo, ano de publicação, objetivo da pesquisa, cenário de prática, país, forma de intervenção, desfechos econômicos e clínicos.

Os valores dos custos dos estudos foram ajustados para o ano de 2020, utilizando a taxa de inflação de 3% ao ano (Zacaron, 2016), considerando o ano a partir da data de publicação do artigo. Todas as moedas foram convertidas para dólar dos Estados Unidos (US\$), utilizando a cotação de 24/07/2020 (Brasil, 2020), a partir das moedas apresentadas nos estudos.

Avaliação da qualidade

Os riscos de viés foram analisados por ferramentas diferentes, adequadas e validadas para os respectivos tipos de estudos. A análise de ECRs foi realizada pela ferramenta de avaliação *Risk of bias 1.0* (Higgins & Altman, 2011). Ela atribui avaliações para o risco de viés de pontos importantes do estudo, classificando-os em baixo, alto ou pouco claro.

Os estudos observacionais foram analisados por diferentes variações da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (Wells *et al.*, 2011). A NOS foi adaptada de acordo com o tipo de estudo observacional. A classificação dos riscos de viés foi realizada pela quantificação das estrelas, símbolo da ferramenta, a partir de três categorias: seleção; comparabilidade e resultado. A escala consiste em oito itens e a pontuação máxima total desses três subconjuntos é 9. Consideramos um estudo com pontuação ≥ 7 um estudo de alta qualidade.

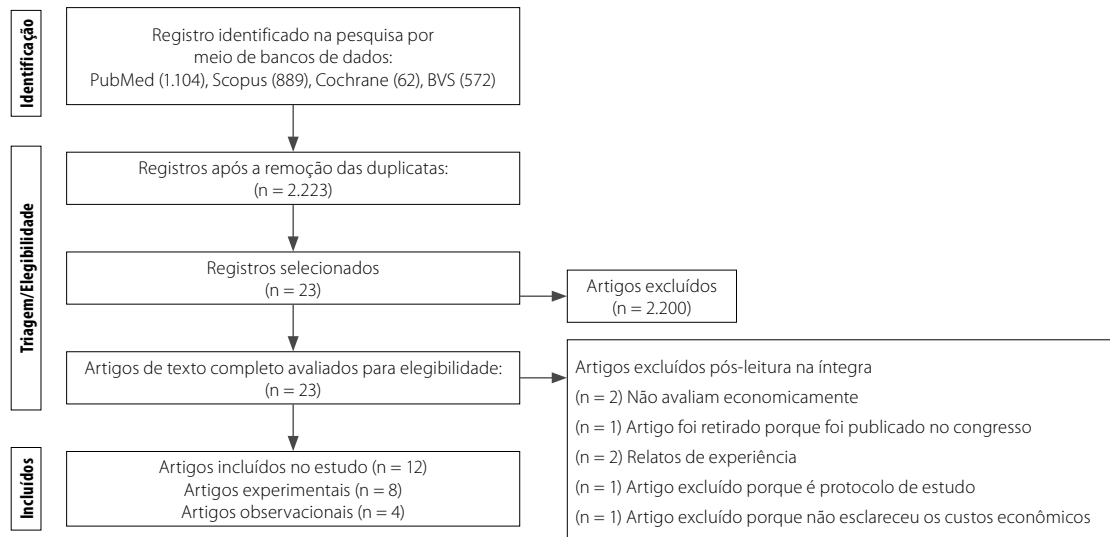
As análises dos riscos de viés de cada estudo também foram realizadas por dois revisores independentes, e as divergências nas análises de viés foram resolvidas em discussão entre os dois revisores ou por consulta com o terceiro revisor, quando necessário. Para as informações que não estiveram suficientemente descritas para avaliar os resultados e o risco de viés em publicações, foram consultados protocolos de ensaios, teses ou dissertações ou foram contatados os autores do estudo para esclarecimentos.

Resultados

O fluxograma, de acordo com o PRISMA (Moher *et al.*, 2009), que detalha a inclusão e a exclusão dos estudos está representado pela Figura 1. Uma sumarização dos resultados dos estudos observacionais é apresentada na Tabela 1 e dos estudos experimentais, na Tabela 2. A partir de um número inicial de 2.627 artigos obtidos nas bases de dados e após a exclusão das duplicatas, foram selecionados para triagem (leitura de título e resumo) 2.223 artigos, sendo 23 desses elegíveis para a leitura na íntegra. Após essa fase, 12 artigos foram incluídos na revisão, sendo oito experimentais e quatro observacionais.

Resultado dos estudos observacionais

Foram incluídos três estudos de coorte e um de modelagem, todos realizados nos EUA, com duração de um a dez anos, envolvendo uma população de adultos e idosos com hipertensão e outras doenças crônicas, e realizando intervenções variadas, que englobam revisão da farmacoterapia, acompanhamento da farmacoterapia e educação em saúde, condu-



Fonte: Moher *et al.*, 2009.

Figura 1. Fluxograma baseado no PRISMA para estudos de revisão

Tabela 1. Características dos estudos observacionais

Autor(es)	Tipo	Cenário, País, Duração	Amostra	Exposição	Desfecho Econômico
(Patterson <i>et al.</i> , 2016)	Modelagem	Farmácia comunitária EUA 1 ano	Adultos com idade entre 59 e 66 anos, sendo 51% do público feminino que tomavam medicamentos de uso contínuo há 6 anos. (n = 962.876)	Conciliação de medicamentos e revisão da farmacoterapia	O modelo estimou que os pacientes do grupo exposto tiveram uma economia com gastos médicos adicionais de US\$ 1,41 a quase 41,64 por dólar gasto em medicamentos.
(Kulchaitanaraj <i>et al.</i> , 2017)	Coorte	Consultórios médicos, EUA 2 anos	Pacientes (n = 399) com idade de 30-74 anos, sexo feminino (57,4%), que possuíam hipertensão ou alguma outra doença cardiovascular.	Os farmacêuticos junto com os médicos realizavam revisão da farmacoterapia e educação em saúde.	A intervenção aumentou QALYs em 0,14, com um custo incremental de US\$ 29.293,64 por QALY, e foi mais custo-benefício para os pacientes de alto risco.
(Moore <i>et al.</i> , 2013)	Coorte	Hospitais dos EUA 13 meses	Pacientes (n = 4.500) que possuíam alguma doença crônica, como HAS, sendo 60% do sexo feminino.	Acompanhamento farmacoterapêutico por meio de telefonemas.	A intervenção reduziu significativamente os gastos com seguro em US\$ -1.201,59, sendo o custo do programa por paciente de US\$ 587,88, com um ROI de 2,0.
(de Oliveira <i>et al.</i> , 2010)	Coorte	UBS EUA 10 anos	Pacientes (n = 9.068) de 21 anos ou mais, 75,9% eram do sexo feminino, 44,5% possuíam mais 65 anos. Estudo não teve uma coorte de controle.	Acompanhamento farmacoterapêutico.	A economia estimada para o prestador de cuidados de saúde, em 10 anos, foi de US\$ 3.915.970,74 (US\$ - 115,58 por encontro).

QALYs: anos de vida ajustados pela qualidade; ROI: retorno sobre o investimento; UBS: Unidade básica de saúde.

Tabela 2. Características dos estudos experimentais

Autor(es)	Execução, país, duração	Estudo	Amostra	Intervenção	Desfecho econômico
(Ramadhani <i>et al.</i> , 2018)	Ambulatório Indonésia, 6 meses	Quase-experimento	Pacientes (n = 44, divididos igualmente). Entre 18 e 80 anos, membros de um seguro social. Critério de inclusão: ter apenas hipertensão primária.	Educação em saúde	A intervenção teve um custo médico direto com tratamento de US\$ 9.806,4759 e 77,27% atingiram uma PA < 140/90 mmHg.
(Shireman & Svarstad, 2016)	Farmácias comunitárias EUA, durante 6 meses.	ECR	Pacientes negros, com hipertensão descontrolada (n = 576) Critério de inclusão PA > 140/90 mmHg, em uso de pelo menos um anti-hipertensivo	Educação em saúde	A intervenção teve um custo para as farmácias por cada 1 mmHg PAS e PAD, reduzido de US\$ 24,99 e US\$ 74,28, respectivamente.
(Obreli-Neto <i>et al.</i> , 2015)	UBS Brasil 36 meses	ECR	Pacientes idosos que frequentam a UBS (n = 200) Critério de inclusão: ter 60 anos ou mais, com DM ou HAS, sob tratamento medicamentoso.	Acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde	A intervenção farmacêutica adicionou custos de US\$ 81,03/paciente. O ICER por QALY foi de US\$ 62,02.
(Houle <i>et al.</i> , 2012)	UBS Canadá 1 ano	ECR	Pacientes em média > 60 anos, com HAS ou outras doenças cardiovasculares (n = 227) Critério de inclusão: pacientes com diabetes e PA (> 130/80 mmHg)	Acompanhamento farmacoterapêutico, gestão da condição de saúde e educação em saúde.	O modelo estimou que a economia anual para o sistema de saúde canadense em eventos cardiovasculares foi de US\$ 258,60/paciente/ano. O custo estimado do farmacêutico foi de US\$ 146,38/paciente/ano. Economia: US\$ 112,22/ano.
(Matzke <i>et al.</i> , 2018)	Clínicas de atendimento domiciliar EUA 1 anos e 7 meses	Quase-experimento	Adultos com média de 65 anos, usuários de um seguro de saúde (n = 2.480) Critério de inclusão: duas ou mais condições crônicas, em uso de 4 ou mais medicamentos	Acompanhamento farmacoterapêutico	Queda de 23% na hospitalização com economia estimada em US\$ 2.778,50 por paciente. ROI: 504%
(Bosmans <i>et al.</i> , 2019)	Farmácias comunitárias da Holanda 9 meses	ECR	Os pacientes tinham em média de 45-75 anos de idade (n = 156) Critério de inclusão: em uso de medicamento anti-hipertensivo.	Acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde	O ICER por QALYs foi US\$ 71.786,47.
(Elliott <i>et al.</i> , 2017)	Farmácias comunitárias, credenciadas ao NMS Inglaterra 10 semanas	ECR	Pacientes adultos e idosos, em tratamento de doença crônica (n = 504) Critério de inclusão: pacientes que começaram a utilizar medicamentos de uso crônico	Acompanhamento farmacoterapêutico	O NMS gerou uma média de 0,05 mais QALYs por paciente, com redução média custo de US\$ 200,71. ICER US\$ 4,413,03 por QALY.
(Cazarim <i>et al.</i> , 2018)	Quase-experimento alinhado com modelagem econômica	Unidade básica de saúde Brasil 7 anos	Pacientes adultos ou idosos (n = 104), sendo 64,4% acima de 60 anos e 75,0% do sexo feminino Critério de inclusão: Residentes em Ribeirão Preto – SP, diagnosticados com hipertensão	Acompanhamento farmacoterapêutico, gerenciamento da condição de saúde	A intervenção custou US\$ 432,75 e US\$ 228,05 por paciente/ano para reduzir 41% e 23% do risco cardiovascular nos períodos SF e pós-SF respectivamente.

ECR: ensaio clínico randomizado; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; ICER: relação incremental custo-efetividade; NMS: *New Medicine Service*.

zidas apenas pelo farmacêutico ou em conjunto com outro profissional.

Patterson *et al.* (2016) realizaram uma modelagem econômica que estimou o custo-benefício da intervenção *Appointment-Based Medication Synchronization* (ABMS), baseado nos dados do estudo de Holdford & Saxena (2015). O ABMS é um sistema que oferece soluções individualizadas para as barreiras com medicamentos relacionadas aos seus resultados clínicos. Os farmacêuticos trabalhavam com os pacientes para que recebessem seus medicamentos em um único dia no mês, no intuito de aumentar a adesão. Foi realizada revisão da farmacoterapia e discutida, com o médico assistente, qualquer alteração no regime terapêutico. Utilizou-se uma pontuação para estimar a adesão dos pacientes, baseando-se na quantidade de dias no mês em que o paciente tinha acesso e fazia uso de seus medicamentos, a qual se denominou percentual de dias cobertos (PDC). O estudo constatou que, no grupo exposto, mais usuários conseguiram atingir maiores percentuais de adesão. Foi observado um PDC de 66,37% para o grupo exposto e de 44,51% para o grupo controle. Os pacientes do grupo intervenção tiveram uma economia com gastos médicos adicionais de US\$ 1,41 a US\$ 41,64 para cada dólar gasto em medicamentos.

Kulchaitanaraj *et al.* (2017) avaliaram a atuação colaborativa de médicos e farmacêuticos em consultórios médicos. A intervenção era realizada de forma presencial, por telefone ou comunicação escrita, consistindo em recomendações sobre otimização da terapia e estilo de vida, para avaliação e tratamento de HAS e outras DCVs. A intervenção, comparada com os cuidados usuais, aumentou anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) em 0,14 por pessoa, tendo um custo incremental de US\$ 29.293,64 por QALY, e apresentou melhor relação de custo-benefício para os pacientes de alto risco cardiovascular. Se o sistema de saúde (ou plano privado de saúde) estiver disposto a pagar US\$ 54.636,35 por QALY ganho, a intervenção será rentável em 48,6% das vezes.

Moore *et al.* (2013) avaliaram, por telefone, o *Medication Therapy Management* (MTM) com um grupo de pacientes com elevado uso dos serviços de saúde, com farmacoterapia considerada inadequada, tendo o objetivo de avaliar os custos com seguros de saúde (planos de saúde privados). Os farmacêuticos avaliavam inicialmente a terapia medicamentosa, incluindo os medicamentos sem prescrição, reações adversas e exames laboratoriais, seguida de um plano de cuidado que durou 12 meses. A intervenção reduziu significativamente os gastos com seguro em US\$ 1.201,59, e o custo do programa por paciente foi de US\$ 578,88, com um retorno sobre o investimento¹ (ROI) de 2,0.

De Oliveira *et al.* (2010) trouxeram um extenso estudo de 10 anos de experiência com MTM, em parceria com a Univer-

sidade de Minnesota, onde era realizado acompanhamento farmacoterapêutico em consultas presenciais, para identificar e solucionar problemas relacionados à terapia. Foi avaliado o estado clínico dos pacientes, com dados coletados do sistema do prestador de serviço. Nesse processo, detectou-se que existiam 12.851 condições médicas em 4.849 pacientes que estavam fora das metas terapêuticas. Após a assistência prestada por meio do MTM, houve melhora de 55% dessas condições. A economia estimada para o sistema de saúde no período de 10 anos foi de US\$ 3.915.174,74 (US\$ 155,58 por encontro), e o custo total do MTM foi de US\$ 3.034.969,05 (US\$ 90 por encontro), com um ROI estimado de US\$ 1,29 para cada US\$ 1 gasto em custos administrativos.

Estudos experimentais

Os estudos experimentais tiveram maior distribuição entre os países, em relação aos observacionais, ocorrendo nos seguintes países: EUA e Brasil, com dois estudos; e Canadá, Indonésia, Inglaterra e Holanda, com um estudo. Foram realizados atendimentos ambulatoriais em hospitais e clínicas médicas, farmácias comunitárias e unidades básicas de saúde, com intervenções desempenhadas apenas por farmacêuticos ou em colaboração com médico, as quais envolviam serviços como gestão da condição de saúde, educação em saúde e revisão da farmacoterapia.

Ramadhani *et al.* (2018) avaliaram o efeito de um serviço de educação em saúde para pacientes hipertensos em hospital indonésio. O grupo intervenção teve um custo direto médico do tratamento primário de US\$ 9.853,46, e 77,27% deles atingiram níveis de pressão arterial (PA) < 140/90 mmHg, enquanto o custo para o grupo controle foi de US\$ 8.850,51, e apenas 18,18% atingiram a PA desejada. A relação custo-efetividade (RCE) para tratamento de HAS com e sem o aconselhamento foi de US\$ 12.691,18 e US\$ 48.450,52, respectivamente. A análise incremental de custo-efetividade (ICER) foi de US\$ 258,60.

Elliott *et al.* (2017) avaliaram o *New Medicine Service* (NMS), um serviço implementado na Inglaterra para fornecer informações sobre medicamentos para pessoas que iniciavam um novo medicamento para tratamento crônico de enfermidades como HAS, diabetes e asma, por meio de uma rede de farmácias comunitárias. Os farmacêuticos entravam em contato com os pacientes cerca de sete a quatorze dias após estes terem ido à farmácia, agendando uma consulta. A ação era centrada no paciente, sanando qualquer dúvida sobre o medicamento e, quando necessário, o paciente era encaminhado ao médico para revisar a farmacoterapia. O programa gerou uma redução média nos custos de US\$ 200,71 e uma ICER de US\$ 4.413,03 por QALY.

O estudo de Shireman & Svarstad (2016) analisou o *Team Education and Adherence Monitoring* (TEAM), uma intervenção com foco na adesão ao tratamento por meio da educação em saúde, o qual foi inserido em 28 farmácias de

¹ Razão entre o lucro do investimento e o custo do investimento.

Wisconsin, EUA. O acompanhamento durou seis meses para avaliação da relação custo-benefício e da adesão, em pacientes negros com HAS. Os pacientes do TEAM receberam panfletos educativos, questionários sobre medicamentos, cartão para acompanhamento da PA e um organizador de medicamentos. Também era realizado contato com médicos para atualização sobre a situação dos pacientes, caso houvesse a necessidade de alguma alteração no tratamento. As farmácias tiveram um custo médio com tempo dos funcionários junto com as ferramentas utilizadas de US\$ 117 e gastaram US\$ 24,99 e US\$ 74,28 para cada 1 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) reduzidas. No entanto, os pacientes do grupo intervenção gastaram US\$ 95,67 a mais com medicamentos que o grupo controle e tiveram uma redução de considerável em PAS e PAD, de 11,8 mmHg e 8,4 mmHg, respectivamente, com 53,8% dos pacientes conseguindo controlar a pressão, mostrando que, apesar dos custos nominais em realizar o TEAM, a intervenção demonstrou benefícios clínicos.

Obreli-Neto *et al.* (2015) realizaram um ensaio clínico randomizado (ECR) de 36 meses no Brasil, o qual avaliou a RCE de um programa de atenção farmacêutica no manejo de DM e HAS, em idosos, comparado com os cuidados usuais da assistência primária. Os farmacêuticos realizaram acompanhamento farmacoterapêutico de acordo com o método *Pharmacist's Workup of Drug Therapy* (PWDT), por meio de atividades educacionais em grupo, discussões com pacientes e familiares sobre os medicamentos e sugestões aos médicos. Dos pacientes que integraram a intervenção, 86,6% alcançaram a meta de PAS e 84,8% de PAD, enquanto no grupo controle a porcentagem foi de 30,9% e 29,9%, respectivamente, após 36 meses. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre o grupo intervenção e o controle quanto ao total de custos diretos com a assistência médica. Os cuidados farmacêuticos tiveram um custo incremental adicional de US\$ 81,03 por paciente, tendo o benefício de 1.410 QALYs. O ICER por QALY foi de US\$ 62,02.

O estudo de Cazarim *et al.* (2018), desenvolvido em unidades básicas de saúde no Brasil, analisou os custos e resultados da HAS antes, durante e depois da prestação dos SFs de acompanhamento da farmacoterapia e gestão da condição de saúde comparada ao atendimento convencional. O grupo intervenção passou por consulta farmacêutica baseada no método PWDT, com levantamento sobre o histórico médico, estilo de vida e medidas de risco cardiovascular. Nas consultas posteriores, ocorreram aferição da PA, intervenções na farmacoterapia e educação em saúde quanto à adesão. No período pré-SF, o custo do cuidado usual por paciente diagnosticado com HAS era de US\$ 211 para o município. Já no período do SF, somando o custo do investimento, o custo do tratamento por paciente aumentou para US\$ 432,75. O custo após a alta do programa foi de US\$ 228,05. Calculando o ICER,

chega-se ao resultado de US\$ 51 por mmHg e de US\$ 11 por 1% do risco cardiovascular reduzido. O aumento de custos no período do SF e após a alta é justificado pela promoção de cuidados de saúde mais adequados, diminuindo o número de crises hipertensivas e reduzindo PAS, PAD e colesterol total e risco cardiovascular.

Houle *et al.* (2012) realizaram o *Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists* (SCRIP-HTN), que é um programa para pacientes hipertensos, gerenciado por farmacêuticos em uma farmácia comunitária pública. Aqui foi proposto um modelo para estimar o custo e o potencial do SF na prevenção de eventos cardiovasculares ao longo de um ano. Farmacêuticos e enfermeiros realizaram intervenção de educação em saúde sobre HAS e redução de risco cardiovascular, além de realizarem monitoramento constante da PA. Os pacientes foram encorajados a realizar uma consulta com seu clínico para avaliação de DCV, portando um documento com os fatores de risco modificáveis e não modificáveis, medicamentos atuais, PA atual e algumas sugestões para a farmacoterapia. A cada seis semanas, os pacientes eram atendidos pelos farmacêuticos ou enfermeiros, tendo a PA aferida e enviada para o médico assistente. O grupo de cuidado usual recebeu panfleto, cartão, acompanhamento telefônico de 12 semanas e visita apenas para a coleta de dados. Os pacientes com DM e HAS da intervenção tiveram uma diferença de -5,6 mmHg na PAS em relação ao controle e uma economia estimada em custos por eventos cardiovasculares evitados de US\$ 258,60 por paciente/ano. O custo estimado do cuidado farmacêutico foi de apenas US\$ 146,38/paciente/ano.

Matzke *et al.* (2018) mediram o impacto da assistência colaborativa entre farmacêutico e médico em seis hospitais e 22 clínicas de atendimento domiciliar de um sistema de saúde no estado da Virgínia, EUA. O farmacêutico ligava para os pacientes dentro de 72 horas após o hospital dar alta para averiguar se o paciente estava com alguma MRM, dando início ao acompanhamento farmacoterapêutico. As intervenções ocorriam trimestralmente, pessoalmente ou por telefone, devido à dificuldade no transporte. A assistência colaborativa melhorou parâmetros clínicos e reduziu hospitalizações em 23,4%, gerando uma economia estimada em US\$ 2.77,56 por paciente, com um ROI de 504%.

Bosmans *et al.* (2019) avaliaram a RCE de uma intervenção com foco na adesão que ocorreu em farmácias comunitárias. Os farmacêuticos utilizavam, na primeira consulta, um instrumento para avaliação das barreiras de adesão (*Quick Barrier Scan*), dando subsídios ao *Tailored Intervention Guide*, instrumento que auxiliou na conduta a ser adotada, dando uma visão geral de cinco módulos de intervenção: fornecer informação, fornecer ferramentas, lidar com efeitos adversos, superar problemas práticos e diminuir crenças negativas. Três meses após o primeiro encontro, era planejada uma nova consulta para acompanhamento, sendo a PA medida

em todos os encontros. Nos pacientes do grupo controle ocorreram verificação da PA, distribuição dos medicamentos prescritos e informações sobre efeito pretendido e possíveis efeitos adversos. Não houve diferenças significativas nos custos ou efeitos entre os programas de intervenção e cuidados habituais. O ICER por QALYs foi de US\$ 5.929,38, indicando que os custos sociais no grupo de intervenção foram, em média, US\$ 71.786,46 mais altos do que no grupo controle por QALY ganho. A curva de aceitabilidade de custo-efetividade mostrou que a probabilidade de o programa de intervenção ser rentável era de 0,27 quando a sociedade não está disposta a pagar nada por QALY ganho.

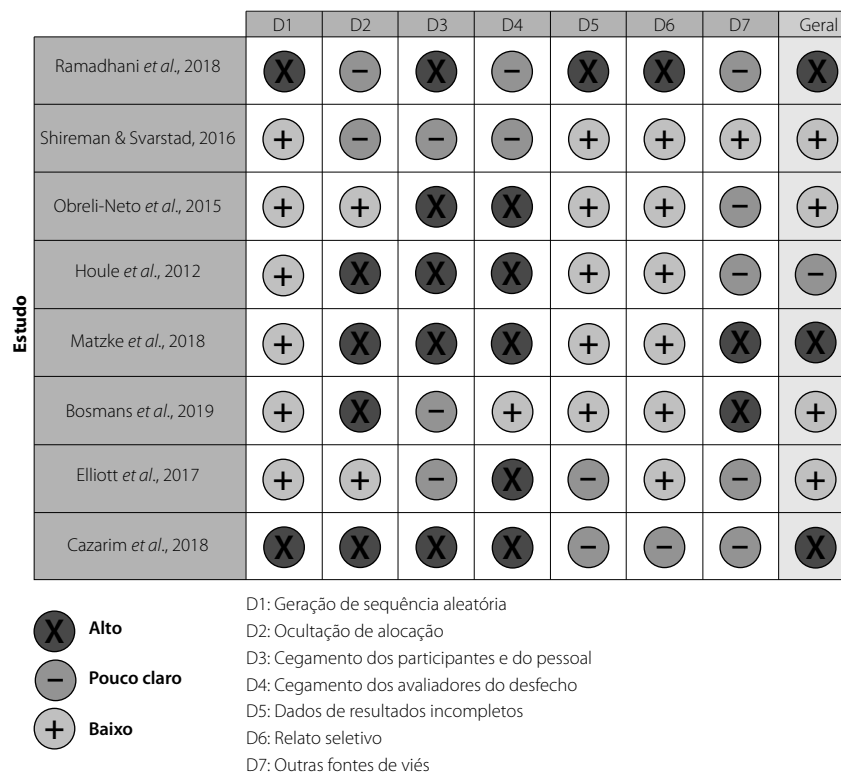
Análise do risco de viés

Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos estão expostos no Quadro 1 (estudos observacionais) e na Figura 2 (estudos experimentais). Todos os estudos observacionais in-

clusos foram do tipo coorte e tiveram uma avaliação mediana: três receberam três estrelas nos critérios de seleção, com exceção do estudo de de Oliveira *et al.* (2010), que recebeu apenas duas. Nos estudos experimentais, praticamente todos adotaram medidas confiáveis para geração de uma sequência aleatória, com exceção de Ramadhani *et al.* (2018) e Cazarim *et al.* (2018), ambos os estudos com desenho quase-experimento. Na alocação, apenas Obreli-Neto *et al.* (2015) e Elliot *et al.* (2017) utilizaram ferramentas que reduzem de forma efetiva o viés nesse quesito. Enquanto no cegamento dos participantes e profissionais, a maioria não deixa evidente se houve cegamento ou foi efetivo, provavelmente pelo caráter da intervenção, assim como aconteceu no cegamento dos avaliadores, em que apenas Bosman *et al.* (2019) o evidenciam. Todos os estudos relataram as perdas de dados e influência nos seus desfechos, não prejudicando a qualidade dos resultados, com exceção de Ramadhani *et al.* (2018) e

Quadro 1. Risco de viés dos estudos observacionais

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho
Patterson <i>et al.</i> (2016)	★★★	★	★★
Kulchaitanaroaj <i>et al.</i> (2017)	★★★	★	★★
Moore <i>et al.</i> (2013)	★★★	★★	★★
de Oliveira <i>et al.</i> (2010)	★★		★★★



Fonte: Mcguinness & Higgins, 2020.

Figura 2. Risco de viés dos estudos experimentais

Cazarim *et al.* (2018), que não deixam evidente o número de pacientes que abandonaram os estudos.

Discussão

Esta revisão sistemática encontrou evidências positivas de relação custo-benefício ou custo-efetividade a favor de intervenções farmacêuticas para melhorar o controle da PA sistólica e diastólica, e para o controle de outros desfechos relacionados, em pacientes atendidos em farmácias comunitárias e ambulatoriais. As intervenções conduzidas pelo farmacêutico isoladamente ou em colaboração com médico ou enfermeiro tinham o foco de otimizar e gerenciar a farmacoterapia, aumentar a adesão ao tratamento, fornecer informações, manejar reações adversas e sanar dúvidas sobre medicamentos, objetivando a redução da PA e de outros parâmetros clínicos, como LDL e colesterol total, além da redução de tempo de internação e melhoria da qualidade de vida. O estudo de Bosmans *et al.* (2019) foi a única exceção encontrada, no qual a intervenção realizada em farmácias comunitárias não gerou diferença significativa de custos ou efeitos clínicos, não justificando um possível investimento nessa intervenção. Entretanto, o grupo controle desse estudo recebeu a dispensação de medicamentos diretamente do farmacêutico, sugerindo que esse contato tenha contribuído para a melhora dos pacientes e gerando a ausência de resultado clínico significativo entre os grupos, um possível fator de confusão.

Os principais SFs avaliados e citados nos estudos incluídos foram: educação em saúde (desenvolvimento da autonomia e do empoderamento sobre o cuidado em saúde), revisão da farmacoterapia (análise estruturada dos medicamentos em uso pelo paciente, a fim de resolver problemas relacionados à prescrição), acompanhamento farmacoterapêutico (abordagem orientada ao gerenciamento de toda a farmacoterapia do paciente) e gestão da condição de saúde (intervenções e comunicações coordenadas de cuidados em saúde, para pessoas com afecções específicas).

O cenário de prática mais comum nas intervenções foi a farmácia comunitária. Patterson *et al.* (2016) e Shireman & Svarstad (2016) tiveram como objetivo garantir que os pacientes recebessem seus medicamentos para o mês em um único dia. Patterson *et al.* (2016) realizaram a conciliação de medicamentos e a revisão da farmacoterapia, enquanto Shireman & Svarstad (2016) promoveram educação em saúde. Tanto Patterson *et al.* (2016) quanto Shireman & Svarstad (2016) demonstraram aumento dos custos com medicamentos, compensado por resultados clínicos e diminuição com gastos adicionais relacionados a cuidados em saúde. Elliot *et al.* (2017) realizaram acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde para pacientes em uso crônico de medicamentos, melhorando o QALY em relação à prática normal, apresentando ainda, uma relação custo-utilidade satisfatória para o sistema de saúde. Esses resultados corroboram os

achados clínicos de revisões sistemáticas que apontam que os SFs nesse cenário foram capazes de reduzir PAS e PAD, contribuindo para a prevenção primária de doenças cardiovasculares (Alshehri *et al.*, 2020; Cheema *et al.*, 2014).

Os SFs também foram ofertados na atenção primária, e todos os estudos realizados nesse cenário realizaram o serviço de acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde, diferindo em relação à forma como a intervenção era realizada. Cazarim *et al.* (2018) e Obreli-Neto *et al.* (2015), com estudos realizados no âmbito do SUS, utilizaram o método PWDT para as consultas farmacêuticas, assim como o estudo norte-americano de de Oliveira *et al.* (2010). No entanto, esse estudo foi totalmente observacional e analisava diversas condições de saúde, gerando um fator de confusão, pois não apresentou os dados separados por condição clínica, em especial para HAS. Por sua vez, Houle *et al.* (2012) tinham o farmacêutico como gerenciador de um programa de redução de risco cardiovascular, mas realizavam consultas com participação de enfermeiros e não apresentaram informações suficientes sobre como eram conduzidas as consultas. Apesar das diferenças quanto ao desenho, metodologia e financiamento das intervenções, os SFs na atenção primária mostraram-se efetivos em todos os estudos. Para constatar o possível benefício dessas intervenções em um sistema de saúde universal, como o brasileiro, podem-se levar em consideração os resultados de pesquisas como a de Marques *et al.* (2012), que aponta que um caso de IAM custava em 2008, para o Brasil, a cifra de US\$ 8.888, e a de de Freitas *et al.* (2018), que demonstrou que, para cada US\$ 0,39 gasto para a aquisição de medicamentos pelo Ministério da Saúde, US\$ 1,01 seria gasto para resolver as morbidades decorrentes do uso de medicamentos.

As clínicas, consultórios médicos e ambulatoriais hospitalares também foram cenários de prática encontrados nos estudos. Kulchaitanaroaj *et al.* (2017) realizavam a revisão da farmacoterapia de forma presencial ou por teleconsulta. O atendimento nas duas modalidades também ocorreu no estudo de Matzke *et al.* (2018), que, assim como o primeiro, era uma assistência colaborativa de farmacêuticos e médicos. No estudo de Moore *et al.* (2013), o atendimento ocorria apenas por telefone e era realizado exclusivamente pelos farmacêuticos hospitalares. Ramadhani *et al.* (2018) promoveram educação em saúde no ambulatório de um hospital na Indonésia. As intervenções reduziram PA, número de internações de urgências hipertensivas e custos com o seguro saúde, refletindo em ROIs consideráveis. Esses dados corroboram os achados da metanálise de ECRs (Wagner *et al.*, 2020), a qual comprova a efetividade do SF em pacientes hipertensos, tanto dentro do consultório quanto com acompanhamento externo e em parceria com outros profissionais da saúde. No estudo de Ramadhani *et al.* (2018), apesar de se conseguir atingir a meta para a PA em mais de 70% do grupo inter-

venção, o custo da intervenção foi mais elevado do que em outros estudos apresentados nesta revisão, a exemplo do de Obreli-Neto *et al.* (2015).

Com base na análise de todos os resultados apresentados e discutidos, nota-se um aumento dos custos decorrentes da implementação dos SFs ou da mudança de hábitos dos pacientes. No entanto, é evidente a redução incremental com gastos médicos diretos para pacientes e prestadores dos serviços de saúde, públicos ou privados. Um ponto importante a ser observado é a importância da integração da equipe multidisciplinar, pois, na maioria dos estudos, ocorreu colaboração entre os profissionais. Na maior parte, as intervenções tiveram impacto clínico e econômico significativo. Além disso, melhoraram parâmetros clínicos, aumentaram a adesão e reduziram o risco cardiovascular e hospitalizações. À exceção de um estudo incluído nesta revisão, os demais apresentaram relações custo-benefício, custo-efetivas ou de custo-utilidade satisfatórias, que servem de parâmetro para a avaliação da implementação dos SFs farmacêuticos pelos gestores. É possível, então, conjecturar sobre o benefício econômico que seria gerado pela inclusão dos SFs em um sistema de saúde público e universal como o SUS, devido ao melhor controle de doenças crônicas e à evitabilidade das MRMs.

A heterogeneidade das publicações foi algo notado durante a realização da pesquisa, uma vez que não foi delimitado tão estreitamente o desenho dos estudos, porém, no decorrer das análises, percebe-se que a heterogeneidade é decorrente também da falta de padrão metodológico no que tange à realização e à avaliação dos SFs, necessitando de um método científico padrão para cada tipo de SF. Um fator adicional que pode ser considerado para a disparidade entre as intervenções é quanto à origem, ao conhecimento e à experiência dos farmacêuticos, visto que a maioria dos estudos incluídos mencionou apenas treinamentos de curta duração, com poucos detalhes sobre a formação e a experiência. Isso dificultou avaliar se os profissionais eram especialistas ou estavam tendo uma forte influência da curva de aprendizagem, o que refletiria diretamente nos resultados alcançados por cada intervenção (Anzanello & Fogliatto, 2007; Boff & Abel, 2005).

Todos os valores expostos estão padronizados para dólar americano com o intuito de melhorar a compreensão. Contudo, é necessário avaliar as situações com singularidade, pois cada população tem uma realidade diferente no que tange aos sistemas de saúde, atribuição do farmacêutico, acesso a medicamento e estilo de vida e alimentação.

Este estudo tem como limitações não ter incorporado a literatura cinzenta na estratégia de busca e a impossibilidade da condução de uma metanálise devido à heterogeneidade dos estudos supracitada. Existe, ainda, escassez de estudos abordando o assunto proposto de forma específica, constata-

tando-se, então, que há necessidade de estudos mais robustos, com método científico padronizado, por todo o mundo, pois a maioria foi desenvolvida nos EUA. Dessa forma, as avaliações econômicas tendem a ser direcionadas para sistemas de saúde baseados em seguros privados. É preciso também considerar que a atuação clínica do farmacêutico difere dependendo do país e da região, estando ligada muitas vezes ao reconhecimento dele como profissional da saúde, ao papel que ela desempenha dentro da equipe multiprofissional e à formação voltada para a Farmácia Clínica nos currículos acadêmicos.

Ademais, outra dificuldade encontrada para a avaliação dos artigos é a questão de não existir uma definição assertiva e clara sobre o limiar de custo-efetividade a ser aplicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), a fim de avaliar novas tecnologias para o SUS, portanto se torna inviável realizar uma análise comparativa adequada sobre os valores encontrados nos estudos incluídos (Soarez & Novaes, 2017).

A partir das dificuldades encontradas para a condução desta revisão sistemática, é possível delinear algumas recomendações para estudos futuros que objetivem avaliar o impacto econômico das intervenções farmacêuticas, como, por exemplo: para criar evidências robustas, é necessário ter uma melhor padronização das intervenções realizadas e das metodologias utilizadas; padronizar e ser transparente quanto às terminologias utilizadas para descrever os SFs; conduzir estudos randomizados e controlados; incluir e descrever especificamente os tipos de custos (diretos médicos, diretos não médicos, indiretos); descrever os cenários de prática e formas de financiamento das intervenções; apresentar e descrever especificamente os desfechos que serão medidos; e, por fim, identificar a experiência e a formação clínica do farmacêutico envolvido nas intervenções.

Conclusão

Os SFs foram associados a impactos clínicos e econômicos positivos. As intervenções farmacêuticas reduziram significativamente custos diretos médicos tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde, aumentando a qualidade de vida, quando medida, e reduzindo desfechos negativos como hospitalização e IAM. Estudos incluídos nesta revisão apresentaram RCE e custo-benefício aceitáveis e satisfatórios, demonstrando o benefício potencial da inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional. No entanto, há necessidade de desenvolvimento de pesquisas mais robustas, como estudos randomizados e controlados, para cada intervenção proposta, a fim de permitir avaliação mais assertiva quanto ao impacto econômico.

Referências bibliográficas

- Alshehri AA, Jalal Z, Cheema E, Haque MS, Jenkins D, Yahyouche A. Impact of the pharmacist-led intervention on the control of medical cardiovascular risk factors for the primary prevention of cardiovascular disease in general practice: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(1):29-38.
- Anzanello MJ, Fogliatto FS. Curvas de aprendizado: estado da arte e perspectivas de pesquisa. *Gestão & Produção*. 2007;14(1):109-23.
- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
- Boff LH, Abel M. Autodesenvolvimento e competências: o caso do trabalhador de conhecimento como especialista. In: Ruas R, Antonello CS, Boff H. Os novos horizontes da gestão: aprendizagem organizacional e competências. São Paulo: Bookman; 2005. p. 70-86.
- Bosmans JE, van der Laan DM, Yang Y, Elders PJM, Boons CCLM, Nijpels G, et al. The cost-effectiveness of an intervention program to enhance adherence to antihypertensive medication in comparison with usual care in community pharmacies. *Front Pharmacol*. 2019;10:210.
- Brasil. Banco Central do Brasil. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/en/currencyconversion>. Acesso em: 20 maio 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 96p. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemtica.pdf. Acesso em: 20 maio 2020.
- Cazarim MS, Nunes AA, Pereira LRL. Cost-consequence analysis of Pharmaceutical Care program for systemic arterial hypertension in the public health system in Brazil. *Braz J Pharm Sci*. 2018;53(3):1-10.
- Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1238-47.
- de Freitas GRM, Neyeloff JL, Balbinotto Neto G, Heineck I. Drug-Related Morbidity in Brazil: A Cost-of-Illness Model. *Value Health Reg Issues*. 2018;17:150-7.
- de Oliveira DR, Brummel AR, Miller DB. Medication therapy management: 10 Years of experience in a large integrated health care system. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(9):1057-66.
- Elliott RA, Tanajewski L, Gkountouras G, Avery AJ, Barber N, Mehta R, et al. Cost Effectiveness of Support for People Starting a New Medication for a Long-Term Condition Through Community Pharmacies: An Economic Evaluation of the New Medicine Service (NMS) Compared with Normal Practice. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(12):1237-55.
- Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):681-95.
- Freitas GRM, Tramontina MY, Balbinotto G, Hughes DA, Heineck I. Economic Impact of Emergency Visits due to Drug-Related Morbidity on a Brazilian Hospital. *Value Health Reg Issues*. 2017;14:1-8.
- Fuchs FD. *Essentials of Hypertension*. Cham: Springer International Publishing AG; 2018.
- Guzman-Tordecilla DN, Bernal García A, Rodríguez I. Interventions to increase the pharmacological adherence on arterial hypertension in Latin America: a systematic review. *Int J Public Health*. 2020;65(1):55-64.
- Hepler CD, Emeritus D. Improving the Quality of Medications Use: The Case for Medication Management Systems. 2013. p. 1-34.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
- Higgins JPT. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 ed. [s.l: s.n.]; 2011.
- Higgins P, Altman DG. Assessing Risk of Bias in Included Studies. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.2.0 (atualizado em julho de 2017)*. Cochrane; 2017. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
- Holdford D, Saxena K. Impact of appointment-based medication synchronization on existing users of chronic medications. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(8):662-9.
- Houle SK, Chuck AW, McAlister FA, Tsuyuki RT. Effect of a pharmacist-managed hypertension program on health system costs: An evaluation of the study of cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN). *Pharmacotherapy*. 2012;32(6):527-37.
- Kulchaitanaroaj P, Brooks JM, Chaiyakunapruk N, Goedken AM, Chrischilles EA, Carter BL. Cost-utility analysis of physician-pharmacist collaborative intervention for treating hypertension compared with usual care. *J Hypertens*. 2017;35(1):178-87.
- Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1 – Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl 3).
- Marques R, Mendes A, Leite MG, Barbosa EC. Custos da cadeia de procedimentos no tratamento do infarto agudo do miocárdio em hospitais brasileiros de excelência e especializados. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(1):104-11.
- Matzke GR, Moczygemba LR, Williams KJ, Czar MJ, Lee WT. Impact of a pharmacist-physician collaborative care model on patient outcomes and health services utilization. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(14):1039-47.
- McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020;12(1):55-61.
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Moore JM, Shartle D, Faudskar L, Matlin OS, Brennan TA. Impact of a patient-centered pharmacy program and intervention in a high-risk group. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(3):228-36.
- Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Renovato RD, Pilger D, et al. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: A 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):66-75.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
- Patterson JA, Holdford DA, Saxena K. Cost-benefit of appointment-based medication synchronization in community pharmacies. *Am J Manag Care*. 2016;22(9):587-93.
- Ramadhani D, Harahap U, Nasution A. Cost-effectiveness analysis of counseling in therapy for outpatients with hypertension. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(1):18-21.
- Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górzyńska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of hypertension treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4709.
- Shireman TI, Svarstad BL. Cost-effectiveness of Wisconsin TEAM model for improving adherence and hypertension control in black patients. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2016;56(4):389-96.

- Soarez PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2017;33(4):e00040717.
- Souza TT, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: Revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Ciênc Farm Básica Aplicada*. 2014;35(4):519-32.
- Wagner TD, Jones MC, Salgado TM, Dixon DL. Pharmacist's role in hypertension management: a review of key randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2020;34(7):487-94.
- Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):829-37.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2011.
- Zacaron TM. Farmacoeconomia: contexto e desafios na pesquisa clínica e na indústria farmacêutica. Trabalho de conclusão de curso. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2016.

