

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Efeito da atenção farmacêutica na adesão ao tratamento antidepressivo em pacientes adultos diagnosticados com depressão: uma revisão da literatura.

Aléxi Vargas Muchale

Porto Alegre, Dezembro de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Efeito da atenção farmacêutica na adesão ao tratamento antidepressivo em pacientes adultos diagnosticados com depressão: uma revisão da literatura.

Aléxi Vargas Muchale

Orientadora: Prof^ª Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, Dezembro de 2017.

Dedico este trabalho em memória de Tiago Vargas Muchale e John Gregory Fagundes Bernardes, pessoas maravilhosas que partiram fisicamente, mas que farão eternamente parte do meu coração.

Agradeço à minha família, por todo apoio dado em todas as etapas da minha vida universitária. Obrigado mãe, obrigado pai, sem vocês eu não teria nada do que tenho. À minha namorada, por ter que aguentar meus olhares as vezes vazio devido ao pensamento em artigos e pelo apoio dado em momentos os quais me sentia perdido. Aos meus amigos os quais conheci nesses longos seis anos de estudos e os quais me fizeram aprender a entender e viver a vida de um modo único. Aos meus amigos de Alegrete que estão distantes, mas que nunca negam um futebol regado a cerveja. Todos vocês fizeram parte disso e eu sou muito feliz por ter vocês em minha vida.

Este trabalho foi escrito com base nas normas da revista “Pharmacy Practice”, normas essas que estão anexadas ao trabalho.

Efeito da atenção farmacêutica na adesão ao tratamento antidepressivo em pacientes adultos diagnosticados com depressão: uma revisão da literatura.

Aléxi Vargas Muchale^a, Tatiane da Silva Dal Pizzol^b

^aGraduando em farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

^bFaculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Produção e Controle de medicamentos, Porto Alegre, Brasil

Autor correspondente

Aléxi Vargas Muchale

Graduando em Farmácia, Faculdade de Farmácia, UFRGS

Av. Ipiranga 2752, Bairro Santana

CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone: +55 51 993089009

Email: alexi.muchale@hotmail.com

Abstract

Foi realizada uma revisão de ensaios clínicos randomizados para investigar os efeitos da atenção farmacêutica na adesão aos medicamentos antidepressivos em pacientes adultos com depressão. A partir das bases de dados Medline, Lilacs e SciELO, foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados até novembro de 2017 nos quais foi avaliado o efeito de intervenções realizadas pelo farmacêutico na adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo, em pacientes adultos diagnosticados com depressão. Foi avaliado, como desfecho principal a adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo e como desfechos secundários a severidade da depressão e a qualidade de vida dos pacientes. A seleção e extração dos dados dos estudos foi realizada por um autor e a avaliação metodológica dos estudos foi avaliada segundo a ferramenta da Cochrane para avaliação de viés em ensaios clínicos. Foram selecionados seis estudos, os quais apresentaram diferenças nos métodos de intervenção, medidas de aderência, medidas de severidade da depressão e da qualidade de vida dos pacientes. Um estudo apresentou melhora na adesão, com resultado estatisticamente significativo, em uma análise intenção-de-tratar em uma medida de adesão em 8 meses, e outros três estudos demonstraram em 6 meses em análises por-protocolo. Um estudo demonstrou melhora da adesão, com resultado estatisticamente significativo, em 3 meses em uma análise por-protocolo. Somente um, de três estudos demonstrou melhora na qualidade de vida dos pacientes e nenhum estudo, dentre cinco, que avaliaram a severidade da doença, mostrou melhora na severidade da depressão dos pacientes. Dentre os seis estudos selecionados, um estudo foi considerado de alto risco de viés, um como risco de viés baixo e quatro estudos avaliados como risco de viés incerto. Foram utilizadas diferentes medidas de adesão medicamentosa, de qualidade de vida e da severidade da depressão, dificultando a comparação entre os estudos. Os estudos indicam um efeito positivo, porém de baixa magnitude, sobre a atuação do farmacêutico na adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo dos pacientes diagnosticados com depressão. Estudos de melhor metodologia são necessários para que se avalie o real efeito do farmacêutico na adesão medicamentosa de pacientes diagnosticados com depressão em tratamento antidepressivo.

Efeito da atenção farmacêutica na adesão ao tratamento antidepressivo em pacientes adultos diagnosticados com depressão: uma revisão da literatura.

Muchale A M^a, da Silva Dal Pizzol T^b

Abstract

Objetivo: Realizar uma revisão de ensaios clínicos randomizados que investigaram os efeitos da atenção farmacêutica na adesão aos medicamentos antidepressivos em pacientes adultos com depressão.

Métodos: Bases de dados analisadas: Medline, Lilacs e SciELO. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados até novembro de 2017, nos quais foi avaliado o efeito de intervenções realizadas pelo farmacêutico na adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo, em pacientes adultos diagnosticados com depressão. Foi avaliado como desfecho principal a adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo e como desfechos secundários a severidade da depressão e a qualidade de vida dos pacientes. A seleção e extração dos dados dos estudos foi realizada por um autor e a avaliação qualitativa dos dados avaliada segundo a ferramenta da Cochrane para avaliação de viés em ensaios clínicos.

Resultados: Seis estudos foram selecionados, demonstraram diferenças nos métodos de intervenção, medidas de aderência, medidas de severidade da depressão e da qualidade de vida dos pacientes. Apenas um estudo apresentou resultado estatisticamente significativo em uma análise intenção-de-tratar em uma medida de adesão em 8 meses, um estudo demonstrou resultado estatisticamente significativo em 3 meses em uma análise por-protocolo e três estudos demonstraram em 6 meses em análises por-protocolo. Somente um, de três estudos demonstrou melhora na qualidade de vida dos pacientes e nenhum estudo, dentre cinco, mostrou melhora na severidade da depressão dos pacientes. Dentre os seis estudos selecionados, um estudo foi considerado de alto risco de viés, um risco de viés baixo e quatro estudos risco de viés incerto. Foram utilizadas cinco diferentes medidas de adesão medicamentosa nos seis estudos, duas medidas de qualidade de vida em três estudos e cinco medidas da severidade da depressão em cinco estudos, dificultando a comparação entre os estudos.

Conclusão: Os estudos indicam um efeito positivo, porém de baixa magnitude, da atuação do farmacêutico na adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo dos pacientes diagnosticados com depressão. Estudos de qualidade superior são necessários para que se avalie o real efeito do farmacêutico na adesão de pacientes depressivos.

Palavras chaves: pharmaceutical care, depressive disorder, adherence, review, antidepressant agent

^aGraduando em farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

^bFaculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Produção e Controle de medicamentos, Porto Alegre, Brasil

Introdução

Estima-se que a depressão afete 7,6% dos adultos brasileiros segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2013) e 4,4% da população mundial segundo a OMS¹. De acordo com a classificação do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5.^a edição (DSM-V) algumas das características da doença envolvem humor deprimido na maior parte do dia, diminuição drástica de interesse em atividades que antes causavam prazer, fadiga ou sensação de perda de energia e sentimentos de culpa excessiva ou não apropriada².

Os custos diretos e indiretos relacionados à doença foram estimados para aproximadamente 210 bilhões de dólares em 2010³. Sendo a depressão, então, uma doença com grandes custos, mesmo os tratamentos farmacológicos e psiquiátricos já consolidados encontram barreiras para uma boa efetividade⁴. Entre os problemas enfrentados no tratamento da depressão está a baixa adesão medicamentosa^{5,6}. De acordo com a Organização Mundial da saúde (OMS), adesão medicamentosa é “a extensão segundo qual o comportamento de uma pessoa – em uso de medicamentos, seguindo uma dieta e/ou realizando mudanças no estilo de vida, corresponde com as recomendações acordadas com um provedor de cuidados de saúde”¹. A adesão medicamentosa é um problema comum a outros tratamentos, principalmente os tratamentos de doenças crônicas^{7,8}, e soluções para aumento-a se fazem necessárias de modo a diminuir os custos com o tratamento⁹.

Entre os profissionais da saúde, o farmacêutico tem assumido importante papel na otimização da adesão medicamentosa¹⁰. Por ter amplo conhecimento sobre eficácia, efeitos adversos e outro aspectos dos medicamentos, o profissional pode auxiliar no manejo do paciente de modo a aumentar a adesão¹¹. Desse modo, estudos que avaliem intervenções do profissional farmacêutico em pacientes depressivos são importantes para definir a eficácia dessas intervenções. Para esse tipo de avaliação o método mais adequado são os ensaios clínicos randomizados, os quais podem fornecer resultados com menores vieses e problemas, se conduzidos adequadamente¹².

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão da literatura de ensaios clínicos randomizados em relação aos efeitos da atenção farmacêutica na adesão aos medicamentos antidepressivos em pacientes adultos com transtorno depressivo maior.

Materiais e métodos

O *Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*¹³ foi utilizado como estruturador desse artigo. Utilizando-se da abordagem população, intervenção, comparação e desfechos (PICO), definiu-se a questão: “Em pacientes diagnosticados com depressão e sob tratamento antidepressivo, qual o efeito da intervenção farmacêutica na adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo quando comparado à intervenção usual dada a esses pacientes?”

Critério de elegibilidade

Os critérios de inclusão para os estudos foram os seguintes: ensaios clínicos randomizados com adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com transtorno depressivo maior, sob tratamento antidepressivo e que receberam intervenção feita pelo farmacêutico com a finalidade de aumentar a adesão ao tratamento. Foram excluídos estudos que não apresentaram medida de adesão ao tratamento antidepressivo antes e após a intervenção.

Estratégia de busca

Foi realizada uma pesquisa em Novembro de 2017 nas bases de dados *Pubmed/Medline*, *Lilacs* e *Scielo* com as seguintes palavras chaves: *depressive disorder* AND *pharmaceutical* AND *care* AND *medication adherence* AND *randomized controlled trial*. Os artigos foram selecionados com base no seu título e resumo para análise de elegibilidade. As estratégias de busca usadas em cada base de dados estão descritas no anexo I. Não foi aplicada nenhum critério de limitação para a pesquisa como: país onde o estudo foi feito, idiomas ou data de publicação.

Avaliação da qualidade dos estudos

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi utilizada a Ferramenta da Cochrane para avaliação de viés em ensaios clínicos¹⁴. Essa ferramenta tem sete itens para avaliação de viés dos ensaios clínicos randomizados, incluindo “geração de sequência aleatória”, “ocultação de alocação”, “cegamento de participantes e profissionais”, “cegamento de avaliadores de desfecho”, “desfechos incompletos” e “relato de desfecho seletivo”. Para o item “cegamento de avaliadores de desfecho” foi definido que, quando os dados eram obtidos exclusivamente pelo histórico de contagem de retirada de medicamentos (Ex: histórico computadorizado de um hospital onde os pacientes retiram medicamentos, histórico computadorizado de uma farmácia comercial ou posto de saúde) e que esse procedimento foi adotado de forma uniforme entre o grupo experimental e controle, o estudo seria classificado como “baixo risco de viés” para este domínio. O mesmo raciocínio foi aplicado para os métodos de medida de adesão medicamentosa baseados em preenchimento de escalas ou formulários pelos próprios pacientes.

Foram considerados estudos de alto risco de viés aqueles que apresentaram pelo menos duas classificações de alto risco de viés nas categorias analisadas. Os estudos que apresentaram cinco ou mais classificações de baixo risco foram considerados de baixo risco de viés. Os demais estudos que não se enquadraram em nenhuma das classificações anteriores foram considerados de risco incerto.

Intervenções analisadas

Foram aceitas quaisquer intervenções realizadas nos estudos, desde que realizadas por um farmacêutico.

Desfechos analisados

A adesão medicamentosa foi o principal desfecho analisado nesse estudo. Foi aceito como medida de adesão qualquer método direto ou indireto (auto relato, medida a partir de refis, escores padronizados, escalas de adesão, etc), desde que apresentando os resultados medidos antes e depois da intervenção. Também foi aceito qualquer tempo de seguimento (três meses, seis meses, etc). Como desfechos secundários, foram analisados a severidade da depressão do paciente e o nível de qualidade de vida do paciente. Qualquer método de medida foi aceito para os dois desfechos, desde que apresentando os resultados medidos antes e depois da intervenção.

Resultados

Características dos estudos selecionados

Na busca inicial, foram obtidos 167 estudos na busca realizada na base de dados *Pubmed/Medline*, 18 na busca realizada na base de dados *Lilacs* e 20 resultados na base de dados *SciELO*, totalizando 205 estudos iniciais (figura 1). Desses, foram excluídos 188 estudos por não se tratarem de estudos relevantes para essa revisão, após leitura do título e resumo. Dos 17 estudos restantes, foram excluídos dois estudos duplicados, restando 15 estudos para análise de elegibilidade. Foram analisados os quinze estudos remanescentes, dos quais três não eram ensaios clínicos randomizados¹⁵⁻¹⁷, um não citava depressão como diagnóstico dos pacientes e nem o dado de adesão ao tratamento antidepressivo¹⁸, outros dois não citavam dados de adesão ao tratamento antidepressivo^{19,20}. Ao final foram avaliados nove estudos, sendo que dois deles^{21,22} são estudos baseados no mesmo ensaio clínico (figura 1). Em uma segunda análise foi verificado se o estudo utilizava-se de pacientes recém diagnosticados com depressão (pacientes *naïve*) ou se utilizava de pacientes já em tratamento anterior para depressão, três estudos utilizavam pacientes anteriormente diagnosticados e em tratamento, porém não apresentavam

o valor inicial de adesão medicamentosa e devido a isso foram excluídos da análise (tabela 1), com isso restaram seis estudos para análise (tabela 2).^{22,23}

Todos estudos realizaram a comparação de grupo intervenção versus controle, exceto um estudo²⁴ que também utilizou uma comparação do grupo controle com um grupo de pacientes que receberam folhetos informativos sobre a depressão e seu tratamento. Três estudos foram realizados nos Estados Unidos²⁵⁻²⁷, um na Espanha²⁸, um na Arábia Saudita²⁹ e um no Kuwait²⁴.

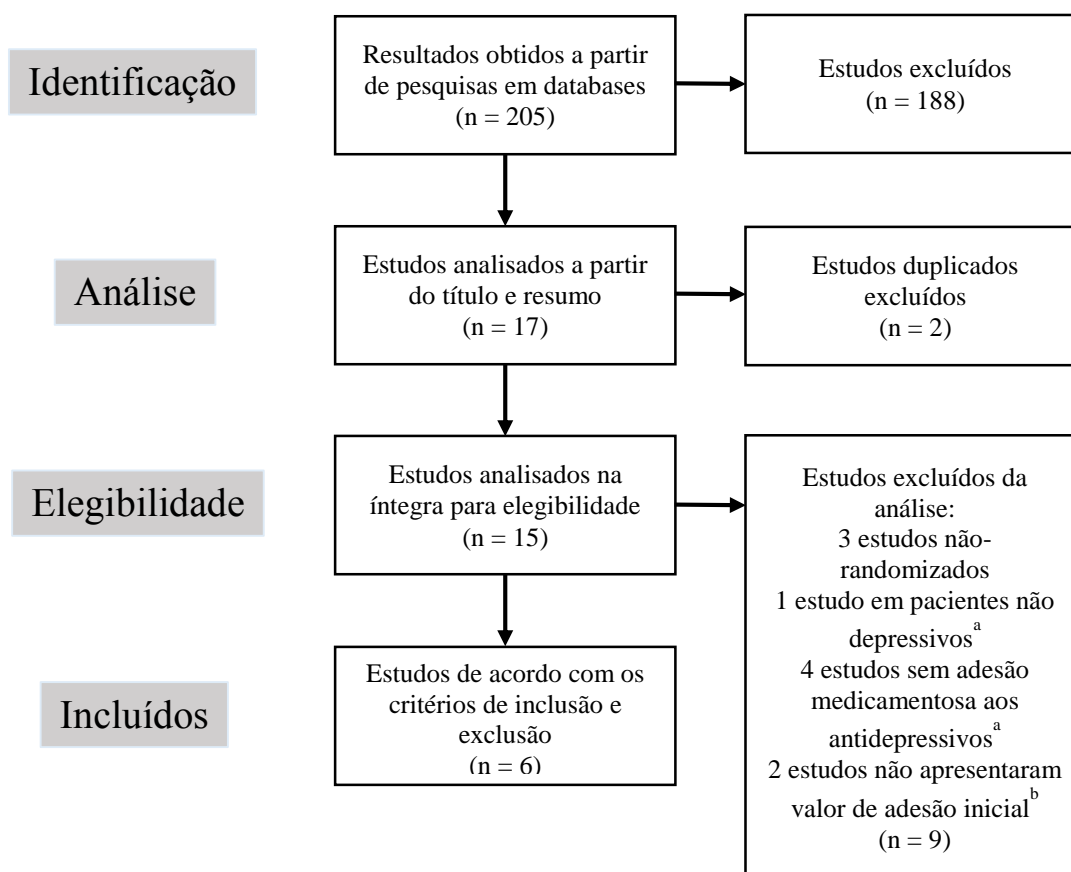
Os métodos de intervenção realizados pelo farmacêutico foram predominantemente presenciais, sendo realizados por três estudos^{24,28,29}, dois estudos utilizaram intervenção realizada por telefone^{25,27} e um estudo utilizou ambos métodos²⁶. Dos estudos com intervenção presencial o número de encontros presenciais com o farmacêutico variou de um encontro²⁴ até dois ou mais encontros²⁸, já nos estudos que utilizaram contato do farmacêutico com o paciente por telefone o número de contatos foi de três²⁷ e dezesseis contatos²⁵; o estudo que utilizou ambos métodos realizou cinco contatos por telefone e três encontros presenciais.

Características dos pacientes

Os pacientes dos estudos analisados eram predominantemente mulheres e com idade de aproximadamente 40 anos.

Os pacientes dos estudos eram provenientes de diferentes serviços de saúde: um estudo foi realizado em hospital²⁴, um em hospital psiquiátrico²⁹, um estudo foi realizado em uma clínica de cuidados primários²⁵, dois em farmácias comerciais^{27,28} e outro em um centro médico²⁶.

Os estudos foram classificados em: estudos que utilizaram pacientes que já realizavam tratamento antidepressivo antes do estudo e estudos que utilizaram pacientes recém diagnosticados com depressão e que não fizeram uso de antidepressivos. Nenhum estudo incluído utilizava pacientes já diagnosticados com depressão, com isso a classificação se restringiu apenas aos estudos com pacientes *naïve*.



a = o mesmo estudo enquadrou-se em duas categorias

b = dois estudos são sobre o mesmo ensaio clínico

Figura 1. Diagrama PRISMA dos estudos identificados, analisados e incluídos na revisão

Intervenções

A atuação do farmacêutico, tanto presencial quanto à distância se caracterizava por diversas medidas educacionais voltadas tanto para a doença quanto para os medicamentos, informações sobre como realizar o manejo de efeitos adversos, ênfase na adesão medicamentosa, na manutenção da tomada do medicamento e possíveis ajustes ou mudanças no tratamento. A atuação do farmacêutico em cada estudo está descrita mais detalhadamente no anexo II.

Desfechos

O principal desfecho analisado nos artigos foi a adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo. Os artigos revisados apresentaram diversos métodos de medida de adesão. Aljumah et al (2015) utilizou a escala de medida de adesão medicamentosa Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)²⁹. Dois estudos utilizaram auto-relato dos pacientes: Capoccia et al (2004) obteve o valor de adesão questionando o paciente sobre o número de dias que os pacientes consumiram o antidepressivo no último mês²⁵ e Al-Saffar et al (2008) questionando vários itens ao paciente, sendo um desses itens sobre “Usar o medicamento corretamente”²⁴.

Outros três estudos utilizaram o histórico de retirada de medicamentos tanto de farmácias comerciais²⁸ quanto das informações obtidas a partir do plano de saúde do paciente^{26,27} para determinar a adesão. Finley et al (2003) utilizou a taxa de posse de medicamentos(MPR), que é a relação entre o número de medicamentos que o paciente recebeu no tempo de estudo e a quantidade de tempo que o paciente participou do estudo. Rickles et al (2004) comparou o histórico de farmácia com os dados do plano de saúde do paciente para complementar os dados e estimar a adesão. Para os pacientes sem acesso a esse tipo de informação, foram utilizados os dados de auto relato. Rubio-Valera et al (2012) utilizaram do histórico de farmácias comerciais para medida de adesão medicamentosa dos pacientes.

Três estudos avaliaram a medida de qualidade de vida dos pacientes. Dois métodos foram utilizados nos estudos. Rubio-Valera et al (2012) e Aljumah et al (2015) utilizaram o EuroQol-5D (EQ-5D)²⁹⁻²⁸ e Capoccia et al (2004) utilizou o The Medical Outcomes Study Short Form 12 (SF-12)²⁵.

Alguns estudos também verificaram a severidade da depressão, de modo a verificar um possível efeito positivo do farmacêutico na doença, para isso foram utilizados cinco métodos diferentes em cinco estudos: Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)²⁹, 20-item Hopkins Symptom Checklist SCL-20²⁵, Brief Inventory for Depressive Symptoms (BIDS)²⁶, Beck Depression Inventory-II (BDI-II)³⁰ e Patient Health Questionnaire, 9-item depression module (PHQ-9)²⁸.

Adesão medicamentosa

No que se refere ao efeito da intervenção do farmacêutico na adesão medicamentosa avaliada em 3 meses, dos estudos com intervenção presencial apenas um estudo obteve resultado significativ. Aljumah et al (2015) obteve um resultado de score de MMAS de 5,79 ($\pm 1,89$) no grupo intervenção e 5,04 ($\pm 1,98$) no grupo controle ($p=0,004$)²⁹. Rubio-Valera (2013) obteve um valor de significância muito próximo de 0,05 ($p=0,055$) com um NNT de 4 para aumentar a adesão medicamentosa em sua análise por protocolo para 3 e 6 meses, mas o efeito não perdurou em uma análise por intenção-de-tratar ($p=0,209$), o autor não relatou os dados de adesão ao tratamento²⁸.

Dos estudos com intervenção à distância com medida de adesão em 3 meses, um estudo obteve uma adesão medicamentosa de 85% no grupo intervenção comparado com 81% de adesão no grupo controle²⁵ e outro estudo uma perda de doses de 18,1% no grupo intervenção contra 18,7% no grupo controle²⁷, ambos estudos não obtiveram significância estatística. O estudo que utilizou intervenções presenciais e à distância obteve uma adesão de 92% para o

grupo intervenção comparado com 89% no grupo controle, não sendo uma diferença estatisticamente significativa²⁶.

Já em referência ao efeito da intervenção na adesão medicamentosa em 6 meses de intervenção presencial, um estudo obteve uma adesão medicamentosa no grupo intervenção de 88% ($p=0,009$), de 69% ($p<0,001$) no grupo que recebeu o folheto informativo e de 35% no grupo controle obtendo resultados estatisticamente significativos em uma análise por protocolo²⁴, um estudo obteve um score MMAS de 5,99 para o grupo intervenção versus 4,94 para o grupo controle, obtendo um resultado estatisticamente em uma análise por protocolo ($p<0,0001$)²⁹ e um outro estudo já citado não obteve significância estatística²⁸.

Nos estudos que utilizaram intervenção à distância e adesão medida em 6 meses, um dos estudos obteve uma adesão de 78% para o grupo intervenção e de 73% para o grupo controle²⁵, porém sem significância estatística, já o outro estudo obteve uma porcentagem de doses perdidas de 30,3% para o grupo intervenção versus 48,6% no grupo controle ($p<0,01$) em uma análise por-protocolo, mas a diferença estatística some quando é realizada uma análise intenção-de-tratar²⁷. O único estudo que utiliza tanto intervenção presencial quanto por telefone obteve uma adesão de 83% no grupo intervenção e de 77% no grupo controle ($p=0,26$) por um método de medida e adesão de 76% no grupo intervenção contra 60% no grupo controle por outro método ($p=0,057$) em uma análise intenção-de-tratar²⁶.

Um estudo de intervenção à distância obteve uma adesão de 48% para o grupo intervenção versus 67% do grupo controle em 9 meses e uma adesão de 59% no grupo intervenção versus 57% no grupo controle em 12 meses, não houve significância estatística²⁵. O estudo que utilizou intervenção presencial e à distância realizou uma análise da adesão em 8 meses e obteve uma adesão de 67% no grupo intervenção versus 48% no grupo controle ($p<0,038$) em uma análise intenção-de-tratar²⁶.

Em análise intenção-de-tratar, nenhum artigo conseguiu um resultado nos seus achados tanto em 3 como em 6 meses. Apenas um estudo observou um resultado em 8 meses de tratamento, onde 67% dos pacientes do grupo intervenção foram considerados aderentes ao tratamento antidepressivo contra 48% do grupo controle ($p<0,038$)²⁶.

Todos resultados estão resumidos nas figuras 2, 3, 4, 5 e 6.

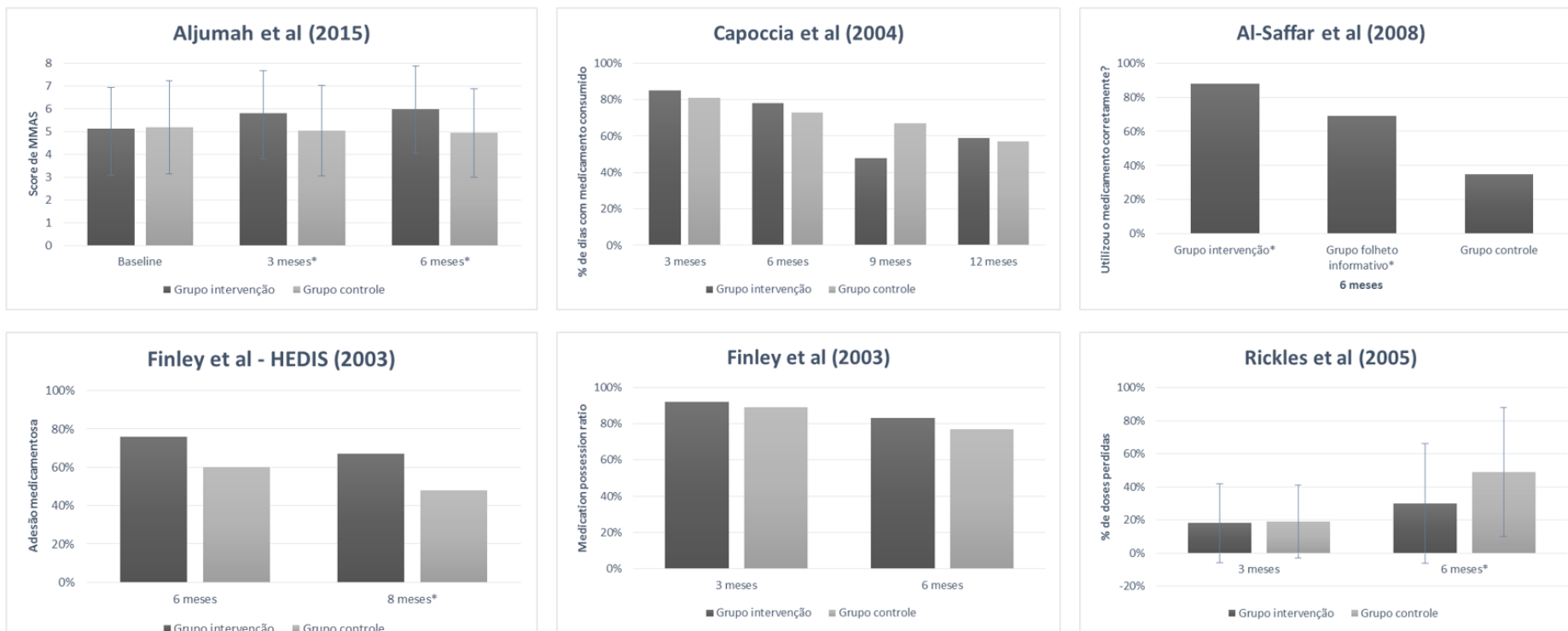


Figura 2. Adesão medicamentosa obtida em cada estudo (quando dados disponibilizados pelo estudo).

Adesão em 3 meses - PP

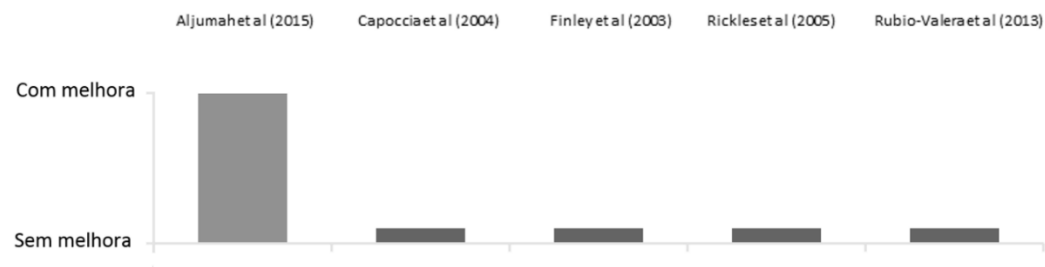


Figura 3. Resumos dos resultados de adesão medicamentosa em 3 meses, análise por-protocolo. Com melhora: resultado estatisticamente significativo.

Adesão em 3 meses - ITT

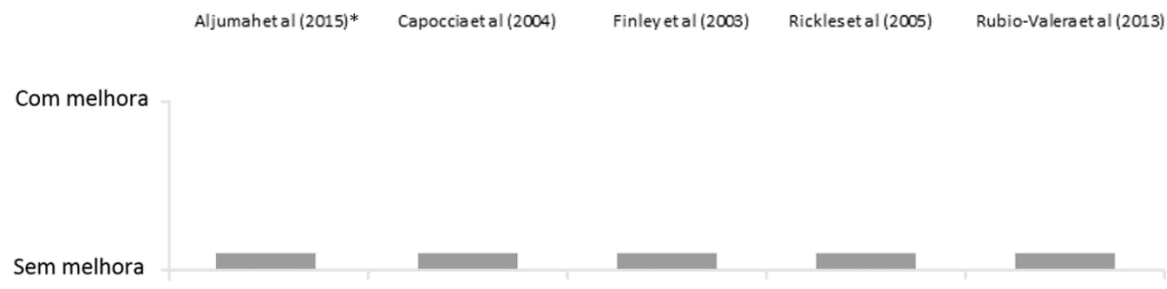


Figura 4. Resultado dos resultados de adesão medicamentosa em 3 meses, análise por intenção-de-tratar. Com melhora: resultado estatisticamente significativo. * Aljumah et al (2015) não realizou análise por intenção-de-tratar.

Adesão em 6 meses - PP

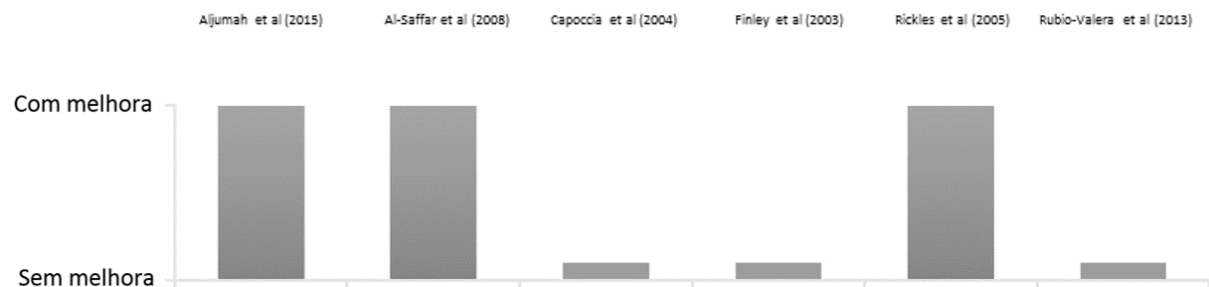


Figura 5. Resultado dos resultados de adesão medicamentosa em 6 meses, análise por-protocolo. Com melhora: resultado estatisticamente significativo.

Adesão em 6 meses - ITT

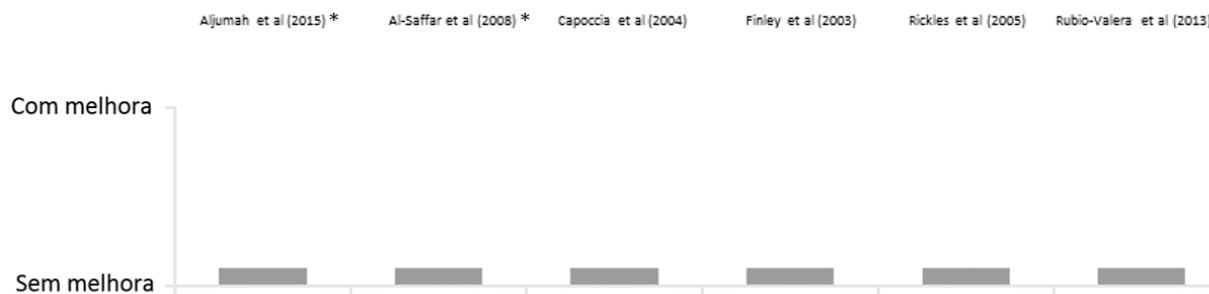


Figura 6. Resultado dos resultados de adesão medicamentosa em 6 meses, análise por intenção-de-tratar. Com melhora: resultado estatisticamente significativo. * Aljumah et al (2015) e Al-Saffar et al (2008) não realizaram análises por intenção-de-tratar.

Severidade da depressão

No caso dos efeitos da intervenção farmacêutica na severidade da depressão, nenhum estudo obteve uma melhora estatisticamente significativa no grupo intervenção em relação ao controle. Um estudo relatou melhora na pontuação de acordo com o MADRS de 20,65 no grupo intervenção versus 20,86 no grupo controle em 6 meses, ambos grupos obtiveram escores melhores, mas sem diferença estatisticamente ²⁹. Outro estudo demonstrou melhora em ambos grupos a partir do SCL-20, em 3, 6, 9 e 12 meses o grupo intervenção obteve escore de 52%, 72%, 75% e 72% contra 64%, 67%, 73% e 80% do grupo controle, não houve diferença estatisticamente significativa²⁵. Também houve melhora em ambos grupos em um terceiro estudo, que obteve decréscimo de 39% e de 49% nos grupos intervenção e controle nos escores de BIDS, não houve diferença estatisticamente²⁷. Em um último estudo obteve-se uma melhora em ambos os grupos avaliados pelo instrumento PHQ-9, assim como nos estudos já citados, mas novamente sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o autor do estudo não relatou os dados referentes à severidade da depressão²⁸.

Qualidade de vida

Em relação à qualidade de vida dos pacientes, dois estudos obtiveram resultados estatisticamente não significativo e um obteve resultados positivos em relação ao efeito do

Adesão medicamentosa em 8 meses +

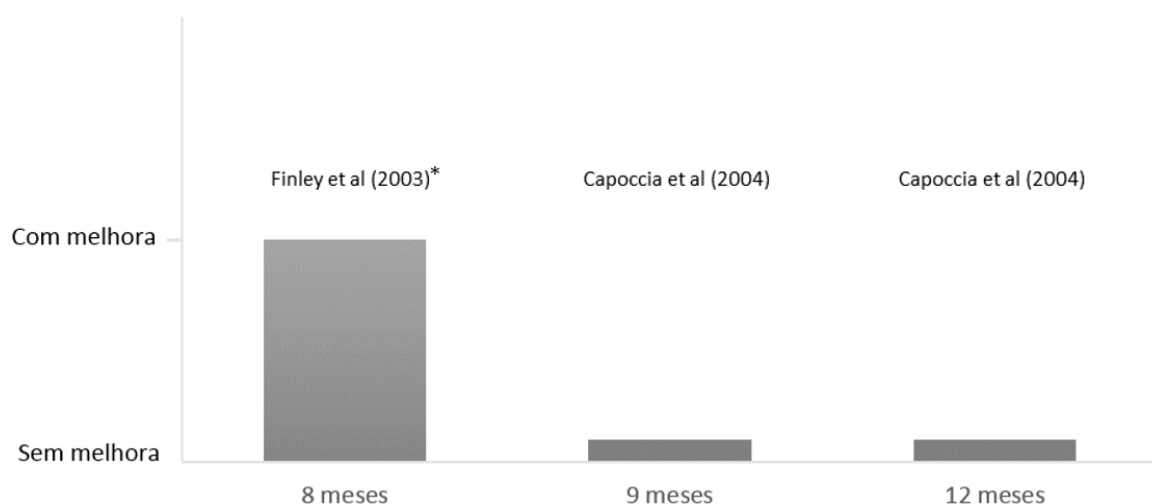


Figura 7. Resultado dos resultados de adesão medicamentosa em 8 meses ou mais, análise por-protocolo. Com melhora: resultado estatisticamente significativo. * Finley et al (2003) utilizou análise por intenção-de-tratar.

farmacêutico na melhora da qualidade de vida. O primeiro estudo relata um aumento no escore do EQ-5D de 0,63 no *baseline* para 0,68 no sexto mês do grupo intervenção versus um aumento de 0,65 para 0,66 no grupo controle, em uma escala que vai de 0 a 1, porém não obteve significância estatística²⁹. Outro estudo relata que ambos grupos relataram escore maior no SF-12, indicando melhora, mas que não houve diferença entre os grupos²⁵. O terceiro estudo relata uma melhora em ambos grupos no escore do EQ-5D, porém com uma melhora maior no grupo intervenção quando tratado por 6 meses ($p=0,034$), o autor não relatou os dados referentes aos grupos²⁸.

Análise de risco de viés

Nenhum estudo realizou cegamento de participantes e profissionais. Não levando em conta o cegamento de participantes e profissionais, um único estudo obteve classificação de “baixo risco de viés” em todos os domínios²⁸. Apenas dois estudos descreveram satisfatoriamente a geração de sequência aleatória para alocação dos pacientes^{28,29}. Um estudo realizou a randomização dos pacientes sequencialmente segundo o dia que o paciente foi incluído no estudo, o que foi considerado como alto risco de viés²⁴, já outros três estudos não apresentaram informações suficientes para julgamento apropriado. Quando analisados os estudos segundo o modo como foi realizada a ocultação da alocação dos pacientes para os grupos do estudo, apenas um estudo apresentou detalhadamente e de forma que demonstrasse que a ocultação havia sido realizada satisfatoriamente²⁸, quatro estudos não apresentaram informações sobre a alocação de modo a poder-se realizar algum julgamento^{25-27,29} e um estudo realizou a alocação de modo sequencial segundo o dia que o paciente foi incluído no estudo²⁴. Os avaliadores de desfecho de quatro estudos estavam de acordo com a categoria “baixo risco de viés” devido ao fato de, ou serem avaliadores cegos para a alocação dos participantes, ou serem estudos que se utilizam de auto relatos descritos e avaliados como de baixo risco de interferência pelos pesquisadores²⁶⁻²⁹. Outros dois estudos não relataram a situação dos avaliadores de desfecho de modo a tirar alguma conclusão possível sobre se os avaliadores estivessem cegados ou não, ou se o auto relato possuía algum tipo de comunicação direta entre avaliadores, cegos ou não, sobre o paciente durante o auto relato^{24,25}. A análise dos desfechos de quatro estudos foram avaliados como “baixo risco de viés”, pois demonstraram análises intenção-de-tratar²⁵⁻²⁸, os outros dois estudos apresentaram análises por protocolo ou análises intenção-de-tratar que não condiziam com os critérios para essa análise, sendo assim de alto risco para viés^{24,29}. Por último, na análise de possível desfecho seletivo, que verifica se o estudo apresenta resultados que não estavam em seu protocolo de estudo e introdução ou omite alguns resultados, a grande maioria dos estudos não possuíam protocolos de estudo disponíveis para que fosse avaliada essa categoria, apenas

Autor	Data	Adultos	Randomizados	Farmacêutico	Depressão	Adesão ao antidepressivo	Uso prévio de antidepressivo?	Apresenta valor de adesão inicial?
Adler et al ²³	mai/04	sim	sim	sim	sim	sim	sim	Não
Bertsche et al ²⁰	mai/15	sim	sim	sim	sim	não	-----	-----
Brook et al ²²	jan/03	sim	sim	sim	sim	sim	sim	Não
Bungay et al ³¹	mai/04	sim	sim	sim	sim	não	-----	-----
Crocket et al ¹⁵	dez/06	sim	não	sim	sim	sim	-----	-----
Finley et al ¹⁶	ago/02	---- ^a	não	sim	sim	sim	-----	-----
Klang et al ¹⁷	nov/15	sim	não	sim	sim	sim	-----	-----
Marques et al ¹⁹	abr/13	sim	sim	sim	sim	não	-----	-----
Kooy et al ³²	fev/15	sim	sim	sim	não	não	-----	-----

a: autor não informou esse dado

Tabela 1. Estudos excluídos da análise e razões para as exclusões.

Estudo	Seguimento (meses)	n inicial	Tipo de intervenção	Análise	País	Local	Medida de aderência
Aljumah et al, 2015 ²⁹	3 e 6	239	Presencial	PP	Arabia Saudita	Hospital psiquiátrico	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)
Al-Saffar et al, 2008 ²⁴	6	150	Presencial + folheto informativo	PP	Kuwait	Hospital	Auto relato
Capoccia et al, 2004 ²⁵	3, 6, 9 e 12	74	Telefonema	ITT/PP	EUA	Clínica de cuidados primários	Auto relato
Finley et al, 2003 ²⁶	3, 6 e 8	125	Telefonema e presencial	ITT/PP	EUA	Centro médico	<i>Medication possession ratio</i>
Rickles et al, 2005 ²⁷	3 e 6	63	Telefonema	ITT/PP	EUA	Farmácias comerciais	Histórico de retirada de medicamentos em farmácias comerciais + autorelato
Rubio-Valera, 2013 ²⁸	3 e 6	179	Presencial	ITT/PP	Espanha	Farmácias comerciais	Histórico de retirada de medicamentos em farmácias comerciais

PP = análise por protocolo

ITT = análise intensão-por-tratar

Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos na revisão

um estudo apresentou o protocolo de estudo²⁸. Nenhum estudo apresentou mais desfechos em seus resultados do que os informados em suas metodologias (figura 2).

Dos seis estudos analisados, apenas um foi considerado como estudo de alto risco de viés²⁴, um estudo foi considerado como de risco de viés baixo²⁸ e os outros quatro estudos foram considerados de risco de viés incerto^{25-27,29}.

Discussão

Esta revisão teve como objetivo caracterizar e sumarizar estudos sobre intervenções do farmacêutico na adesão medicamentosa de pacientes diagnosticados com depressão e sob tratamento antidepressivo. Com isso foi possível demonstrar que os estudos em geral possuem bom delineamento, mas que devido ao risco de viés incerto presente em quatro de seis estudos fica difícil inferir dos resultados efeito da atuação do farmacêutico. Um dos maiores problemas dos estudos analisados é o fato de não serem estudos cegos, porém existe uma grande dificuldade de realizar cegamento eficiente em estudos com intervenções presenciais. Alguns estudos não descreveram adequadamente o método de randomização ou não relataram se os avaliadores de desfecho estavam cegos ou não.

Com base nos resultados apresentados nos seis estudos, em apenas um foi verificado um efeito positivo da atuação do farmacêutico na adesão medicamentosa de pacientes sob tratamento antidepressivos em 3 meses de intervenção e apenas 3 estudos obtiveram efeito positivo na adesão medicamentosa em 6 meses de intervenções, sendo um deles considerado de alto risco de viés²⁴. Desses três estudos que obtiveram efeitos positivos na atuação do farmacêutico, todos eram baseados em análise por-protocolo e dois desses estudos, quando ajustados para análise intenção-de-tratar perdiam o efeito positivo da intervenção na adesão medicamentosa^{27,29}. O terceiro estudo não realizou análise intenção-de-tratar²⁴, não sendo possível realizar uma comparação. Em um dos artigos analisados, foram realizadas medidas de adesão após 9 e 12 meses, porém não foram obtidos efeitos estatisticamente significativos²⁵. Apenas um estudo realizou uma análise de adesão medicamentosa em 8 meses e esse estudo obteve um efeito positivo da atuação do farmacêutico mesmo em uma análise por intenção-de-tratar²⁶.

Apenas um estudo, dentre três, demonstrou uma melhora no nível de qualidade de vida dos pacientes depois da intervenção realizada pelo farmacêutico²⁸. Este estudo obteve resultado estatisticamente significativo ($p=0,038$) em análise por-protocolo, resultado que não se manteve

em uma análise intenção-de-tratar, porém foi o estudo com menor risco de viés entre todos analisados.

Dois estudos apresentaram co-intervenções relacionadas ao grupo intervenção. Em um estudo, que foi realizado em uma clínica de cuidados primários, havia a presença de um cientista comportamental, um interno de saúde mental, um psiquiatra, um assistente social, quatro médicos assistentes, três enfermeiras, um farmacêutico clínico, um residente em farmácia e seis assistentes médicos, sendo que os pacientes do grupo intervenção tiveram suas consultas facilitadas e acesso mais fácil aos programas assistenciais da clínica²⁵. No outro estudo o farmacêutico poderia prescrever medicamentos para disfunção sexual ou insônia ao paciente caso fosse necessário²⁶. Todos outros estudos não descreveram co-intervenções ou citaram algum tipo de co-intervenção, gerando dúvida sobre se existiram ou não. Um estudo citou o uso de psicólogos, mas eles foram utilizados apenas para aplicar o questionário de medida de adesão²⁸.

É notável a falta de detalhes nas descrições das intervenções que foram realizadas. Apenas um estudo descreveu com mais detalhamento as intervenções feitas pelo farmacêutico²⁵. Além disso, as intervenções foram diversas e substancialmente diferentes umas das outras, dificultando uma comparação entre os estudos. Nenhum autor citou algum método clínico para a prática da atenção farmacêutica. Apenas Finley et al, 2003 citou a utilização de

Autor	Geração da sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfechos	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo
Al-Saffar, 2008 ²⁴	⊖	⊖	⊖	?	⊖	?
Aljumah, 2015 ²⁹	+	?	⊖	+	?	?
Capoccia, 2004 ²⁵	?	?	⊖	?	+	?
Finley, 2003 ²⁶	?	?	⊖	+	+	?
Rickles, 2005 ²⁷	?	?	⊖	+	+	?
Rubio-Valera, 2013 ²⁸	+	+	⊖	+	+	+

⊖ Alto risco de viés ⊕ Baixo risco de viés ? Risco de viés incerto

Figura 8. Análise de risco de viés dos estudos selecionados

um protocolo institucional para a realização das intervenções presenciais e por telefonemas.²⁶

Deve-se levar em conta que vários aspectos podem gerar uma menor adesão medicamentosa entre os grupos, como a severidade da depressão, comorbidades, presença de efeitos adversos, idade do paciente, tipo de depressão, resposta não satisfatória ao tratamento, modo de manejo do tratamento e, possivelmente, qual antidepressivo está sendo utilizado pelo paciente³³, porém todos esses fatores deveriam perder sua influência após a randomização realizada pelos ensaios clínicos, isso se a randomização seja ou tenha sido feita corretamente.

As diferenças nos métodos de medidas de adesão medicamentosa, severidade da depressão e qualidade de vida também dificulta a análise. Para seis estudos foram utilizados seis métodos de medidas diferentes para adesão, em três estudos, dois métodos de medida de qualidade de vida e para severidade da depressão, cinco métodos diferentes. Para evitar erros de medidas devido às desvantagens dos métodos, recomenda-se utilizar um método direto e um indireto de medida de adesão³⁴, apenas Finley et al (2003) estudo utilizou tanto um método direto quanto um indireto²⁷, dois estudos utilizaram métodos diretos para medida de adesão medicamentosa^{26,28} e os outros três estudos utilizaram métodos indiretos^{24,25,29}.

Aljumah et al (2015) cita a possibilidade de uma adesão medicamentosa maior ser preditiva de melhor resposta clínica²⁹, porém como nenhum estudo analisou adesão medicamentosa de apenas um antidepressivo ou até mesmo de apenas uma classe, essa relação é difícil de estabelecer devido as características únicas de cada medicamento, pois, principalmente, o tempo de meia-vida do fármaco ou de seus metabólitos podem influenciar no quanto uma baixa ou alta adesão medicamentosa influenciará no desfecho clínico desejado³⁵.

Três estudos²⁵⁻²⁷ justificam a falta de diferença entre os grupos intervenção e o grupo controle podendo ser devido ao efeito Hawthorne, principalmente por nenhum dos estudos utilizar pacientes, médicos e farmacêuticos cegos às alocações, o que poderia levar os profissionais da saúde envolvidos com o estudo a realizarem um acompanhamento e tratamento melhor nos pacientes dos grupos controles. No entanto, se discute se a utilização dessa justificativa é viável pelo fato de que não há uma comprovação direta da sua influência nos ensaios clínicos e supõe-se que os efeitos causados sejam diferentes para cada situação ou ensaio clínico³⁶.

A atuação do farmacêutico vem sendo utilizada e avaliada em outras doenças crônicas. Sendo que no caso da atenção farmacêutica em pacientes com diabetes há uma grande literatura apontando os benefícios da atuação do farmacêutico em vários aspectos^{37,38,39}, sendo que no

caso da atuação do farmacêutico em pacientes hipertensos a literatura demonstra resultados positivos e também incertos^{40,41,42}, apesar de que essa indefinição do efeito pode ocorrer devido ao baixo rigor dos ensaios clínicos analisados⁴³.

Os resultados dessa revisão estão de acordo com os resultados das revisões sistemáticas de Readdean et al, 2017⁴⁴ e de Rubio-Valera et al, 2011⁴⁵. Em que pese que a presente revisão não foi sistemática, essas revisões apresentam algumas limitações em relação ao método de revisão. Aljumah et al, 2012 encontrou um resultado positivo para a atuação do farmacêutico, porém utilizou da escala de Jadad para avaliação do risco de viés e incluiu estudos não randomizados em sua análise⁴⁶, assim como Readdean et al, 2015 que incluiu também estudos não randomizados. Rubio-Valera et al, 2011 relatou um efeito positivo do farmacêutico na adesão medicamentosa dos pacientes depressivos, porém foi utilizada a escala de Jadad como medida qualitativa dos estudos, a pesquisa foi realizada em poucas bases de dados e devido à data de quando foi realizada obteve poucos resultados para realizar sua análise⁴⁵. Nenhum dos estudos citados realizou uma pesquisa na literatura cinzenta.

Devido ao fato desta revisão ser uma revisão narrativa e não uma revisão sistemática, suas conclusões devem ser avaliadas com cautela pois a análise de outros estudos, que não foram encontrados com as bases de dados utilizadas, poderia auxiliar em uma melhor resposta ao questionamento da pesquisa.

Conclusão

Os estudos indicam um efeito positivo, porém de baixa magnitude, da atuação do farmacêutico na adesão medicamentosa ao tratamento antidepressivo dos pacientes adultos diagnosticados com depressão. Poucos resultados estatisticamente significativos, qualidade metodológica baixa ou incerta de alguns estudos e falta de padronização dos métodos de medida de adesão medicamentosa são alguns aspectos identificados nos estudos analisados que sinalizam para a necessidade de estudos com qualidade metodológica superior para que se verifique o efeito real do farmacêutico no tratamento da depressão.

Conflito de interesse: os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Financiamento do estudo: não foi recebido nenhum financiamento para realização do estudo.

Referências

1. Burkhart, P. V & Sabaté, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J. Nurs. Scholarsh. an Off. Publ. Sigma Theta Tau Int. Honor Soc. Nurs.* **35**, 207 (2003).
2. American Psychiatric Association [APA]. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (Artmed, 2013).
3. Greenberg, P. E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C. T. & Kessler, R. C. The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). *J. Clin. Psychiatry* **76**, 155–162 (2015).
4. Nutt, D. J. Rationale for, Barriers to, and Appropriate Medication for the Long-Term Treatment of Depression. *J. Clin. Psychiatry* **71**, (2010).
5. Sawada, N. *et al.* Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: A chart review. *BMC Psychiatry* **9**, 38 (2009).
6. Akincigil, A. *et al.* Adherence to Antidepressant Treatment Among Privately Insured Patients Diagnosed With Depression. *Med. Care* **45**, 363–369 (2007).
7. Osterberg, L. & Blaschke, T. Adherence to Medication. *N. Engl. J. Med.* **353**, 487–497 (2005).
8. Brown, M. T. & Bussell, J. K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin. Proc.* **86**, 304–14 (2011).
9. Aznar-Lou, I. *et al.* Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br. J. Gen. Pract.* **67**, e614–e622 (2017).
10. Davis, E. M., Packard, K. A. & Jackevicius, C. A. The Pharmacist Role in Predicting and Improving Medication Adherence in Heart Failure Patients. *J. Manag. Care Pharm.* **20**, 741–755 (2014).
11. Milfred-LaForest, S. K. *et al.* Clinical Pharmacy Services in Heart Failure: An Opinion Paper from the Heart Failure Society of America and American College of Clinical Pharmacy Cardiology Practice and Research Network. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **33**, 529–548 (2013).
12. Kabisch, M., Ruckes, C., Seibert-Grafe, M. & Blettner, M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch. Arztebl. Int.* **108**, 663–8 (2011).
13. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & Group, T. P. Preferred Reporting

- Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys. Ther.* **89**, 873–880 (2009).
14. Higgins, J. P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**, d5928 (2011).
 15. Crockett, J., Taylor, S., Grabham, A. & Stanford, P. Patient outcomes following an intervention involving community pharmacists in the management of depression. *Aust. J. Rural Health* **14**, 263–269 (2006).
 16. Finley, P. R. *et al.* Impact of a collaborative pharmacy practice model on the treatment of depression in primary care. *Am. J. Heal. Pharm.* **59**, 1518–1526 (2002).
 17. Klang, S. H., Ben-Amnon, Y., Cohen, Y. & Barak, Y. Community pharmacists' support improves antidepressant adherence in the community. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **30**, 316–319 (2015).
 18. Kooy, M. J., Van Geffen, E. C. G., Heerdink, E. R., Van Dijk, L. & Bouvy, M. L. Patients' general satisfaction with telephone counseling by pharmacists and effects on satisfaction with information and beliefs about medicines: Results from a cluster randomized trial. *Patient Educ. Couns.* **98**, 797–804 (2015).
 19. Alves, L. *et al.* Assessment of the Effectiveness of Pharmacotherapy Follow-up in Patients Treated for Depression. *J. Manag. Care Pharm.* **19**, 218–227 (2013).
 20. Bertsche, T. *et al.* [An interdisciplinary concept to optimize patient safety--a pilot study]. *Psychiatr. Prax.* **42**, 216–220 (2015).
 21. Bosmans, J. E. *et al.* Cost Effectiveness of a Pharmacy-Based Coaching Programme to Improve Adherence to Antidepressants. *Pharmacoeconomics* **25**, 25–37 (2007).
 22. Brook, O., van Hout, H., Nieuwenhuyse, H. & Heerdink, E. Impact of coaching by community pharmacists on drug attitude of depressive primary care patients and acceptability to patients; a randomized controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **13**, 1–9 (2003).
 23. Adler, D. A. *et al.* The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients. *Gen. Hosp. Psychiatry* **26**, 199–209 (2004).
 24. Al-Saffar, N., Abdulkareem, A., Abdulhakeem, A., Salah, A.-Q. & Heba, M. Depressed patients' preferences for education about medications by pharmacists in Kuwait. *Patient Educ. Couns.* **72**, 94–101 (2008).
 25. Capoccia, K. L. *et al.* Randomized trial of pharmacist interventions to improve depression care and outcomes in primary care. *Am. J. Heal. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Heal. Pharm.* **61**, 364–372 (2004).

26. Finley, P. R. *et al.* Impact of a Collaborative Care Model on Depression in a Primary Care Setting: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **23**, 1175–1185 (2003).
27. Rickles, N. M., Svarstad, B. L., Statz-Paynter, J. L., Taylor, L. V & Kobak, K. A. Pharmacist Telemonitoring of Antidepressant Use: Effects on Pharmacist–Patient Collaboration. *J. Am. Pharm. Assoc.* **45**, 344–353 (2005).
28. Rubio-Valera, M. *et al.* Evaluation of a pharmacist intervention on patients initiating pharmacological treatment for depression: a randomized controlled superiority trial. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **23**, 1057–1066 (2013).
29. Aljumah, K. & Hassali, M. A. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. *BMC Psychiatry* **15**, 219 (2015).
30. Rickles, N. M., Svarstad, B. L., Statz-Paynter, J. L., Taylor, L. V & Kobak, K. A. Improving patient feedback about and outcomes with antidepressant treatment: A study in eight community pharmacies. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 25–32 (2006).
31. Bungay, K. M. *et al.* Description of a clinical pharmacist intervention administered to primary care patients with depression. *Gen. Hosp. Psychiatry* **26**, 210–218 (2004).
32. Kooy, M. J., van Geffen, E. C., Heerdink, E. R., van Dijk, L. & Bouvy, M. L. Effects of a TELEphone Counselling Intervention by Pharmacist (TelCIP) on medication adherence, patient beliefs and satisfaction with information for patients starting treatment: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Health Serv. Res.* **14**, 219 (2014).
33. Hung, C.-I. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr. Opin. Psychiatry* **27**, 344–349 (2014).
34. Lam, W. Y. & Fresco, P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res. Int.* **2015**, 217047 (2015).
35. Sajatovic, M., Velligan, D. I., Weiden, P. J., Valenstein, M. A. & Ogedegbe, G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J. Psychosom. Res.* **69**, 591–9 (2010).
36. McCambridge, J., Witton, J. & Elbourne, D. R. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J. Clin. Epidemiol.* **67**, 267–77 (2014).
37. Pousinho, S., Morgado, M., Falcão, A. & Alves, G. Pharmacist Interventions in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized

- Controlled Trials. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **22**, 493–515 (2016).
38. Deters, M. A. *et al.* Effective Interventions for Diabetes Patients by Community Pharmacists: A Meta-analysis of Pharmaceutical Care Components. *Ann. Pharmacother.* **52**, 198–211 (2018).
 39. Babar, Z.-U.-D. *et al.* Randomized controlled trials covering pharmaceutical care and medicines management: A systematic review of literature. *Res. Soc. Adm. Pharm.* (2017). doi:10.1016/j.sapharm.2017.06.008
 40. Cheema, E., Sutcliffe, P. & Singer, D. R. J. 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.* **78**, 1238–47 (2014).
 41. Evans, C. D. *et al.* Diabetes and Cardiovascular Disease Interventions by Community Pharmacists: A Systematic Review. *Ann. Pharmacother.* **45**, 615–628 (2011).
 42. Aguiar, P. M. *et al.* Pharmaceutical care in hypertensive patients: A systematic literature review. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **8**, 383–396 (2012).
 43. Morrison, A. & Wertheimer, A. I. Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacists' clinical services. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **58**, 569–77 (2001).
 44. Readdean, K. C., Heuer, A. J. & Scott Parrott, J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res. Soc. Adm. Pharm. RSAP* (2017). doi:10.1016/j.sapharm.2017.05.008
 45. Rubio-Valera, M. *et al.* Effectiveness of Pharmacist Care in the Improvement of Adherence to Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Pharmacother.* **45**, 39–48 (2011).
 46. Al-Jumah, K. A. & Qureshi, N. A. Impact of pharmacist interventions on patients' adherence to antidepressants and patient-reported outcomes: a systematic review. *Patient Prefer. Adherence* **6**, 87–100 (2012).
 47. Mendes De Abreu, M., Kowalski, S. C., Ciconelli, R. M. & Ferraz, M. B. Apoios de Decisão: Instrumento de Auxílio à Medicina Baseada em Preferências. Uma Revisão Conceitual Decision Aids: an Instrument to Eliciting Patient Preference. *Current Concepts. Rev Bras Reum.* **46**, 266–272 (2006).

Anexo I

Estratégia de pesquisa utilizada nas bases de dados

Pubmed:

(((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) AND (((((((((((pharmaceutical services[mh]) OR pharmaceutical services[tw]) OR pharmaceutical care[mh]) OR pharmaceutical care[tw]) OR pharmacist*[tw]) OR pharmacist*[mh]) OR pharmacy services, hospital[mh]) OR pharmacy services, hospital[tw]) OR pharmacies[tw]) OR pharmacy[tw]) OR pharmaceutical assistance[tw]) OR pharmacotherapy follow up[tw])) AND (((((((((((((((((((((((Compliance, Patient [mh]) OR Patient Adherence [mh]) OR Adherence, Patient [mh]) OR Patient Cooperation [mh]) OR Cooperation, Patient [mh]) OR Patient Non-Compliance [mh]) OR Non-Compliance, Patient [mh]) OR Patient Non Compliance [mh]) OR Patient Nonadherence [mh]) OR Nonadherence, Patient [mh]) OR Patient Noncompliance [mh]) OR Noncompliance, Patient [mh]) OR Patient Non-Adherence [mh]) OR Non-Adherence, Patient [mh]) OR Patient Non Adherence [mh]) OR Adherence, Medication [mh]) OR Medication Nonadherence [mh]) OR Nonadherence, Medication [mh]) OR Medication Noncompliance [mh]) OR Noncompliance, Medication [mh]) OR Medication Non-Adherence [mh]) OR Medication Non Adherence [mh]) OR Non-Adherence, Medication [mh]) OR Medication Persistence [mh]) OR Persistence, Medication [mh]) OR Medication Compliance [mh]) OR Compliance, Medication [mh]) OR Medication Non-Compliance [mh]) OR Medication Non Compliance [mh]) OR Non-Compliance, Medication [mh])) AND (((((((((((((((((((((((Compliance, Patient [tw]) OR Patient Adherence [tw]) OR Adherence, Patient [tw]) OR Patient Cooperation [tw]) OR Cooperation, Patient [tw]) OR Patient Non-Compliance [tw]) OR Non-Compliance, Patient [tw]) OR Patient Non Compliance [tw]) OR Patient Nonadherence [tw]) OR Nonadherence, Patient [tw]) OR Patient Noncompliance [tw]) OR Noncompliance, Patient [tw]) OR Patient Non-Adherence [tw]) OR Non-Adherence, Patient [tw]) OR Patient Non Adherence [tw]) OR Adherence, Medication [tw]) OR Medication Nonadherence [tw]) OR Nonadherence, Medication [tw]) OR Medication Noncompliance [tw]) OR Noncompliance, Medication [tw]) OR Medication Non-Adherence [tw]) OR Medication Non Adherence [tw]) OR Non-Adherence, Medication [tw]) OR Medication Persistence [tw]) OR Persistence, Medication [tw]) OR Medication Compliance [tw]) OR Compliance, Medication [tw]) OR Medication Non-Compliance [tw]) OR Medication Non Compliance [tw]) OR Non-Compliance, Medication [tw])) AND (((((((((((((((((((((((Depressive Disorders [tw]) OR Disorder, Depressive [tw]) OR Disorders, Depressive [tw]) OR Neurosis, Depressive [tw]) OR Depressive Neuroses [tw]) OR Depressive Neurosis [tw]) OR Neuroses, Depressive [tw]) OR Depression, Endogenous [tw]))))

OR Depression, Endogenous [tw]) OR Depressions, Endogenous [tw]) OR Endogenous Depression [tw]) OR Endogenous Depressions [tw]) OR Depressive Syndrome [tw]) OR Depressive Syndromes [tw]) OR Syndrome, Depressive [tw]) OR Syndromes, Depressive [tw]) OR Depression, Neurotic [tw]) OR Depressions, Neurotic [tw]) OR Neurotic Depression [tw]) OR Neurotic Depressions [tw]) OR Melancholia [tw]) OR Melancholias [tw]) OR Unipolar Depression [tw]) OR Depression, Unipolar [tw]) OR Depressions, Unipolar [tw]) OR Unipolar Depressions [tw])) OR Depressive Disorders [mh])) OR (((((((Antidepressive agents [mh]) OR Antidepressive agents [tw]) OR Agents, Antidepressive [tw]) OR Antidepressant Drugs [tw]) OR Drugs, Antidepressant [tw]) OR Antidepressants [tw]) OR Thymoanaleptics [tw]) OR Thymoleptics [tw]))

Lilacs:

("DEPRESSIVE" or "DEPRESSIVE DISORDER" or "DEPRESSIVE DISORDER, MAJOR") or "DEPRESSION" or "DEPRESSION'S" or "DEPRESSION, ENDOGENOUS" or "DEPRESSION" or "DEPRESSION'S" or "DEPRESSION, ENDOGENOUS" [Palavras] and ((("PHARMACEUTICAL CARE" or "PHARMACEUTICAL EDUCATION") or "PHARMACEUTIC AIDS" or "PHARMACEUTIC EDUCATION") or "PHARMACY" or "PHARMACY EDUCATION") or "PHARMACIST" or "PHARMACIST AIDES" or "PHARMACIST'S" or "PHARMACIST'S AIDES" or "PHARMACIST, CLINICAL" [Palavras]

SciELO:

(depressive or "depressive disorder" or "depressive disorder, major" or depression or depression's or "depression, endogenous") AND ("pharmaceutical care" or "pharmaceutical education" or "pharmaceutic aids" or "pharmaceutic education" or "pharmacy" or "pharmacy education" or "pharmacist" or "pharmacist aids" or "pharmacist's" or "pharmacist's aides" or "pharmacist clinical")

Anexo II

Intervenções presenciais:

- Encorajar os pacientes a contatar o farmacêutico se necessário para qualquer clarificação sobre o uso dos medicamentos²⁴ Ajudar o paciente a entender a natureza da sua doença²⁴
- Reforçar ao paciente que utilizar os medicamentos conforme prescritos seria de maior benefício²⁴
- Aconselhar sobre efeitos adversos e manejo deles²⁴
- Explicar sobre a necessidade de continuar utilizando o medicamento, a não ser se aconselhado pelo médico a parar de utilizar o medicamento²⁴
- Esclarecer no caráter não aditivo dos medicamentos²⁴
- Aconselhar a não tomar decisões pessoais para modificar a terapia, nem escutar conselhos de familiares ou amigos para modificar a terapia²⁴
- Prescrever medicamentos ancilares para o tratamento²⁶
- Indicar necessidade de mudança no tratamento antidepressivo (necessitando de aprovação do médico)²⁶
- Determinar necessidade de parar o tratamento ou manter²⁶
- Pacientes eram requisitados a contatar a clínica caso estivessem considerando descontinuar o tratamento²⁶
- Tomada de decisão compartilhada entre médico e paciente²⁹
- Distribuir de um “apoio de decisão”, que é um folheto informativo sobre a doença e os medicamentos, utilizado em métodos de decisão compartilhada⁴⁷. Esse “apoio de decisão” foi entregue ao paciente do grupo intervenção²⁹
- Incrementar o envolvimento do paciente verificando seus conhecimentos e pensamentos sobre os antidepressivos²⁹
- Intervenção educacional: centrada em aperfeiçoar os conhecimentos do paciente sobre antidepressivos e alertar sobre a importância da adesão medicamentosa²⁸
- Redução do estigma em pacientes com atitude cética em relação ao medicamento²⁸
- Reassegurar o paciente sobre possíveis efeitos adversos e enfatizar a importância de seguir o aconselhamento médico.²⁸
- Provisão de informações sobre o medicamento prescrito²⁸
- Discussão sobre vários aspectos da doença para melhorar o entendimento sobre o tratamento, eliminar preconceitos errôneos e reforçar o conceito de doença ao paciente.²⁸

- Verificação de melhora, aparição de efeitos adversos ou questionamentos subsequentes²⁸

Intervenções à distância

- Verificar as preocupações dos pacientes relacionadas aos medicamentos²⁵
 - Checar os sintomas depressivos²⁵
 - Ajustar dose do medicamento antidepressivo²⁵
 - Manejo de efeitos adversos²⁵
 - Prover autorização para refil de medicamento²⁵
 - Facilitar acesso a outros programas assistenciais²⁵
 - Mudar o horário de administração do medicamento²⁵
 - Prover farmacoterapia adicional para insônia ou disfunção sexual²⁵
 - Facilitar consultas com profissionais da saúde mental²⁵
 - Verificar a adesão medicamentosa, efeitos terapêuticos, efeitos adversos e outros fatores sócias ou medicinais²⁶
- Identificação de atividades negligenciadas pelos pacientes devido a doença e encorajamento na recuperação dessas atividades até alcançar a remissão²⁶
- Verificar o nível de conhecimento, crenças, efeitos adversos e outras preocupações ou áreas que os pacientes acreditavam que o medicamento iria ajudar²⁷
 - Checar de como o medicamento foi utilizado na primeira semana de tratamento²⁷
 - Sondar e clarificar problemas que não eram entendidos pelos pacientes²⁷
 - Classificação, pelo paciente, da severidade de suas preocupações em relação ao tratamento sendo dadas recomendações de como manejar efeitos adversos, dificuldades em lembrar ou pagar pelos medicamentos e outros problemas.²⁷
- Utilizar de possíveis indicações de baixa adesão medicamentosa e realizar de uma sondagem de apoiar e entender o motivo pelos quais as doses são perdidas para então discutir recomendações que podem ajudar o paciente a utilizar melhor o medicamento.²⁷
- Verificar preocupações relatadas anteriormente em outras intervenções pelo paciente e observar se houve melhora ou não²⁷

- Revisão da adesão medicamentosa e de novos efeitos adversos ou novas preocupações com o tratamento²⁷

Anexo III

Regras de submissão de artigo da revista Pharmacy Practice

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

- The submission has not been previously published, nor is it before another journal for consideration (or an explanation has been provided in Comments to the Editor).
- **RELEVANCE AND CONSISTENCY**
WITH THE PURPOSE OF NOT DUPLICATING LITERATURE, Authors have checked previous issues of Pharmacy Practice looking for similar articles. Referencing these articles acknowledges their previous contribution to the area, as well as gives an idea of the importance that authors grant to Pharmacy Practice.
- **METADATA:**
e-mails for all the authors are provided in the title page but **also recorded into the submission process**. Names of all the authors will be included in following style, according to International Standards:
Given name.
Middle name or initial (optional, but only one but is accepted)
Last Name
- **FILES TO SUBMIT**
The submission file is in OpenOffice, Microsoft Word, RTF, or WordPerfect document file format. Title page, abstract, main text, tables and figures (emebded) should be submitted in **ONLY ONE FILE**. (Optional) supplemenmtary files may be submitted appart.

Do not submit a Cover Letter. Just include the text in the box "*Comments for the Editor*".

- **TITLE PAGE**
Title page contains all required information, including: title, conflict of interest statement, funding information, corresponding author contact details.
Authors' information includes: Name, degree, current position and institution.
- **ABSTRACT**
Abstract is structured **ALWAYS** in the following subheadings: Objective, Methods, Results, Conclusion.
Keywords are obtained from the [MeSH database](#).

- **MAIN TEXT**

Manuscript of Original Research articles is **ALWAYS** structured in: Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusions. (Do not aggregate these subheadings).

Text does not include abbreviations, unless they are commonly accepted.

- **REFERENCES**

All references are cited in the text, and they appear in References section in the same order as they appear in the text.

References are cited in standard [MEDLINE form](#), including all their authors (**avoiding the use of “et al”**).

Internet pages used as references mention the date of access.

- **TABLES AND FIGURES**

Tables appear at the end of the Main Text file, and they are formatted following the new specific rules for tables.

Figures appear at the end of the Main Text file and they are pasted in the manuscript as Microsoft objects (that allow editing).

Author Guidelines

Pharmacy Practice does not charge and will never charge any publication fee to the authors.

Ethics in Publishing:

Pharmacy Practice supports and is supported by the fundamentals of scholarly publishing.

Authors considering submit a paper to **Pharmacy Practice** must follow a strict code of conduct based on the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#), especially on regards [Roles & Responsibilities](#) and the [Scientific Misconduct](#) of the authors and collaborators.

- Originality of the text in manuscripts is checked by the text-similarity detection service [Crossref Similarity Check](#).
- Correspondence author is responsible of including all the authors that granted the right to be author, but also to not include any individual who does not deserve the authorship. Notwithstanding, Pharmacy Practice has no limit in the number of authors per paper., we

recommend double checking the [criteria](#) to consider a contributor as an author, and also to consider if the role of Collaborator or a simple acknowledgement are more appropriate.

- If a scientific misconduct is suspected, [COPE flowcharts](#) will be applied with no restriction, as we did in the past ([Pharm Pract \(Granada\) 2012;10\(1\):1-2](#)).

Categories of articles:

- Editorials: Written by the Editorial Board or solicited by the Editor-in-Chief.
- Reviews: Narrative reviews of topics under the scope of the Journal. Reviews require a presubmission inquiry addressed to the Editor-in-Chief.
- Original research articles: Presenting the results of an original research recently performed. A structured abstract is required. This category includes full articles and short reports.
- Official statements, positions and reports: Full length reports produced by Societies or Institutions. They require a presubmission inquiry addressed to the Editor-in-Chief.
- Letters to the Editor (in reply): Letters discussing a recently published will be considered only if they are received within 6 weeks of the article's publication. Letters should not exceed 400 words of text and 5 references. No abstract is required.

Pharmacy Practice does not publish Case reports, Opinions, Commentaries, or Controversies.

Some other recommendations for all the manuscripts:

For **non-native English authors**, a scientific editing service could be important. See below a list of some of these scientific editing providers. Authors using this service should include a sentence in the acknowledge section.

- Abstract should have no more than 350 words and no less than 250 (in Original research articles, abstracts should be structured in Background, Objective, Methods, Results, and Conclusion).
- Only Keywords based on [NLM Medical Subject Headings](#) are used.
- References should be cited in the main text as numbers in superscript. The list of references should be numbered and ordered as they were cited in the text.
- Reference format should follow ICMJE recommendations ([Citing Medicine](#)) and journal titles must be abbreviated according to the MEDLINE style, available at the [NLM Catalog](#).
- Tables must appear at the end of the text, formatted as follows:
 - - - Use simple grid without merging cells. No cells shading is allowed.
 - Font must be Arial 8pt; line spacing: simple.
 - Orientation of the page containing the table must be: portrait.
 - Table should fit into one page only.
- Figures are preferred pasted as Microsoft Objects. Color use (avoid if possible) should take into account that papers can be printed in black&white.
- Avoid the use of abbreviations. Use only those commonly accepted. Do not create new abbreviations.

- Avoid the use of non common Roman characters. Do not use Greek letters into the text (they can be used in equations). Do not use special characters like $\pm \frac{1}{2}$ $\frac{1}{4}$ or arrows.
- Present standard deviations as (SD=2.34), and confidence intervals as [95%CI 2.36:4.23]
- For currency abbreviations, use the [ISO 4217](#) codes.
- Follow International standards for authors names and abbreviations. John Philip Doe will be abbreviated as Doe JP.
- Provide, if possible, only one institution for each author's affiliation. Affiliations from more than one country will not be accepted for one author. Candidate positions are not considered.
- For non-native English authors, a scientific editing service could be important. See below a list of some of these scientific editing providers. Authors using this service should include a sentence in the acknowledge section.