

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Colaboração médico-farmacêutico no manejo de pacientes com
diabetes mellitus tipo 2: expectativas e resultados

Patricia Melo Aguiar

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora:

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

Co-orientador:

Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

São Paulo

2014

Patricia Melo Aguiar

Colaboração médico-farmacêutico no manejo de pacientes com
diabetes mellitus tipo 2: expectativas e resultados

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo para a
obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora:

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

Co-orientador:

Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

São Paulo

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

<p>A282c Aguiar, Patricia Melo Colaboração médico-farmacêutico no manejo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2: expectativas e resultados / Patricia Melo Aguiar. -- São Paulo, 2014. 154p.</p> <p>Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia. Orientador: Storpirtis, Sílvia Co-orientador: Lyra Júnior, Divaldo Pereira de</p> <p>1. Atenção farmacêutica 2. Diabetes mellitus I. T. II. Storpirtis, Sílvia, orientador. III. Lyra Júnior, Divaldo Pereira de, Co-orientador.</p> <p>615.18h CDD</p>

Patricia Melo Aguiar

Colaboração médico-farmacêutico no manejo de pacientes com
diabetes mellitus tipo 2: expectativas e resultados

Versão corrigida

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
orientadora/presidente

Nicolina Silvana Romano Lieber
1ª. examinadora

Leonardo Régis Leira Pereira
2º. examinador

Egídio Lima Dórea
3º. examinador

Eliane Ribeiro
4ª. examinadora

São Paulo, 22 de outubro de 2014.

AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora, profa. Sílvia Storpirtis, por me receber de braços abertos na FCF-USP. Obrigada pela confiança, serenidade, sabedoria e pelas palavras de apoio constante!

Ao meu co-orientador, prof. Divaldo Lyra Júnior, por me mostrar o campo da farmácia social. Obrigada pelo imenso conhecimento compartilhado ao longo dos últimos anos!

Aos meus pacientes pela disposição em participar deste estudo. Obrigada pela experiência, aprendizado e afeto compartilhados.

A todos os funcionários do ambulatório de doenças metabólicas do HU-USP pela acolhida e imensa colaboração durante a condução do projeto. Agradeço em especial à equipe de saúde, Dr. Egídio, Dra. Gelba, Dra. Cecilia e Enf. Nívia e aos recepcionistas, Mônica, Cláudia, Márcia e Paulo.

A Giselle Brito, minha eterna dupla científica, pela amizade, parceria, paciência e solidariedade. Você foi fundamental durante esta caminhada!

Aos colegas farmacêuticos Marc, Eduardo, Sheila, Raquel, Patrícia Takahashi e Cristina. Foi um imenso prazer conhecê-los!

As queridas farmacêuticas da FARMUSP, Maria Aparecida Nicoletti, Ana Luiza Mori, Maria Goretti Lima e Magali Rossi pela grata parceria.

Ao prof. Cassyano Correr e a sua equipe pela colaboração no desenvolvimento da overview e revisão sistemática.

A CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado.

A FAPESP, pela concessão de recursos para o projeto.

A minha mãe e minha avó, Cida e Izabel e aos meus irmãos, Isabella e Breno. Obrigada pelo carinho, amor e torcida incondicionais!

Ao meu marido, Cyro. Obrigada por todo amor, companheirismo, paciência e carinho. Obrigada por estar presente na minha vida!

RESUMO

AGUIAR, P. M. **Colaboração médico-farmacêutico no manejo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2: expectativas e resultados.** 2014. 154 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Nos últimos vinte anos houve um aumento substancial no número de revisões sistemáticas e ensaios clínicos que avaliaram intervenções farmacêuticas para pacientes com doenças crônicas, em especial o diabetes. No entanto, existem poucos estudos que avaliam criticamente tais publicações, bem como modelos de prática desenvolvidos no contexto do sistema público de saúde brasileiro. O presente trabalho teve como objetivos avaliar revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados randomizados sobre serviços clínicos farmacêuticos para pacientes com diabetes e avaliar o efeito de modelo de colaboração médico-farmacêutico conduzido em ambulatório de cuidado secundário para pacientes com diabetes tipo 2 não controlada. Para tanto, busca abrangente da literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, SCOPUS, LILACS, Scielo e DOAJ por revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados randomizados. As revisões sistemáticas foram avaliadas em relação à qualidade da apresentação textual e metodológica, sendo identificados campos para melhorias futuras. A seguir, foi realizada uma descrição dos componentes-chave das intervenções e fontes de heterogeneidade clínica e metodológica entre os ensaios clínicos controlados randomizados. Ainda, foi conduzido um ensaio clínico controlado randomizado no ambulatório de doenças metabólicas do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, com duração de 12 meses, para 80 pacientes com diabetes tipo 2 não controlada. O grupo intervenção recebeu consultas farmacêuticas face a face, com suporte remoto por telefone. O farmacêutico realizou intervenções sistemáticas objetivando resolver ou prevenir problemas relacionados aos medicamentos. Os desfechos primários incluíram a redução e controle dos níveis de hemoglobina glicada. A busca bibliográfica identificou 101 registros, dos quais sete revisões completaram os critérios de inclusão. Em média, apenas dois terços dos itens sobre qualidade da apresentação textual e metodológica foram cumpridos nas publicações. Os problemas mais frequentes incluíram o não registro de protocolo do estudo, a ausência de lista dos estudos excluídos, e a falta de reconhecimento claro do conflito de interesses. A busca por ensaios clínicos randomizados de intervenções farmacêuticas identificou 2271 registros, sendo incluídos 24 na síntese qualitativa. A maioria dos estudos para pacientes com diabetes tipo 2 foi desenvolvida nos Estados Unidos, em ambulatório, com contato individual face a face. Todos realizaram intervenções educativas e o processo de uso dos medicamentos foi avaliado pela maioria deles. A amostra exibiu risco de viés incerto ou alto na maior parte dos itens avaliados, o que resultou em baixa qualidade metodológica. De um total de 80

pacientes, 73 completaram o ensaio clínico, sendo 36 do grupo intervenção e 37 do controle. Comparado ao cuidado usual, o grupo intervenção apresentou maior redução nos níveis de hemoglobina glicada, bem como aumento na taxa de controle da pressão arterial sistólica, na proporção de pacientes aderentes e na pontuação da adesão. Os resultados desta tese apontam que a qualidade da apresentação textual e a metodológica estavam abaixo do ideal entre as revisões e que melhoria no desenho e na descrição das revisões e dos estudos primários é necessária para garantir resultados mais robustos. Ainda, o modelo de cuidado proposto é viável e mais efetivo que o cuidado usual na redução da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tipo 2.

Palavras-chave: Farmacêuticos; Diabetes Mellitus; Hemoglobina A glicosilada; Revisão sistemática; Ensaio Clínico Controlado Aleatório.

ABSTRACT

AGUIAR, P. M. **Physician-pharmacist collaboration in the management of patients with type 2 diabetes mellitus: expectations and outcomes.** 2014. 154 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Over the last twenty years, there was an important increase in the number of systematic reviews and clinical trials about pharmacist interventions in patients with chronic diseases, including diabetes. Nevertheless, few studies exist which assess critically such publications, as well as models of practice developed in the context of the Brazilian Public Health System. The study aimed to assess the systematic reviews and randomized controlled trials on clinical pharmacy services for patients with diabetes and to assess the effect of a pharmacist-physician collaborative care model for patients with poorly controlled type 2 diabetes. For this, comprehensive literature search was performed in databases PubMed, SCOPUS, LILACS, Scielo and DOAJ for systematic reviews and randomized controlled trials. The systematic reviews were assessed for the reporting characteristics and methodological quality, been identified rooms for future improvements. The following, it was performed a description of the key components of pharmacist interventions and of the sources of clinical and methodological heterogeneity between randomized controlled trials. In addition, a 12-month randomized controlled trial of pharmacist-physician collaborative interventions for eighty diabetic patients was conducted at University Hospital of University of São Paulo. The pharmaceutical interviews were conducted face-to-face, with remote support by telephone. Pharmacist performed systematic interventions aiming to solve and prevent drug-related problem in the diabetic patients. The primary outcomes included the reduction and control of the levels of glycosylated hemoglobin. The literature search yielded 101 records, of which 7 reviews for diabetic patients satisfied the inclusion criteria. On average, only two-thirds of reporting and methodological quality items were fulfilled in included reviews. The most frequent problems included the non-registration of study protocol, the absence of a list of excluded studies, and unclear acknowledgment of the conflict of interests. The literature search for randomized clinical trials of pharmacist interventions identified 2271 records, 24 of them were included in the qualitative synthesis. The majority of studies was developed in the United States, in ambulatory, with individual contact face to face. All of them performed educational interventions and the process of use of the medications was assessed in the majority of them. The sample showed risk of bias uncertain or high in the majority of the items assessed, which resulted in low methodological quality. Of a total of 80 patients, 73 completed the clinical trial (37 of control and 36 of intervention). In comparison with the usual care, the intervention group presented higher reduction in the levels of glycosylated hemoglobin, as well as increase in the rate of control of the systolic blood pressure, in the proportion of

adherent patients and in the score of the medication adherence. The results of this thesis point out that the report and methodological quality was below the ideal in the reviews and that improvement in the design and in the description of the reviews and of the primary studies is necessary to warrant results that are more robust. Still, the model of care proposed is viable and more effective than the usual care in reducing the levels of glycosylated hemoglobin in patients with diabetes type 2.

Keywords: Pharmacists; Diabetes mellitus; Hemoglobin A, Glycosylated; Systematic review; Randomized controlled trial.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 2.1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DAS REVISÕES.	32
FIGURA 2.2. PORCENTAGEM DE REVISÕES QUE RELATARAM DE FORMA APROPRIADA CADA ITEM DO PRISMA.	39
FIGURA 2.3. PORCENTAGEM DE REVISÕES QUE RELATARAM DE FORMA APROPRIADA CADA ITEM DO AMSTAR.	40
FIGURA 3.1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	66
FIGURA 3.2. GRÁFICO DE RISCO DE VIÉS: JULGAMENTO DOS REVISORES SOBRE CADA ITEM DE QUALIDADE METODOLÓGICA APRESENTADA COMO PERCENTUAL EM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS.	69
FIGURA 4.1. FLUXO DE PACIENTES NO DECORRER DO ESTUDO.	119

LISTA DE TABELAS

TABELA 2.1. DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESTUDO, POPULAÇÃO, DESENHO DO ESTUDO, Nº. DE ESTUDOS REVISADOS, INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS, DESFECHOS AVALIADOS, E PONTUAÇÕES DO AMSTAR E PRISMA PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES.....	34
TABELA 3.1 DESCRIÇÃO DE CADA ECR INCLUÍDO: AUTOR; PAÍS; POPULAÇÃO; COMPONENTES-CHAVE DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA; DESCRIÇÃO DO GRUPO CONTROLE E DESFECHOS AVALIADOS.	70
TABELA 4.1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NA LINHA DE BASE DO ESTUDO. ...	120
TABELA 4.2. DISTRIBUIÇÃO DOS PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS.	121
TABELA 4.3. INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS PARA RESOLVER PROBLEMAS RELACIONADOS COM O MEDICAMENTO.	122
TABELA 4.4. COMPARAÇÃO DOS INDICADORES DE PROCESSO ENTRE A LINHA DE BASE E FINAL DO ESTUDO.....	123
TABELA 4.5. COMPARAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS ENTRE A LINHA DE BASE E FINAL DO ESTUDO.	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR – Assessment of Multiple Systematic Reviews

BA – Estudo antes e depois

CO – Estudo de coorte

DM – Diabetes mellitus

EC – Ensaio clínico controlado

ECR – Ensaio clínico controlado randomizado

EUA – Estados Unidos da América

FCF-USP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

HbA1c – Hemoglobina glicada

HU-USP – Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

ICF – Índice de complexidade da farmacoterapia

IMC – Índice de massa corpórea

OB – Estudo observacional

PA – Pressão arterial

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

PICOS – Participants, interventions, comparators, outcomes, and study design

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PRM – Problemas relacionados aos medicamentos

QE – Estudo quase experimental

QV – Qualidade de vida

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	16
1.1. INTRODUÇÃO	17
1.2. ESTRUTURA DA TESE	20
1.3. OBJETIVOS	21
1.3.1. <i>Objetivo geral</i>	21
1.3.2. <i>Objetivos específicos</i>	21
1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
CAPÍTULO 2: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS	25
RESUMO	26
2.1. INTRODUÇÃO	27
2.2. OBJETIVO	28
2.3. MATERIAL E MÉTODOS	28
2.3.1. <i>Estratégia de busca</i>	28
2.3.2. <i>Seleção dos estudos</i>	29
2.3.3 <i>Métodos de revisão</i>	29
2.3.4. <i>Extração dos dados</i>	30
2.3.5. <i>Avaliação da qualidade</i>	30
2.4. RESULTADOS.....	31
2.4.1. <i>Resultados da busca</i>	31
2.4.2. <i>Características das revisões incluídas</i>	33
2.4.3. <i>Resultados da avaliação da qualidade</i>	38
2.4.4. <i>Discrepâncias</i>	41
2.5. DISCUSSÃO	41
2.5.1. <i>Oportunidades para pesquisas futuras</i>	45
2.5.2. <i>Forças e limitações</i>	46
2.6. CONCLUSÃO	46
2.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
2.8. APÊNDICES	51
2.8.1. <i>Estratégia de busca para a base de dados PubMed</i>	51
2.8.2. <i>Lista de revisões excluídas</i>	52
2.8.3. <i>The PRISMA Statement (Moer et al., 2009)</i>	54
2.8.4. <i>The AMSTAR tool (Shea et al., 2007; Melchior, 2012)</i>	57

CAPÍTULO 3: REVISÃO SISTEMÁTICA	59
RESUMO	60
3.1. INTRODUÇÃO	61
3.2. OBJETIVO	62
3.3. MATERIAL E MÉTODOS	63
3.3.1. <i>Estratégia de busca</i>	63
3.3.2. <i>Seleção dos estudos</i>	63
3.3.3. <i>Métodos de revisão</i>	64
3.3.4. <i>Extração dos dados</i>	64
3.3.5. <i>Avaliação do risco de viés</i>	65
3.4. RESULTADOS.....	65
3.4.1. <i>Resultados da busca</i>	65
3.4.2. <i>Características dos estudos primários</i>	67
3.4.3. <i>Risco de viés</i>	68
3.5. DISCUSSÃO	86
3.5.1. <i>Perspectivas futuras</i>	89
3.5.2. <i>Forças e limitações</i>	90
3.6. CONCLUSÃO	90
3.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
3.8. APÊNDICES	98
3.8.1. <i>Estratégia de busca para a base de dados PubMed</i>	98
3.8.2. <i>Lista dos ECRs excluídos</i>	99
3.8.3. <i>The DEPICT tool (Correr et al., 2013)</i>	102
3.8.4. <i>Ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (Carvalho et al., 2013)</i>	104
 CAPÍTULO 4: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO	 109
RESUMO	110
4.1. INTRODUÇÃO	111
4.2. OBJETIVO	112
4.3. CASUÍSTICA.....	112
4.3.1. <i>Desenho e local do estudo</i>	112
4.3.2. <i>Seleção dos pacientes e randomização</i>	113
4.3.3. <i>Descrição do serviço clínico farmacêutico</i>	114
4.3.4. <i>Descrição do grupo controle</i>	115
4.3.5. <i>Desfechos avaliados</i>	116

4.3.6. Definição de perda de seguimento	117
4.3.7. Cálculo do tamanho da amostra	117
4.3.8. Análise estatística	117
4.4. RESULTADOS	118
4.4.1. Características dos pacientes	118
4.4.2. Intervenções farmacêuticas.....	121
4.4.3. Indicadores de processo	122
4.4.3. Desfechos clínicos	125
4.5. DISCUSSÃO	125
4.5.1. Forças e limitações	128
4.6. CONCLUSÃO	129
4.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129
4.8. APÊNDICES	133
4.8.1. Modelo de folheto informativo padronizado pelo HU-USP	133
4.8.2. Identificação e classificação dos problemas relacionados ao uso dos medicamentos (Cipolle et al., 2012)	134
4.8.3. Modelo de cartão dos medicamentos	136
CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES GERAIS	137
ANEXO A: INFORMAÇÕES PARA OS MEMBROS DA BANCA JULGADORA DE DOUTORADO	140
ANEXO B: APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA DO HU E FCF-USP..	142
ANEXO C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	146
ANEXO D: ARTIGO PUBLICADO.....	149
ANEXO E: DOCUMENTO DO ALUNO	160

CAPÍTULO 1

Introdução e objetivos

1.1. INTRODUÇÃO

Desde o marco conceitual do termo “Pharmaceutical Care”, definido por Hepler e Strand (1990) como “*a provisão responsável da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida da população*”, têm sido observada uma mudança profunda nos rumos da profissão farmacêutica. Mais especificamente, foi iniciada uma superposição gradativa do paradigma dominante (tecnicista) centrado no medicamento, por um novo paradigma emergente (humanístico e social) centrado no paciente e no desenvolvimento de relações terapêuticas (BOND, 2006).

Nesse contexto, os serviços farmacêuticos que diferem da entrega dos medicamentos, denominados clínicos ou cognitivos, tem se tornado frequente objeto de prática e pesquisa ao redor do mundo. Segundo Farris et al., devido a diversidade cultural, na formação profissional e na organização dos sistemas de saúde, os países seguiram diferentes padrões de evolução com distintos desafios. Em países como Estados Unidos, Canadá e Espanha, por exemplo, os serviços clínicos farmacêuticos já estão bem estruturados atualmente, e se encontram em aperfeiçoamento, debatendo questões sobre a remuneração do farmacêutico (PEREIRA e FREITAS, 2008).

No Brasil, a discussão referente à reorientação da prática farmacêutica é relativamente nova e ganhou ênfase a partir do ano de 2002, com a publicação das novas diretrizes curriculares para os cursos de Farmácia e a elaboração da proposta do Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (CNE, 2002; IVAMA et al., 2002). Passada mais de uma década, é possível observar que, embora lento, o processo de mudança está ganhando força. Importantes avanços vêm sendo verificados quanto à regulamentação dos serviços clínicos em farmácias e atribuições do farmacêutico como profissional de saúde (BRASIL, 2009; CFF, 2013a; 2013b).

Apesar dos avanços, os serviços clínicos farmacêuticos ainda não foram estabelecidos como uma prática rotineira entre os farmacêuticos brasileiros. De acordo com Pereira e Freitas (2010), no Brasil há farmacêuticos, isoladamente, que buscam alternativas para desenvolver serviços clínicos, sendo que a maior

parte destes estudos está vinculada às universidades e a seus docentes, que buscam propor e consolidar modelos de cuidados ao paciente. Nesse sentido, torna-se fundamental que estas ações deixem de ser uma iniciativa individual e passem a ser institucionalizadas, resultando em modelo de atuação que possa ser validado e reproduzido em outros serviços.

A produção científica da área aumentou substancialmente nos últimos anos. Porém, em comparação com os Estados Unidos e Espanha, a produção brasileira ainda é incipiente, necessitando melhorias na quantidade e qualidade das publicações (ANDRADE et al., 2013). Funchal et al. (2011) apontam para a importância de estimular a realização de estudos de intervenção, sobretudo, os ensaios clínicos controlados randomizados, que exibem maior rigor científico. Além disso, os estudos devem ser orientados para a melhoria da prática clínica farmacêutica, não se atendo somente, ao incremento do número de artigos em que os autores demonstram resultados positivos das intervenções realizadas (SALGADO et al., 2013).

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, que conduz, especialmente, pesquisas nas áreas tecnológicas relacionadas à profissão farmacêutica no Brasil, está realizando movimentos importantes para discutir, propor e gerenciar as ações necessárias para implantar ou aperfeiçoar atividades relacionadas à prática clínica do farmacêutico - nas áreas de ensino, pesquisa e extensão universitária (STORPIRTIS, 2012). O presente projeto de doutorado surge como uma oportunidade para iniciar esta jornada, permitindo à integração do profissional farmacêutico na equipe multidisciplinar dentro do sistema de saúde.

O Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, devido à própria natureza institucional, tem desempenhado um importante papel de articulador entre ensino-pesquisa, possibilitando o desenvolvimento de novos modelos de prática. Tal hospital escola tem parcerias com seis faculdades da universidade: Medicina, Odontologia, Ciências Farmacêuticas, Instituto de Psicologia, Saúde Pública e Escola de Enfermagem. Exerce papel de destaque entre a atenção primária e a terciária, atuando de forma integrada com duas comunidades, a da própria universidade e a do Distrito Butantã (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA

USP, 2011).

Diante desse panorama, foi estabelecida parceria junto à equipe médica do ambulatório de doenças metabólicas do referido hospital com a proposta de estabelecer um modelo de cuidado colaborativo. No Brasil, há um crescimento significativo na importância das doenças crônicas no perfil de mortalidade da população, com destaque para as doenças do aparelho circulatório, que no ano de 2007 representaram 31,3% de todos os óbitos (BRASIL, 2011). Indivíduos com diabetes mellitus apresentam risco aumentado de 3 a 4 vezes de sofrer evento cardiovascular e o dobro do risco de morrer deste evento comparado à população geral (SIQUEIRA et al., 2007).

O diabetes configura-se hoje como uma epidemia mundial, traduzindo-se em grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo (ADA, 2012). O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade são os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do diabetes (BRASIL, 2006). No Brasil, dados epidemiológicos estimam em 5,0% a prevalência desta condição, sendo que a região sudeste (5,8%) e o estado de São Paulo (6,3%) apresentam o maior coeficiente de prevalência registrado no País (FREITAS et al., 2012).

Apesar dos avanços no conhecimento, tecnologias e farmacoterapia do diabetes, e da distribuição gratuita de alguns medicamentos (ex., metformina, sulfoniluréias e insulina) pelo sistema público de saúde, o diabetes permanece inadequadamente controlado na maioria dos indivíduos (74%) no Brasil (VIANA et al., 2013). Por se tratar de uma doença multifatorial, envolvendo orientações voltadas para vários objetivos, o trabalho bem estruturado de equipes inter e multidisciplinares poderia ampliar o sucesso no controle do diabetes e dos demais fatores de risco cardiovascular, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2014).

No ambulatório estudado há uma preocupação constante em relação à melhoria da qualidade de atendimento aos seus pacientes e, portanto, diversas estratégias apontadas como efetivas já estão incorporadas ao cuidado habitual,

como maior acesso aos serviços de saúde (retorno em até 6 meses), educação em saúde estruturada, orientação sobre o automonitoramento da glicemia e a atuação de equipe multiprofissional (médico, enfermeiro e nutricionista). Assim, espera-se que a incorporação do farmacêutico nesta equipe possa significar o aumento da qualidade do cuidado prestado aos pacientes e que a otimização da sua farmacoterapia possibilite o efetivo alcance dos resultados terapêuticos desejados.

1.2. ESTRUTURA DA TESE

O desenvolvimento deste documento ocorreu por meio da elaboração de artigos que, em conjunto, integram a tese final de Doutorado.

A presente tese foi estruturada em:

Capítulo 2: o primeiro artigo desenvolvido apresenta uma *overview* de revisões sistemáticas sobre o efeito de intervenções farmacêuticas no manejo do diabetes, com enfoque na qualidade da evidência gerada. Apresenta os principais problemas detectados nos estudos e identifica campos de pesquisas futuras.

Capítulo 3: O segundo artigo foi desenvolvido a partir da identificação de necessidades de pesquisas do capítulo 2. Apresenta uma revisão sistemática que mapeia os componentes-chave das intervenções farmacêuticas no manejo do diabetes tipo 2. A partir da exploração de fontes de heterogeneidade clínica e metodológica foram identificadas possíveis variáveis exploratórias a serem investigadas em meta-análises futuras.

Capítulo 4: O terceiro artigo apresenta os resultados de ensaio clínico controlado randomizado, realizado em ambulatório de cuidados secundários, e que avalia o efeito das intervenções farmacêuticas sobre desfechos clínicos e de processo em pacientes com diabetes tipo 2.

Capítulo 5: apresenta as conclusões da tese, relacionando os principais resultados dos artigos.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo geral

Este estudo objetivou realizar análise crítica das revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados sobre intervenções farmacêuticas no diabetes, bem como avaliar o efeito de modelo de cuidado colaborativo médico-farmacêutico para pacientes com diabetes tipo 2 não controlada desenvolvido no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

1.3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a qualidade metodológica e da apresentação textual de revisões sistemáticas e meta-análises sobre as intervenções farmacêuticas em pacientes com diabetes.
- Descrever os componentes-chave das intervenções e potenciais fontes de heterogeneidade entre ensaios clínicos controlado randomizados de serviços clínicos farmacêuticos no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.
- Avaliar a efetividade de um modelo de cuidado colaborativo médico-farmacêutico para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada, desenvolvido no contexto dos cuidados secundários em saúde no Brasil.
- Colaborar com a consolidação de linha de pesquisa direcionada para a prática clínica na Faculdade de Ciências Farmacêutica da Universidade de São Paulo.

1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA - American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. v. 35, suppl. 1:S11-63, 2012.

ANDRADE, T.U.; BARBOSA, J.L.C.; LAIGNIER, L.L.M.; MATA, E.F.; CASSARO, K.O.S.; LENZ, D.; SAMPAIO, K.N.; BOËCHAT, G.A.P.; ENDRINGER, D.C. Scientific production in pharmaceutical care: comparison between Brazil, USA and Spain. *Braz. J. Pharm. Sci.* v. 49, p. 3947, 2013.

BOND, C. The need for pharmacy practice research. *Int J Pharm Pract.* v. 14, p. 1-2, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica.* – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC n 44, de 17 de Agosto de 2009.* Dispõe sobre as Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. Diário Oficial da União, n. 134, 14 Jul 2009, seção 1, p.86.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022.* Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

CFF - Conselho Federal de Farmácia. *Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013.* Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 25 de setembro 2013a.

CFF - Conselho Federal de Farmácia. *Resolução nº 586 de 29 de Agosto de 2013.* Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 25 de setembro 2013b.

- CNE - Conselho Nacional de Educação. *Resolução nº CNE/CES 2, de 19 de fevereiro de 2002*. Brasília: Diário Oficial da União, 4 de março de 2001. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/CES022002.pdf>. Acessado 02 out 2010.
- FARRIS, K.B.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; BENRIMOJ, S.I. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research from around the world. *Ann Pharmacother.* v. 39, p. 1539-1541, 2005.
- FREITAS, L.R.S.; GARCIA, L.P. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol. Serv. Saúde.* v. 21, p. 7-19, 2012.
- FUNCHAL-WITZEL, M.D.R.; CASTRO, L.L.C.; ROMANO-LIEBER, N.S.; NARVAI, P.C. Brazilian scientific production on pharmaceutical care from 1990 to 2009. *Braz. J. Pharm. Sci.* v. 47, p. 409-420, 2011.
- HEPLER, C.; STRAND, L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* v. 47, p. 533-543, 1990.
- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP. *Informativo do Hospital Universitário da USP*. Junho 2011 - Ano V - Nº 57.
- IVAMA, A.M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M.S.; OLIVEIRA, N.V.B.V.; JARAMILLO, N.M.; RECH, N. *Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica - proposta*. Brasília, DF: Organização Pan-Americana de Saúde, 2002.
- PEREIRA, L.R.L.; FREITAS, O. A evolução da atenção farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v. 44, p. 601-612, 2008.
- SALGADO, T.M.; CORRER, C.J.; MOLES, R.; BENRIMOJ, S.I.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. *Ann Pharmacother.* v. 47, p. 1498-1506, 2013.
- SIQUEIRA, A.F.A.; ALMEIDA-PITITTO, B.; FERREIRA, S.R. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* v. 51, p. 257-267, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014* / Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

STORPIRTIS, S. Perspectives and challenges in pharmaceutical care. *Braz. J. Pharm. Sci.* v. 48, n. 4, 2012.

VIANA, L.V.; LEITÃO, C.B.; KRAMER, C.K.; ZUCATTI, A.T.; JEZINI, D.L.; FELÍCIO, J.; VALVERDE, A.B.; CHACRA, A.R.; AZEVEDO, M.J.; GROSS, J.L. Poor glycaemic control in brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open.* v. 3, e003336, 2013.

CAPÍTULO 2

***Overview* de revisões sistemáticas sobre
intervenções farmacêuticas para pacientes com
diabetes**

RESUMO

Objetivo: Avaliar revisões sistemáticas e meta-análises sobre intervenções farmacêuticas em pacientes com diabetes quanto à qualidade da apresentação textual e qualidade metodológica. **Fontes de dados:** Pesquisa abrangente da literatura foi realizada nos bancos de dados PubMed, Scopus, e LILACS para revisões sistemáticas e meta-análises publicadas de janeiro de 1990 a junho de 2013. A estratégia de busca incluiu o uso de termos MeSH ou palavras de texto relacionados a intervenções farmacêuticas, diabetes e revisões sistemáticas. **Seleção dos estudos e extração dos dados:** Esta *overview* incluiu revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em inglês, português ou espanhol, que avaliaram o efeito das intervenções farmacêuticas sobre resultados em saúde para pacientes com diabetes. Dois autores independentes realizaram a seleção dos estudos, extração de dados e avaliação da qualidade das revisões, com consenso para resolver as divergências. A qualidade da apresentação textual e qualidade metodológica foram avaliadas por meio dos seguintes instrumentos, respectivamente: “The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” - (PRISMA) e o “Assessment of Multiple Systematic Reviews” - (AMSTAR). **Síntese dos dados:** A busca bibliográfica identificou 101 registros, dos quais sete preencheram os critérios de inclusão. A média total (DP) para os checklists PRISMA e AMSTAR foi 17,4 (5,6) de 27 itens e 6,9 (2,0) de 11 itens, respectivamente. Dentre as sete revisões, uma foi categorizada como de baixa qualidade (AMSTAR entre 0-4), quatro como de qualidade moderada (AMSTAR entre 5-8), e duas como de alta qualidade (AMSTAR entre 9-11). Os problemas mais frequentes incluíram o não registo de protocolo do estudo, a ausência de uma lista de estudos excluídos, e a falta de reconhecimento claro do conflito de interesses. **Conclusão:** A qualidade da apresentação textual e a metodológica estavam abaixo do ideal entre as revisões sistemáticas e meta-análises. Assim, melhorias futuras são requeridas a fim de assegurar reprodutibilidade e maior transparência na literatura sobre serviços clínicos farmacêuticos para pacientes com diabetes.

2.1. INTRODUÇÃO

Por mais de duas décadas, a profissão farmacêutica tem vivenciado uma profunda mudança na sua filosofia de prática. Mais especificamente, a forma de entrega do serviço está mudando de uma abordagem predominantemente centrada no produto para uma abordagem mais orientada ao paciente (BOND, 2006). Nesse contexto, emergiu a prática da atenção farmacêutica, definida por Hepler e Strand (1990) como “a provisão responsável da farmacoterapia com o objetivo de atingir resultados terapêuticos definidos que melhorem a qualidade de vida da população”, e a partir de então, os serviços clínicos farmacêuticos tornaram-se um importante campo de prática e pesquisa em muitos países ao redor do mundo (BERENGUER et al., 2004; FARRIS et al., 2005).

Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 são condições crônicas complicadas que frequentemente requerem mudanças substanciais no estilo de vida e múltiplos medicamentos para reduzir a glicemia sanguínea, reduzir o risco cardiovascular e para tratar comorbidades associadas (ADA, 2012). A natureza complexa e variada das intervenções relacionadas ao diabetes requer demandas múltiplas aos pacientes, assim como aos prestadores do cuidado à saúde. Intervenções multifacetadas em práticas colaborativas e em equipes interdisciplinares têm se mostrado necessárias para a melhoria do processo de cuidado crônico para pacientes com diabetes (RENDERS et al., 2001). Assim, os farmacêuticos têm expandido seus serviços para além da entrega de medicamentos, e participado diretamente do cuidado e gerenciamento da farmacoterapia destes pacientes (BOTTORFF, 2006).

No intuito de prover evidências sobre o valor e a viabilidade dos estudos publicados sobre intervenções farmacêuticas em pacientes diabéticos, revisões sistemáticas e meta-análises estão sendo conduzidas. Tais tipos de publicação são frequentemente considerados as principais formas de evidência disponível e são conduzidos por meio de abordagem sistemática para minimizar vieses e erros aleatórios descritos nos sujeitos e métodos (COOK et al. 1997). Apesar dos seus pontos fortes, as revisões sistemáticas têm demonstrado qualidades variadas; isto gera preocupações quanto à sua validade e quanto ao seu papel em influenciar a tomada de decisão clínica (WORSWICK et al., 2013) Portanto,

alguns instrumentos têm sido publicados com o intuito de aprimorar a qualidade da apresentação textual e a qualidade metodológica de revisões sistemáticas e meta-análises.

Dentre tais ferramentas, o “Assessment of Multiple Systematic Reviews” - (AMSTAR) (SHEA et al., 2007) e o “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” - (PRISMA) (LIBERATI et al., 2009) têm sido amplamente utilizados para avaliar a força da evidência e o rigor científico das revisões publicadas. Recente *overview* avaliou a qualidade metodológica de revisões sistemáticas sobre intervenções farmacêuticas em uma variedade de doenças (MELCHIORS et al., 2012). Entretanto, existe carência de informações sobre a qualidade da apresentação textual e falta de dados atualizados sobre a qualidade metodológica de revisões sistemáticas focadas, especificamente, em intervenções farmacêuticas para pacientes com diabetes.

2.2. OBJETIVO

O estudo teve por objetivo avaliar a qualidade da apresentação textual e a metodológica de revisões sistemáticas e meta-análises sobre intervenções farmacêuticas para pacientes ambulatoriais com diabetes.

2.3. MATERIAL E MÉTODOS

2.3.1. Estratégia de busca

Uma busca abrangente da literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e LILACS para revisão sistemática e meta-análise publicadas de janeiro de 1990 a junho de 2013. A estratégia de busca padronizada incluiu o uso de termos MeSH ou palavras texto referentes a intervenção farmacêutica (pharmaceutical care, pharmaceutical services, community pharmacy services, medication therapy management, pharmacists); ao diabetes (diabetes mellitus; diabetes mellitus, type 2; diabetes mellitus, type 1; hemoglobin A, glycosylated; glycaemia; glycemi*; blood glucose); e a revisões sistemáticas (meta-analysis;

systematic review; systematic literature review; review). A estratégia completa de busca para a base de dados PubMed pode ser vista no Apêndice 2.8.1. Somado a isso, a literatura cinza (ex. literatura não publicada comercialmente) foi pesquisada utilizando-se a base de dados “Directory of Open Access Journals” (DOAJ), como foi realizada busca manual por referências em todas as revisões para as quais textos completos foram obtidos. Critérios de inclusão e métodos de análise da revisão foram pré-especificados e documentados no protocolo do estudo.

2.3.2. Seleção dos estudos

Para serem incluídos nesta revisão sistemática, os artigos deveriam: 1) ser identificados como revisão sistemática ou meta-análise (revisões narrativas, revisões sem estratégia de busca transparente, opiniões de especialistas e editoriais foram excluídos); 2) ser publicados em inglês, português ou espanhol; 3) conduzidos em farmácia comunitária, hospital ou ambulatório; 4) referentes a estudos que avaliaram o efeito das intervenções farmacêuticas nos serviços clínicos farmacêuticos, definidos como as atividades nas quais o farmacêutico realiza um processo de tomada de decisão clínica com o objetivo de melhorar os resultados em saúde dos pacientes; 5) focados nos resultados econômicos, clínicos ou humanísticos e/ou na adesão ao tratamento; e 6) para adultos com diabetes tipo 1 ou 2. Estudos incluindo pacientes com várias doenças crônicas ou que não distinguem a intervenção farmacêutica dos demais profissionais de saúde foram excluídos.

2.3.3 Métodos de revisão

Dois pesquisadores independentes (P.M.A. e G.C.B) avaliaram o título e o resumo de todas as citações para identificar possíveis estudos relevantes. Os artigos na íntegra foram obtidos e revisados para determinar se eles atendiam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos. Quaisquer desacordos entre os autores foram resolvidos por consenso mediante discussão.

2.3.4. Extração dos dados

A extração dos dados das revisões incluídas nesta análise foi conduzida independentemente por dois investigadores (P.M.A e G.C.B), utilizando-se uma planilha pré-formatada no Microsoft Excel. Para cada revisão, os investigadores coletaram as seguintes informações: revista de publicação, ano de publicação, país dos autores, estratégia de busca, bases de dados pesquisadas, locais do estudo, participantes, número e tipos de estudos revisados, intervenções do farmacêutico, desfechos avaliados, método de análise dos dados, interpretação e conclusões principais.

2.3.5. Avaliação da qualidade

A qualidade da apresentação textual das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada de acordo com as recomendações PRISMA. Tais recomendações incluem uma lista de verificação de 27 itens referentes a cada seção do manuscrito, com instruções específicas para o título, resumo, métodos, resultados, discussão e apoio financeiro. Cada item foi julgado com “sim” (apenas aqueles que contemplaram em sua totalidade e de forma clara o item), “não” (quando o avaliador considerou a descrição do item incompleta, inexistente ou duvidosa) e “não se aplica” (ex., os itens 14, 16 e 23 aplicam-se apenas a meta-análises). A pontuação total foi obtida pela atribuição da pontuação 1 para cada resposta “sim” e da pontuação 0 para as demais respostas, variando de escore mínimo 0 (nenhum item contemplado) a 27 (todos os itens contemplados).

A qualidade metodológica foi avaliada usando o instrumento AMSTAR, o qual é composto por 11 critérios. Cada item foi julgado como “sim”, “não”, “não é possível responder”, ou “não aplicável” (ex., item 9 aplicável apenas à meta-análises). A pontuação total do AMSTAR foi calculada somando um ponto para cada "sim" e nenhum ponto para todas as demais respostas. Desta forma, foi obtido um escore entre 0-11, com valores maiores refletindo melhor qualidade metodológica. Os estudos avaliados foram estratificados conforme proposto por Mikton e Butchart (2009): pontuação entre 0-4 indica baixa qualidade, entre 5-8 indica qualidade moderada e 9-11 indica alta qualidade.

Os checklists PRISMA e AMSTAR foram preenchidos por dois autores independentes (P.M.A e G.C.B), e a concordância entre eles (respostas “sim” comparadas à qualquer outra resposta) foi determinada pelo coeficiente Kappa de Cohen. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso entre os investigadores. No entanto, se a pontuação Kappa foi menor do que 0,40, a não concordância foi resolvida por meio de discussão com um terceiro revisor (C.J.C).

2.4. RESULTADOS

2.4.1. Resultados da busca

A busca bibliográfica rastreou 101 registros de potencial interesse, 84 dos quais foram excluídos por serem duplicatas; ou por não serem revisões de intervenções farmacêuticas para pacientes com diabetes; ou por não serem revisões sistemáticas. Os 17 artigos restantes foram obtidos para uma revisão de texto completo, dos quais 7 artigos atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos excluídos e as razões para a sua exclusão estão listados no Apêndice 2.8.2. A concordância interobservador foi alta para o processo de triagem (valor κ = título mais resumo: 0,702 [IC 95%: 0,548 – 0,856]; artigo de texto completo: 0,881 [IC 95%: 0,409 – 1,0]). Um fluxograma com a seleção das revisões pode ser visto na Figura 2.1.

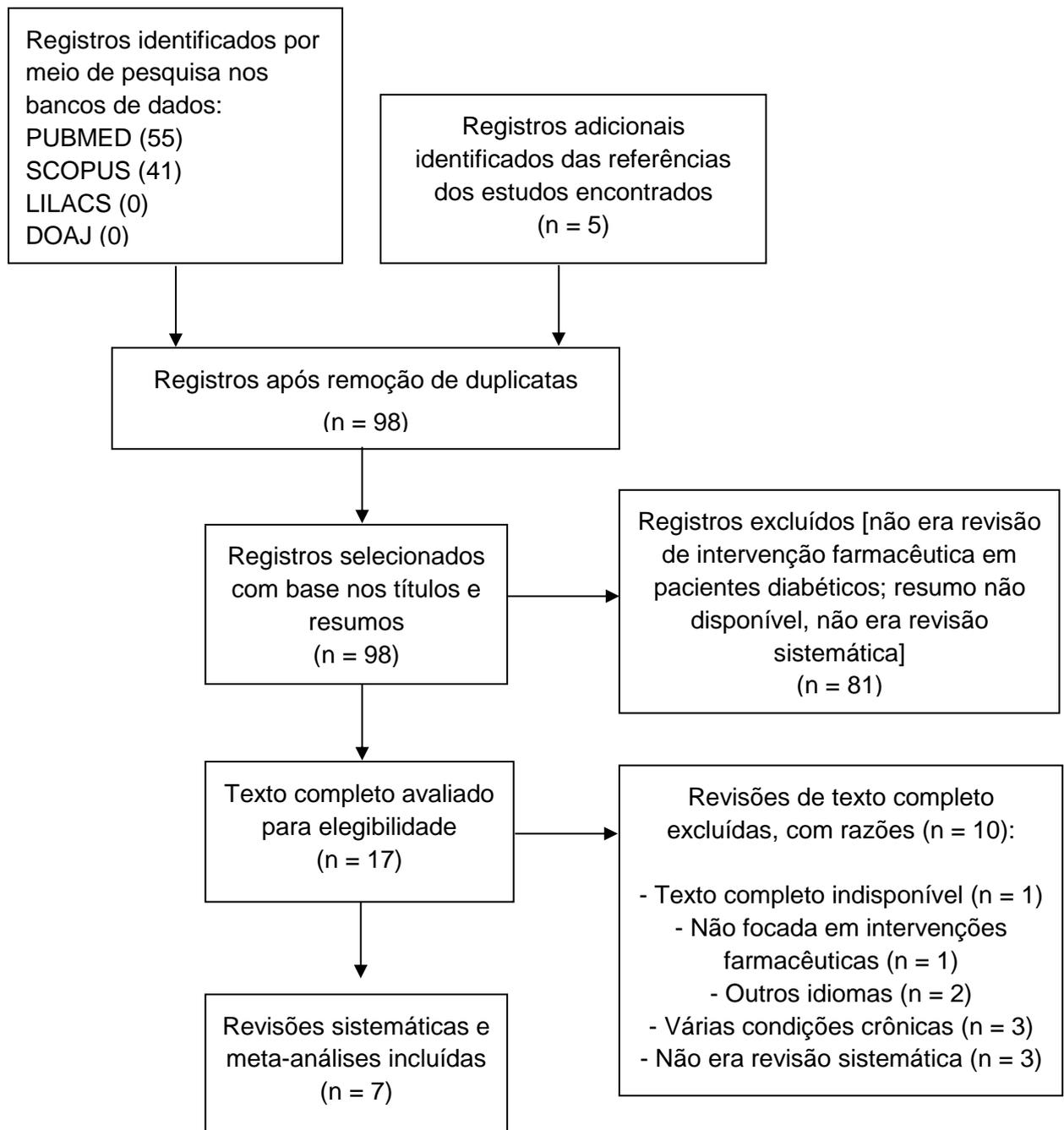


Figura 2.1. Fluxograma de seleção das revisões.

2.4.2. Características das revisões incluídas

As características das revisões avaliadas estão descritas na Tabela 2.1. Todas as revisões foram publicadas em inglês, entre 2005 e 2012. Os estudos foram publicados, sobretudo, por autores da América do Norte (3 e 2 revisões sistemáticas do Canadá e dos Estados Unidos, respectivamente). A população alvo foi composta comumente por pacientes com diabetes tipo 1 ou 2, e incluiu a combinação de estudos primários conduzidos em ambulatórios, farmácias comunitárias e hospitais.

Em todas as revisões os autores realizaram buscas nas bases de dados Cochrane Library e MEDLINE; sendo “pharmaceutical care”, “pharmacists” e “pharmaceutical services” as palavras chave mais empregadas. A maioria dos estudos incluídos nas revisões foi de ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte, e o tamanho de amostra variou de 5 a 36 estudos de intervenção. Em relação às intervenções farmacêuticas, é importante verificar que nenhuma revisão definiu de forma clara os tipos de intervenção na seção de métodos. Assim, diferentes tipos de serviços clínicos farmacêuticos foram investigados, incluindo desde orientação do paciente até serviços mais complexos, como o gerenciamento da terapia medicamentosa.

As sete revisões avaliaram vários resultados econômicos (despesas com serviços de saúde), clínicos (hemoglobina glicada, glicemia de jejum, pressão arterial, níveis lipídicos, IMC) e humanísticos (qualidade de vida); e medidas de processo (conhecimento sobre a doença, adesão ao tratamento). A maioria das revisões forneceu dados quantitativos em forma de tabela como estratégia para resumir os resultados dos estudos primários; e somente três destas revisões realizaram uma meta-análise.

Tabela 2.1. Descrição do local do estudo, população, desenho do estudo, nº. de estudos revisados, intervenções farmacêuticas, desfechos avaliados, e pontuações do AMSTAR e PRISMA para revisões sistemáticas e meta-análises.

Autor, ano	Local do estudo	População	Desenho do estudo	Estudos revisados	Intervenções farmacêuticas	Desfechos avaliados	Meta-análise	Pontuação AMSTAR/ PRISMA
Blenkinsopp et al., 2005	Farmácia comunitária	Diabetes tipo 2	QE, BA, ECR	7	Revisão da farmacoterapia; monitoramento, testes e exames; educação do paciente e encaminhamento para outros profissionais de saúde	Adesão ao tratamento; glicemia de jejum; HbA1c; conhecimento sobre a doença	Não	4 / 10
Lindenmeyer et al., 2006	Atenção primária, locais na comunidade e ambiente	Diabetes tipo 2	ECR, EC quase randomizado, BA, CO	5	Lembretes e embalagens para medicamentos; educação do paciente; ajuste da	Adesão ao tratamento	Não	6 / 12

	hospitalar				farmacoterapia; gestão da doença			
Machado et al., 2007	Ambiente ambulatorial, hospitalar, institucional ou da comunidade	Diabetes tipo 1 ou 2	ECR, EC, CO	36 / 16*	Educação sobre diabetes; gestão da farmacoterapia; encaminhamento a outros profissionais de cuidados em saúde; gestão da doença; estratégias de adesão ao tratamento	HbA1c; glicemia de jejum; perfil lipídico; PA; QV; adesão ao tratamento; conhecimento sobre a doença	Sim	9 / 20
Wubben et al., 2008	Ambiente não hospitalar	Pacientes de 18 anos ou mais de idade com diabetes tipo 1 ou 2	ECR, EC, CO	21	Educação do paciente sobre estilo de vida e / ou autocuidado do diabetes; gestão da farmacoterapia; revisão da	HbA1c; PA; perfil lipídico	Não	6 / 16

					farmacoterapia; suporte à adesão ao tratamento; encaminhamento para o prestador de cuidados primários			
Collins et al., 2011	Ambulatório; farmácia comunitária e hospital	Diabetes tipo 1 ou 2	ECR	14	Educação sobre diabetes; orientação sobre medicamentos; estratégias de melhoria da adesão; prevenção de interações medicamentosas e ajuste da farmacoterapia	HbA1c; glicemia de jejum	Sim	7 / 19
Omran et al., 2012	Ambiente não hospitalar	Adultos com diabetes	ECR, CO	8	Estratégias educacionais; estratégias	Adesão ao tratamento; HbA1c; PA;	Não	6 / 18

		tipo 2			comportamentais e direcionadas ao provedor para melhorar a adesão ao tratamento	glicemia de jejum; perfil lipídico; QV; gastos em saúde		
Santschi et al., 2012	Ambulatório, farmácia comunitária e hospital	Adultos com diabetes tipo 1 ou 2	ECR	15	Gestão da farmacoterapia; intervenções educativas; feedback para os médicos; avaliação de fatores de risco cardiovascular; lembrete ao paciente	PA; perfil lipídico; IMC	Sim	10 / 27

* Número de estudos incluídos na meta-análise.

Abreviaturas: QE – estudo quase experimental; ECR – ensaio clínico randomizado; BA – estudo antes e depois; OB – estudo observacional; CO – estudo de coorte; EC – ensaio clínico controlado; HbA1c – hemoglobina glicada; PA – pressão arterial; QV – qualidade de vida; CT – colesterol total; IMC – índice de massa corpórea.

Duas meta-análises avaliaram o efeito das intervenções farmacêuticas nas alterações do nível de hemoglobina glicada (HbA1c). Machado et al. (2007) mostraram redução significativa na média (DP) da HbA1c de 0,62% (0,29%) ($p = 0,03$), comparado ao grupo controle. Similarmente, Collins e colaboradores (2011) indicaram redução média nos níveis de HbA1c de 0,76% (IC 95%: -1,06 a -0,47), em relação ao controle. Outra meta-análise demonstrou que a atenção farmacêutica contribui para maiores reduções na pressão arterial, colesterol total, colesterol LDL e IMC, comparado ao cuidado usual. Apenas a alteração no nível de colesterol HDL não foi estatisticamente significativa (SANTSCHI et al., 2012).

2.4.3. Resultados da avaliação da qualidade

As pontuações gerais da avaliação de apresentação textual e qualidade metodológica das revisões são apresentadas na Tabela 2.1. A média (DP) para pontuação PRISMA foi 17,4 (5,6) de um total de 27, e para o AMSTAR foi 6,9 (2,0) de um total de 11. Dentre as 7 revisões, 1 foi categorizada como de baixa qualidade (pontuação AMSTAR 0–4) (BLENKINSOPP et al., 2005); 4 como de qualidade moderada (pontuação AMSTAR (5–8) (LINDENMEYER et al., 2006; WUBBEN et al., 2008; COLLINS et al., 2011; OMRAN et al., 2012); e 2 exibiram alta qualidade (pontuação AMSTAR 9–11) (MACHADO et al., 2007; SANTSCHI et al., 2012).

Os resultados da avaliação da apresentação textual estão dispostos na Figura 2.2. Os itens menos reportados foram o protocolo e registro da revisão; e a formulação da questão de pesquisa usando-se os componentes do PICOS (participants, interventions, comparators, outcomes, and study design). Somado a isto, o título identificando o artigo como revisão sistemática, meta-análise ou ambos; a descrição da estratégia de busca completa para ao menos uma base de dados; e a seleção do estudo na seção de resultados foram considerados adequados em algumas revisões. A seção de discussão foi a melhor avaliada, com todos os itens do PRISMA sendo reportados adequadamente nos estudos.

Outros itens sobre critérios de elegibilidade, fontes de informação e processo de seleção dos estudos também foram bem relatados.

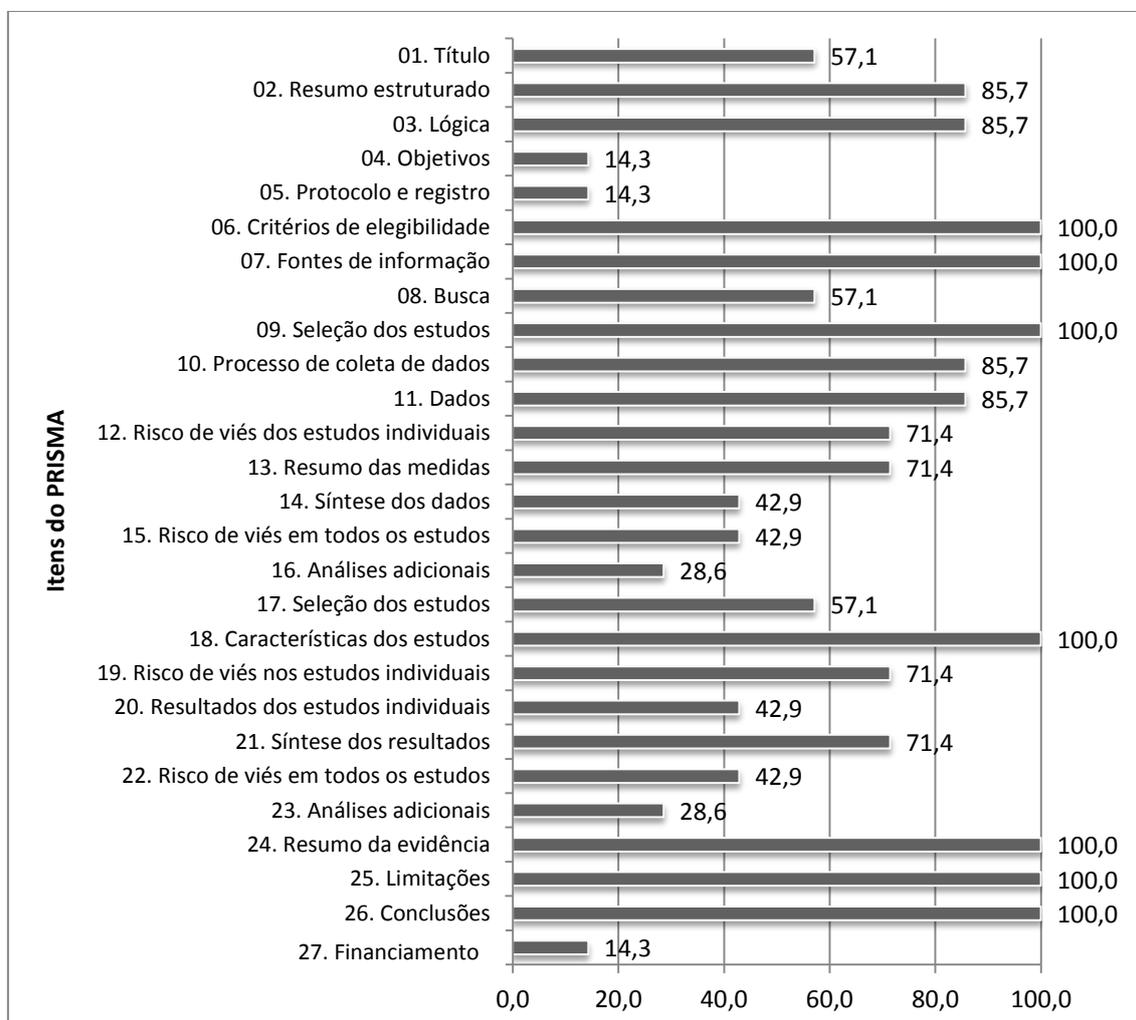


Figura 2.2. Porcentagem de revisões que relataram de forma apropriada cada item do PRISMA.

Em relação ao instrumento AMSTAR, todas as revisões reportaram três itens: um projeto “a priori”, que contempla questão de pesquisa clara e critérios de inclusão definidos; abrangente busca da literatura, o que inclui pelo menos duas bases de dados eletrônicas, termos da estratégia de busca, e pesquisa suplementar; e as características dos estudos incluídos. Mais da metade das revisões conduziram em duplicata a seleção dos estudos e extração de dados;

realizaram a avaliação da qualidade dos estudos primários e usaram de forma apropriada estes achados na formulação das conclusões. Em contrapartida, apenas 1 revisão apontou claramente o conflito de interesse, indicando fontes de apoio e seus papéis, e nenhuma delas forneceu uma lista de ambos estudos incluídos e excluídos (Figura 2.3).

As três revisões que realizaram meta-análise apresentaram pontuações PRISMA (19–27) e AMSTAR (7–10) mais elevadas. Dois dos estudos de meta-análise realizaram a avaliação de qualidade dos estudos primários, enquanto que todos eles descreveram e usaram métodos apropriados para combinar os estudos e discutiram a probabilidade de viés da publicação. O modelo de efeito aleatório sempre foi utilizado devido a um nível moderado ou substancial de heterogeneidade em algumas das variáveis analisadas; e um potencial viés da publicação foi identificado em uma meta-análise.

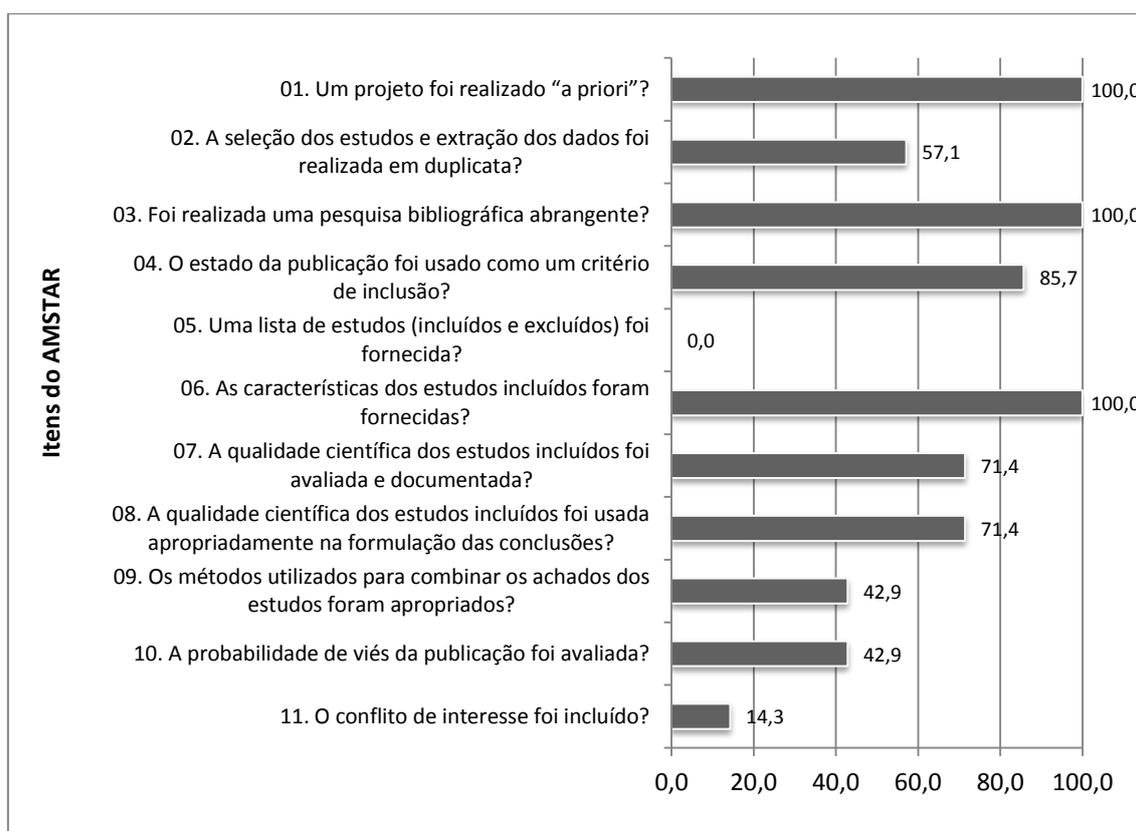


Figura 2.3. Porcentagem de revisões que relataram de forma apropriada cada item do AMSTAR.

2.4.4. Discrepâncias

A concordância geral entre os dois extratores dos dados foi substancial (κ : 0,778; IC 95%: 0,56 - 0,996) para os resultados do AMSTAR e mais elevado (κ : 0,859; IC 95%: 0,717 - 1,0) para os resultados do PRISMA. As pontuações totais e as pontuações dos itens individuais foram discordantes por apenas 1 ou 2 pontos e a intervenção de um terceiro pesquisador não foi necessária. As questões 2 e 8 do AMSTAR e 10,13 e 21 do PRISMA apresentaram as maiores discordâncias entre os revisores.

2.5. DISCUSSÃO

Desde a concepção da atenção farmacêutica por Hepler e Strand, houve um aumento no número de publicações sobre intervenções farmacêuticas em pacientes com doenças crônicas, incluindo diabetes. Não é surpreendente que também se note uma crescente tendência em publicar revisões, o que reflete maior consciência quanto à necessidade de disseminar achados com melhor qualidade de evidência, bem como consolidar a prática profissional orientada ao paciente. Contudo, nós verificamos que a maioria das revisões sistemáticas e meta-análises mostrou insuficiente completude da apresentação textual e foi caracterizada por qualidade metodológica moderada por meio da aplicação das ferramentas PRISMA e AMSTAR, respectivamente.

Neste estudo, apenas uma revisão indicou a existência de um protocolo documentado, mas não foi declarado se os autores registraram suas revisões ou receberam um número de registro. Stewart et al. (2012) acreditam que um registro aberto das revisões sistemáticas é uma evolução importante que irá desempenhar um papel na promoção da transparência do processo de revisão e dos resultados, e pode ajudar a evitar a possibilidade de decisões *post hoc* enviesadas nos métodos de revisão, como o relato de desfecho seletivo. Por esta razão, na literatura tem-se defendido a prática do registro prospectivo das revisões sistemáticas em bases de dados internacionais, como por exemplo, na PROSPERO (CRD, 2009).

Embora todos os autores tenham pesquisado em ao menos duas bases de dados eletrônicas, apenas poucas revisões indicaram a estratégia de busca completa usada na base de dados principal. Não relatar as buscas detalhadas reduz a transparência, o que dificulta a replicação e avaliação dos leitores em relação à compreensibilidade e completude da busca (LIBERATI et al., 2009). Quando se comparou, por exemplo, revisões em que foram utilizados palavras-chave e período de busca similar houve discrepâncias na inclusão de estudos. Também, foi observada a ausência de uma lista dos estudos excluídos, embora quatro revisões tenham apresentado fluxogramas mapeando tanto os estudos incluídos como excluídos e as razões para exclusões. Dado que nem sempre é possível incluir a estratégia de busca completa e a lista de estudos excluídos no texto dos artigos, seria importante que as revistas buscassem outros meios de torná-los acessíveis aos leitores, como por meio de um apêndice ou link eletrônico para arquivo (LIBERATI et al., 2009).

Usando-se o *ckecklist* PRISMA foi possível detectar que em todas as revisões foram descritos os critérios de elegibilidade. Porém, a ferramenta não possibilitou o julgamento da qualidade da informação produzida. Em relação às características dos estudos, em nenhuma das revisões os componentes das intervenções farmacêuticas foram predefinidos, o que resultou no agrupamento de intervenções com diferentes níveis de complexidade. Segundo Correr et al. (2013), intervenções complexas são definidas por vários componentes que, isolados ou em combinação, geram o poder da intervenção. Estudos sem os componentes de intervenção bem definidos podem ser uma causa importante de heterogeneidade em revisões sistemáticas. Assim, estes autores propõem que predefinir e sintetizar os dados por componente pode ser uma alternativa viável para superar este viés e aperfeiçoar a acurácia dos achados.

A fim de garantir evidência de alta qualidade em revisões sistemáticas, a imparcialidade deve ser garantida. Contudo, nem todas as revisões realizaram a seleção dos estudos e extração dos dados em duplicata; isto é preocupante uma vez que pode gerar mais erros de omissão de estudos relevantes e o risco de erros durante a transcrição de dados dos estudos individuais (BUSCEMI et al., 2006). Somado ao desenho metodológico, o conflito de interesse também

deveria ser claramente reconhecido no texto do artigo, sem deixar espaço para dedução ou pesquisa adicional; entretanto, este aspecto foi notado em apenas uma revisão. De acordo com Shea et al. (2009), fontes de financiamento estão associadas a vieses em revisões sistemáticas e, portanto, este aspecto precisa ser avaliado.

Em apenas três revisões os autores conduziram síntese quantitativa dos dados na forma de meta-análise. Isto corrobora com a *overview* de Melchior et al. (2012), que destacou a necessidade de os ensaios clínicos, randomizados e não randomizados, serem melhor desenhados. As principais razões para o não agrupamento dos dados dos estudos foram a diversidade de intervenções do farmacêutico, tamanho de amostra pequeno e adoção de diferentes métodos para reportar os resultados. Ainda, o preenchimento de itens não exclusivos para meta-análises nos checklists pareceu ser melhor nas revisões em que os autores conduziram uma meta-análise. Considerando isto, pode-se especular que a possibilidade de realizar uma meta-análise pode refletir um protocolo de pesquisa mais completo (FLEMING et al., 2013).

Em todas as meta-análises foram investigadas, exclusivamente, o efeito das intervenções farmacêuticas sobre os resultados clínicos em pacientes com diabetes. Desta forma, resultados econômicos (ex., dados de custo-efetividade) e humanísticos (ex., qualidade de vida relacionada à saúde) deveriam ser mais explorados futuramente. Para que isto seja possível, os estudos necessitam ampliar o foco para além dos resultados clínicos, a fim de que as meta-análises alcancem o poder apropriado. Outros aspectos cruciais também devem ser examinados em meta-análises, de modo a permitir que os leitores avaliem assertivamente potenciais vieses, como baixa qualidade dos estudos incluídos, heterogeneidade entre estudos primários e a presença de viés de publicação (NOORDZIJ et al., 2009).

No presente estudo, uma das meta-análises não realizou a avaliação de qualidade dos estudos incluídos e não forneceu qualquer justificativa para isso. Particularmente, a falha na avaliação dos estudos pode ser enganosa, pois a inclusão de estudos de baixa qualidade pode sobrestimar as estimativas de efeito e aumentar a heterogeneidade entre os estudos (SAVOVIĆ et al., 2012).

Da mesma forma, não reportar a avaliação de viés de publicação é uma grande ameaça para a validade da pesquisa, a qual pode distorcer a totalidade da evidência disponível. Apesar de todas as meta-análises terem incluído uma combinação de ferramenta gráfica (ex., gráfico de funil) com testes estatísticos (ex., teste de regressão de Egger), a aplicação destes testes na presença de heterogeneidade é claramente frágil e pode levar à detecção de falso-positivos para viés de publicação (IOANNIDIS et al., 2007).

Heterogeneidade estatística significativa foi reportada em duas meta-análises; assim, o modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para superar este problema e otimizar a precisão dos resultados. Ainda, análises de subgrupos e de sensibilidade foram realizadas para estimar a contribuição relativa de cada estudo para a heterogeneidade global; contudo, não foi possível explicar as diferenças entre os estudos. Meta-análises com alta heterogeneidade, embora apresentem robustez em análises de sensibilidade, adicionam pouco valor para demonstrar o efeito real de uma intervenção e representam um menor nível de evidência (HIGGINS; GREEN, 2011). Assim, poderia ser interessante encontrar maneiras de identificar fontes de heterogeneidade nos estudos de meta-análise e os componentes que representam uma maior contribuição para os resultados obtidos e sua inter-relação (CORRER et al., 2013).

Em média, apenas dois terços dos itens da qualidade de apresentação textual e qualidade metodológica foram cumpridos nas publicações, o que pode ter comprometido a confiabilidade de seus resultados e, conseqüentemente, a credibilidade das conclusões obtidas. O uso de instrumentos aceitos como PRISMA e AMSTAR poderia ser incentivado para orientar os pesquisadores na elaboração e apresentação dos estudos e, portanto, dar mais robustez às suas conclusões. Embora algumas revistas já incluam ferramentas de qualidade nas instruções aos autores, o limite de espaço disponível ainda é muitas vezes um desafio para a comunicação adequada dos artigos.

Acreditamos que ao apontar as deficiências nas revisões já publicadas, esta *overview* lança alguma luz sobre a literatura de intervenção farmacêutica para pacientes com diabetes. Nossa análise revelou haver espaço para futuras melhorias (ex, meta-análises de maior qualidade para HbA1c) e indicou tópicos

inexplorados (ex., identificação dos componentes mais potentes da intervenção farmacêutica, possíveis fontes de heterogeneidade e resultados humanísticos). Ainda, nós esperamos que esse estudo possa direcionar as pesquisas futuras no intuito de melhorar a qualidade metodológica e da apresentação textual em revisões sistemáticas e meta-análises sobre intervenções farmacêuticas para pacientes com diabetes.

2.5.1. Oportunidades para pesquisas futuras

Pesquisas futuras deveriam identificar o título do artigo como revisão sistemática, meta-análise, ou ambos; formular a questão da pesquisa por meio do acrônimo PICOS, com atenção especial para o S - “study design”; fornecer o protocolo do estudo e o número de registro; fornecer uma explicação mais completa sobre os critérios de elegibilidade, enfatizando o tipo de intervenção farmacêutica a ser examinado; apresentar a estratégia de busca completa para ao menos uma base de dados; listar os estudos excluídos; e realizar a seleção dos estudos e extração dos dados em duplicata com um processo de consenso para resolver as discordâncias.

Também seria interessante combinar os dados dos estudos primários com componentes de intervenção similares (ex., tempo de intervenção, o que é avaliado, material de suporte fornecido pelo farmacêutico) e, assim, prover uma oportunidade de reduzir a heterogeneidade clínica e identificar os componentes mais poderosos da intervenção investigada; continuar a realizar a avaliação da heterogeneidade estatística, considerando úteis as medidas de significância estatística como a quantidade de heterogeneidade; explorar mais as fontes de heterogeneidade nas meta-análises por meio de meta-regressão; conduzir os testes de viés de publicação por meio de uma combinação de inspeção visual e testes estatísticos; e declarar claramente os conflitos de interesse, indicando as fontes de suporte e suas contribuições para os estudos.

Estudos futuros de intervenção farmacêutica para pacientes diabéticos deveriam ampliar o foco para além das medidas de resultado clínico, de modo que as meta-análises possam alcançar poder adequado para avaliar medidas

dos resultados econômicos e humanísticos. Ainda, seria necessário especificar um tamanho de efeito pretendido ou cálculo de poder e reportar os desvios padrão dos tamanhos de efeito. Estes tópicos foram descritos como barreiras nas revisões analisadas e objetivam permitir a condução de síntese quantitativa dos dados na forma de meta-análise.

2.5.2. Forças e limitações

Os pontos fortes da nossa *overview* incluem a aplicação de checklists validados e aceitos para a avaliação da qualidade da apresentação textual e a metodológica em revisões de intervenções farmacêuticas para pacientes com diabetes. Ainda, nós utilizamos uma estratégia de pesquisa sensível elaborada pela “National Library of Medicine” para triagem de revisões sistemáticas. Dois autores executaram de forma independente a seleção de estudos, extração dos dados e avaliação da qualidade, sendo observadas altas pontuações Kappa, o que reflete boa concordância entre eles.

Este estudo também apresenta limitações importantes. Os instrumentos AMSTAR e PRISMA contém alguns itens que se aplicam apenas a estudos de meta-análise e, assim, para as revisões sistemáticas foi atribuída pontuação 0 nestes itens. Outra limitação em potencial é que estas ferramentas podem não conter elementos especificamente relacionados à intervenção farmacêutica em pacientes com diabetes. Ainda, o estudo incluiu revisões que foram publicadas antes da disponibilização das ferramentas PRISMA e AMSTAR.

2.6. CONCLUSÃO

A qualidade da apresentação textual e a metodológica estavam abaixo do ideal entre as revisões sistemáticas e meta-análises sobre intervenções do farmacêutico em pacientes diabéticos. Os problemas mais frequentes incluíram a falta de registro do protocolo de estudo, a ausência de uma lista dos estudos excluídos e a falta de clareza quanto à declaração de conflitos de interesses.

Acreditamos que a recomendação de se usar ferramentas tais como PRISMA e AMSTAR na pré-publicação poderia ser uma fonte importante para minimizar o risco de vieses e garantir maior transparência e reprodutibilidade na literatura farmacêutica. Melhorias futuras são necessárias para prover estudos de maior qualidade, em conjunto com melhor suporte para o cuidado de pacientes com diabetes.

2.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA - American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. v. 35, suppl. 1:S11-63, 2012.

BERENGUER, B.; LA CASA, C.; DE LA MATTA, M.J.; MARTÍN-CALERO, M.J. Pharmaceutical care: past, present and future. *Curr Pharm Des*. v. 10, p. 3931-3946, 2004.

BLENKINSOPP, A.; HASSEY, A. Effectiveness and acceptability of community pharmacy based interventions in type 2 diabetes: a critical review of intervention design, pharmacist and patient perspectives. *Int J Pharm Pract*. v. 13, p. 231-240, 2005.

BOND, C. The need for pharmacy practice research. *Int J Pharm Pract*. v. 14, p. 1-2, 2006.

BOTTORFF, M. Role of the pharmacist. *Pharmacotherapy*. v. 26, 227S-232S, 2006.

BUSCEMI N, HARTLING L, VANDERMEER B, TJOSVOLD L, KLASSEN TP. Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:697-703.

COLLINS, C.; LIMONE, B.L.; SCHOLLE, J.M.; COLEMAN, C.I. Effect of pharmacist intervention on glycemic control in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. v. 92, p. 145-152, 2011.

COOK, D.; MULROW, C.; HAYNES, R. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. v. 126, p. 376-380, 1997.

- CORRER, C.J.; MELCHIORI, A.C.; de SOUZA, T.T.; ROTTA, I.; SALGADO, T.M.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. A tool to characterize the components of pharmacist interventions in clinical pharmacy services: the DEPICT project. *Ann Pharmacother.* v. 47, p. 946-952, 2013.
- CRD - Centre for Reviews and Dissemination. *Research projects.* York: 45 University of York, 2009. Available: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>. Accessed 16 Sep 2013.
- FARRIS, K.B.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; BENRIMOJ, S.I. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research from around the world. *Ann Pharmacother.* v. 39, p. 1539-1541, 2005.
- FLEMING, P.S.; SEEHRA, J.; POLYCHRONOPOULOU, A.; FEDOROWICZ, Z.; PANDIS, N. Cochrane and non-Cochrane systematic reviews in leading orthodontic journals: a quality paradigm? *Eur J Orthod.* v. 35, p. 244-248, 2013.
- HEPLER, C.; STRAND, L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* v. 47, p. 533-543, 1990.
- HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011.
- IOANNIDIS JP, TRIKALINOS TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ.* v. 176, p. 1091-1096, 2007.
- LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GØTZSCHE, P.C.; IOANNIDIS, J.P.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P.J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* v. 339, b2700, 2009.
- LINDENMEYER, A.; HEARNshaw, H.; VERMEIRE, E.; VAN ROYEN, P.; WENS, J.; BIOT, Y. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. *J Clin Pharm Ther.* v. 31, p. 409-419, 2006.

- MACHADO, M.; BAJCAR, J.; GUZZO, G.C.; EINARSON, T.R. Sensitivity of Patient Outcomes to Pharmacist Interventions. Part I: Systematic Review and Meta-Analysis in Diabetes Management. *Ann Pharmacother.* v. 41, p. 1569-1582, 2007.
- MELCHIORS, A.C.; CORRER, C.J.; VENSON, R.; PONTAROLO, R. An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions. *Int J Clin Pharm.* v. 34, p. 32-42, 2012.
- MIKTON, C.; BUTCHART, A. Child maltreatment prevention: a systematic review of reviews. *Bull World Health Organ.* v. 87, p. 353-361, 2009.
- NOORDZIJ, M.; HOOFT, L.; DEKKER, F.W.; ZOCCALI, C.; JAGER, K.J. Systematic reviews and meta-analyses: when they are useful and when to be careful. *Kidney Int.* v. 76, p. 1130-1136, 2009.
- OMRAN, D.; GUIRGUIS, L.M.; SIMPSON, S.H. Systematic Review of Pharmacist Interventions to Improve Adherence to Oral Antidiabetic Medications in People with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* v. 36, p. 292-299, 2012.
- RENDERS, C.M.; VALK, G.D.; GRIFFIN, S.J.; WAGNER, E.H.; EIJK VAN, J.T.; ASSENDELFT, W.J. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care.* v. 24, p. 1821-1833, 2001.
- SANTSCHI, V.; CHIOLERO, A.; PARADIS, G.; COLOSIMO, A.L.; BURNAND, B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* v. 35, p. 2706-277, 2012.
- SAVOVIĆ, J.; JONES, H.E.; ALTMAN, D.G.; HARRIS, R.J.; JÜNI, P.; PILDAL, J.; ALS-NIELSEN, B.; BALK, E.M.; GLUUD, C.; GLUUD, L.L.; IOANNIDIS, J.P.; SCHULZ, K.F.; BEYNON, R.; WELTON, N.J.; WOOD, L.; MOHER, D.; DEEKS, J.J.; STERNE, J.A. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* v. 157, p. 429-438, 2012.

- SHEA, B.J.; GRIMSHAW, J.M.; WELLS, G.A.; BOERS, M.; ANDERSSON, N.; HAMEL, C.; PORTER, A.C.; TUGWELL, P.; MOHER, D.; BOUTER, L.M. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* v. 7, 10, 2007.
- STEWART, L.; MOHER, D.; SHEKELLE, P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst Rev.* v. 1, 7, 2012.
- SHEA, B.J.; HAMEL, C.; WELLS, G.A.; BOUTER, L.M.; KRISTJANSSON, E.; GRIMSHAW, J.; HENRY, D.A.; BOERS, M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* v. 62, p. 1013-1020, 2009.
- WORSWICK, J.; WAYNE, S.C.; BENNETT, R.; FIANDER, M.; MAYHEW, A.; WEIR, M.C.; SULLIVAN, K.J.; GRIMSHAW, J.M. Improving quality of care for persons with diabetes: an overview of systematic reviews - what does the evidence tell us? *Syst Rev.* v. 2, 26, 2013.
- WUBBEN, D.R.; VIVIAN, E.M. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy.* v. 28, p. 421-436, 2008.

2.8. APÊNDICES

2.8.1. Estratégia de busca para a base de dados PubMed

((“pharmaceutical care”[tw]) OR (“medication therapy management”[tw]) OR (“pharmaceutical services”[tw]) OR pharmacist*[tiab] OR pharmacists[MeSH Terms] OR (“community pharmacy services”[tw])) AND ((“diabetes mellitus”[tw] OR “diabetes mellitus, type 2”[tw] OR “diabetes mellitus, type 1”[tw]) OR (“blood glucose”[tw]) OR glycaemia[tiab] OR glycemi*[tiab] OR (“Hemoglobin A, glycosylated”[tw])) AND ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook))) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])

2.8.2. Lista de revisões excluídas.

Razão para exclusão	Autor , ano	Título	Referência
Texto completo indisponível	Renders et al., 2001	Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings.	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> v. 1, CD001481, 2001.
Não focada em intervenções farmacêuticas	Shojania et al., 2006	Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis.	<i>JAMA.</i> v. 296, p. 427-440, 2006.
Outros idiomas	Kos et al., 2012	Systematic review of studies evaluating benefits of clinical pharmacy and pharmaceutical care services	<i>Farmaceutski Vestnik.</i> v. 63, p. 225-231, 2012.
	Hansel et al., 2002	Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary health care and outpatient community settings	<i>Ugeskr Laeger.</i> v. 164, p. 607-609, 2002.
Várias condições crônicas	Evans et al., 2011	Diabetes and cardiovascular disease interventions by community pharmacists: a systematic review.	<i>Ann Pharmacother.</i> v. 45, p. 615-628, 2011.

	Santschi et al., 2011	Impact of Pharmacist Care in the Management of Cardiovascular Disease Risk Factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.	<i>Arch Intern Med.</i> v. 171, p. 1441-1453, 2011.
	Van Wijk et al., 2005	Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: A systematic review	<i>Ann Pharmacother.</i> v. 39, p. 319-328, 2005.
Não era revisão sistemática	Armor et al., 2010	A review of pharmacist contributions to diabetes care in the United States.	<i>J Pharm Pract.</i> v. 23, p. 250-264, 2010.
	Doggrell, S.A., 2010	Does intervention by an allied health professional discussing adherence to medicines improve this adherence in type 2 diabetes?	<i>Diabet. Med.</i> v. 27, p. 1341-1349, 2010.
	Health Quality Ontario	Community-based care for the management of type 2 diabetes: an evidence-based analysis.	<i>Ont Health Technol Assess Ser.</i> v. 9, p.1-40, 2009.

2.8.3. The PRISMA Statement (Moer et al., 2009)

Avaliação da qualidade da apresentação textual das revisões sistemáticas e meta-análises

Avaliador: _____ Data: ____/____/____
 Estudo nº: _____ Autor, ano: _____

Seção/Tópico	#	Descrição do item	Julgamento *
TITULO			
Título	1	Identifica o estudo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresenta resumo estruturado que inclua, quando aplicável: contextualização, objetivo, fonte/base de dados, critérios de elegibilidade do estudo, participantes, intervenções, avaliação dos estudos e síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões e implicações dos principais achados, número do registro da revisão sistemática.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
INTRODUÇÃO			
Lógica	3	Descreve a lógica da revisão no contexto do que já é conhecido.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Objetivos	4	Declara explicitamente as questões formuladas com referência aos participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (PICOS).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
METODOS			
Projeto e registro	5	Indica se existe um protocolo de revisão e onde poderia ser encontrado (ex: endereço da Web) e, se disponível, fornece o número do registro.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Crítérios de elegibilidade	6	Especifica as características do estudo (ex: PICOS, tempo de seguimento) e relata as características utilizadas para elegibilidade e lógica do seu uso (i.e. anos considerados, língua, status da publicação).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Fontes de informação	7	Descreve todas as fontes de informação na busca (i.e. bases de dados consultadas,	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

		contato com autores dos estudos) e a última data de busca.	<input type="checkbox"/> Não aplicável
Busca	8	Apresenta a estratégia eletrônica de busca completa para pelo menos uma base de dados, incluindo qualquer limite utilizado, de forma a ser reproduzível.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Seleção dos estudos	9	Indica o processo de seleção dos estudos (i.e., rastreio, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e/ou metanálise).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Processo de coleta dos dados	10	Descreve o método de extração dos dados dos artigos (i.e. formulários, independentemente, em duplicata) e qualquer forma para obtenção e confirmação de dados dos investigadores.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Dados	11	Lista e define todas as variáveis para os dados utilizados e todos os pressupostos e simplificações realizados (e.g. PICOS, fontes de financiamento).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Risco de viés dos estudos individuais	12	Descreve os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo especificação se o viés ocorre no estudo ou no desfecho) e como essa informação foi utilizada para a síntese dos dados.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Resumo das medidas	13	Indica a forma de resumir as medidas (e.g., razão de risco, diferença de médias).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Síntese dos dados	14	Descreve os métodos para manipulação e combinação dos resultados dos estudos, incluindo medidas de consistência (e.g., I ²) para cada metanálise.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Risco de viés em todos os estudos	15	Especifica qualquer avaliação de risco de viés que pode afetar a evidência acumulada (e.g., viés de publicação, descrição seletiva dos estudos).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Análise Adicional	16	Descreve os métodos para análise adicional (e.g. sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão) e, se realizados, indica onde foram pré-especificados.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	17	Fornecer o número de estudos rastreados, avaliados como elegíveis e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada estágio, idealmente com um diagrama de fluxo.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Característica dos estudos	18	Para cada estudo, apresenta as características para cada dado extraído (e.g., tamanho do estudo, PICOS, período de seguimento) e fornece citações.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável

Risco de viés nos estudos	19	Apresenta os dados de risco de viés de cada estudo e, quando disponível, qualquer avaliação no desfecho (veja item 12).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Resultado dos estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou prejuízos (malefícios?)) apresentar, para cada estudo: (a) resumo dos dados para cada grupo de intervenção (b) efeito estimado e intervalos de confiança, idealmente com um gráfico do tipo forest plot.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Síntese dos resultados	21	Apresenta o resultado de cada metanálise feita, incluindo os intervalos de confiança e medidas de consistência.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Risco de viés nos estudos	22	Apresenta os resultados de qualquer avaliação de risco de viés nos estudos (veja item 15).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Análise adicional	23	Fornecer os resultados das análises adicionais, se feitas (i.e., sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão [veja item 16]).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
DISCUSSÃO			
Resumo da evidência	24	Resume os principais achados, incluindo a força de evidência de cada desfecho principal; considera sua relevância para os grupos chave (i.e., usuários, seguros de saúde e políticos).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Limitações	25	Discute as limitações em nível do estudo e dos desfechos (i.e., risco de viés) e no nível da revisão (i.e., recuperação incompleta das pesquisas identificadas, relato de viés).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreve as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros auxílios (i.e., dados suplementares); papel dos financiadores para a revisão sistemática.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não aplicável

* Sim (descreveu apropriadamente) = 1; Não (descrição incompleta, inexistente ou duvidosa) = 0; Não aplicável = 0.

2.8.4. The AMSTAR tool (Shea et al., 2007; Melchiors, 2012)

Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e meta-análises

Avaliador: _____ Data: ____/____/____

Estudo nº: _____ Autor, ano: _____

Descrição do item	Julgamento *
<p>1. Um projeto foi realizado “a priori”?</p> <p>A pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes de conduzir a revisão.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>2. A seleção dos estudos e extração dos dados foi realizada em duplicata?</p> <p>Deve haver ao menos dois extratores de dados independentes e um processo de consenso para que os desacordos sejam avaliados.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>3. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O artigo deve incluir os anos e as bases de dados usadas (ex.: Central, EMBASE, e MEDLINE). Palavras-chave e/ou termos MESH devem ser descritos, e sempre que possível, a estratégia de busca deve ser documentada. Todas as pesquisas deverão ser complementadas por consulta ao conteúdo atual, revisões, livros-texto, registros especializados, ou especialistas na área específica do estudo, e por revisão das referências nos artigos encontrados.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>4. O estado da publicação (ex.: literatura não indexada) foi usado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem indicar que eles buscaram por documentos, independente do seu tipo de publicação. Os autores devem indicar quando excluíram ou não quaisquer documentos (da revisão sistemática), baseado nos seu estado de publicação, idioma, etc.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>5. Uma lista de estudos (incluídos e excluídos) foi fornecida?</p> <p>Uma lista, tabela ou figura de estudos incluídos e excluídos deve ser fornecida.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável

<p>6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas?</p> <p>De uma forma agregada, como uma tabela, os dados a partir dos estudos originais devem ser fornecidos quanto aos participantes, intervenções, e resultados (outcomes). Os intervalos das características em todos os estudos analisados (ex.: idade, raça, gênero, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, severidade, ou outras doenças) devem ser relatados.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>“A priori” métodos de avaliação devem ser fornecidos (ex.: para estudos de efetividade se os autores escolheram incluir somente estudos randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, ou ocultação da alocação como critérios de inclusão); para outros tipos de estudos, itens alternativos podem ser relevantes.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente na formulação das conclusões?</p> <p>Os resultados do rigor metodológico e qualidade científica devem ser considerados nas análises e nas conclusões da revisão, e explicitamente indicados na formulação das recomendações.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>9. Os métodos utilizados para combinar os achados dos estudos foram apropriados?</p> <p>Para o conjunto de resultados, um teste deve ser feito para garantir que os estudos foram combináveis, para avaliar a sua homogeneidade (ex.: teste do qui quadrado para homogeneidade, I²). Caso exista heterogeneidade, o modelo do efeito randômico deve ser usado e /ou a adequação clínica da combinação deve ser levada em consideração (ex.: é sensato combinar?).</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>10. A probabilidade de viés da publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés da publicação deve incluir uma combinação de ajuda gráfica (ex.: gráfico do funil, outros testes disponíveis) e/ ou testes estatísticos (ex.: teste de regressão de Egger).</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>11. O conflito de interesse foi incluído?</p> <p>Potenciais fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas tanto da revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não pode dizer <input type="checkbox"/> Não aplicável

* Sim (descreveu apropriadamente) = 1; Não (descrição inexistente ou incompleta) = 0; Não pode dizer (descrição duvidosa) = 0; Não aplicável = 0.

CAPÍTULO 3

Revisão sistemática sobre intervenções farmacêuticas para pacientes com diabetes tipo 2

RESUMO

Objetivo: Descrever os componentes das intervenções e potenciais fontes de heterogeneidade entre ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) que avaliaram o impacto de serviços clínicos farmacêuticos na redução dos níveis de HbA1c em diabéticos tipo 2. **Fontes dos dados:** Pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de duas estratégias: *overview* de revisões sistemáticas no PubMed (2000-2010) usando termos MeSH ou palavras texto relacionadas a revisão sistemática e ao farmacêutico; revisão sistemática no PubMed, Scopus e Scielo (até agosto de 2013) usando termos MeSH ou palavras texto sobre ECRs e farmacêutico. A partir deste banco de dados foram selecionados os ECRs que focavam em pacientes diabéticos tipo 2. **Seleção dos estudos e extração dos dados:** A presente revisão incluiu ECRs em inglês, português ou espanhol, que avaliaram o efeito das intervenções farmacêuticas na redução dos níveis de HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2. Dois pesquisadores realizaram, de forma independente, a seleção estudo, a extração de dados e a avaliação de risco de viés, com consenso para resolver possíveis divergências. **Síntese dos dados:** O banco de dados obtido continha 492 ECRs, e destes 24 satisfizeram os critérios de inclusão. Os estudos foram realizados, sobretudo, na América do Norte (12), em ambulatório (17), por meio de contato individual face a face (12). A duração da intervenção foi em geral inferior a 12 meses (14). Todos os ECRs realizaram intervenção educativa e a maioria (20) avaliou o processo de uso dos medicamentos. Em sete dos estudos o farmacêutico tinha autonomia para modificar a farmacoterapia prescrita. Além do controle glicêmico, a maioria dos estudos avaliou a pressão arterial (16) e colesterol LDL (14). A amostra exibiu risco de viés incerto ou alto na maior parte dos itens avaliados, o que resultou em baixa qualidade metodológica (13). **Conclusão:** Elevada heterogeneidade clínica e metodológica foi verificada entre os estudos primários. Assim, futuras pesquisas são necessárias para investigar o quanto estas diferenças podem refletir em heterogeneidade estatística e elucidar quais os componentes das intervenções farmacêuticas são mais efetivos no cuidado dos pacientes com diabetes.

3.1. INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 2 é uma doença crônica complexa, que representa um importante problema de saúde pública, tendo em vista o aumento dramático na sua prevalência ao redor mundo, em conjunto com a carga social e econômica das suas complicações em longo prazo (WHO, 2011). Em razão da natureza multifacetada do gerenciamento relacionado ao diabetes, várias necessidades e exigências são requeridas do paciente e do prestador de cuidados em saúde (SHRIVASTAVA et al., 2013). Atualmente, há uma substancial lacuna entre o cuidado ideal e real e, assim, os resultados em saúde dos pacientes diabéticos tipo 2 são muitas vezes inadequados (ELISSEN et al., 2013).

Perante estes desafios emergentes, diferentes modelos de intervenção têm sido desenvolvidos, considerando as singularidades da organização dos sistemas de saúde e ambientes de prática, a fim de melhorar a efetividade do processo de cuidado crônico para pacientes com diabetes (HONKASALO et al., 2014; LEACH et al., 2013). Recente meta-análise apontou que as alterações na estrutura da equipe de cuidados em saúde (ex., com a inclusão do profissional farmacêutico) consistem na estratégia mais efetiva para o controle glicêmico, em especial nos ensaios clínicos que envolveram doentes com valores basais médios de hemoglobina glicada (HbA1c) superiores a 8,0% (TRICCO et al., 2012).

Os farmacêuticos têm expandido seus serviços para além da distribuição dos medicamentos, e muitas vezes participam diretamente do cuidado e gestão da terapia medicamentosa destes pacientes, por meio da prestação de serviços clínicos (CAMPBELL, 2002) Entretanto, a natureza complexa das intervenções farmacêuticas, envolvendo vários componentes que interagem entre si, torna a interpretabilidade e a utilidade da evidência de pesquisa disponível uma tarefa difícil (CORRER et al., 2013). Ensaios clínicos diferem uns dos outros por uma série de fatores, que podem estar relacionados à característica da intervenção, população do estudo, desfechos avaliados, ou outras questões metodológicas (SQUIRES et al., 2013).

As meta-análises publicadas na literatura sobre o efeito das intervenções farmacêuticas no controle glicêmico de pacientes com diabetes fornecem uma estimativa de efeito com base em substancial heterogeneidade estatística e/ou sem possíveis explicações para as diferenças entre os estudos (MACHADO et al. 2007; COLLINS et al., 2011). Como discutido por Pigott e Shepperd (2013), avaliar a efetividade de uma intervenção complexa vai além de perguntar se ela funciona. Ao invés disso, torna-se necessário investigar como, por que, em que circunstâncias, ou em que condições uma intervenção é mais ou menos efetiva que outra.

Estudos com grande heterogeneidade, embora apresentem robustez em análises de sensibilidade, adicionam pouco valor para demonstrar o real efeito de uma intervenção e denotam uma menor qualidade de evidência (HIGGINS; GREEN, 2011). Somado a isso, em recente *overview* nós revelamos que existe espaço para melhorias na qualidade de revisões publicadas sobre intervenções farmacêuticas no manejo do diabetes, bem como a heterogeneidade estatística ainda é um tema pouco explorado (AGUIAR et al., 2014). Portanto, a tentativa de investigar potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos primários pode ser um importante passo para o planejamento das análises em futuros estudos que avaliem os componentes da intervenção.

3.2. OBJETIVO

Esta revisão sistemática teve como objetivo descrever os componentes das intervenções farmacêuticas e potenciais fontes de heterogeneidade entre ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) que avaliaram o impacto de serviços clínicos farmacêuticos na redução dos níveis de HbA1c em pacientes diabéticos tipo 2.

3.3. MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado na base de dados PROSPERO 2014 (número de registo: CRD42014007457). O presente estudo foi conduzido e relatado conforme os seguintes instrumentos: AMSTAR (SHEA et al., 2007) e a ampliação do PRISMA para intervenções complexas, chamado PRISMA-E 2012 (WELCH et al., 2012).

3.3.1. Estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada em duas etapas: a) uma *overview* de revisões sistemáticas e meta-análises foi realizada no PubMed, entre o ano de 2000 e 2010, usando termos MeSH ou palavras texto referentes a revisão sistemática e ao farmacêutico. Após a análise de cada revisão, os ECRs foram extraídos; b) uma revisão sistemática foi realizada no PubMed, Scopus e Scielo (até agosto de 2013) usando os termos MeSH ou palavras texto relacionadas a ensaios clínicos randomizados e ao farmacêutico. Somado a isso, a literatura cinza foi pesquisada utilizando-se a base de dados “Directory of Open Access Journals” (DOAJ) e foi realizada busca manual por referências nos artigos para as quais textos completos foram obtidos. A partir deste banco de dados (projeto DEPICT) foram selecionados os ECRs que focavam em pacientes adultos com diabetes tipo 2. A estratégia de busca totalmente executada para o banco de dados PubMed pode ser encontrada no Apêndice 3.8.1.

3.3.2. Seleção dos estudos

Para ser incluído no processo de extração de dados, o artigo deveria: 1) ser um ECR; 2) publicado em inglês, português, ou espanhol; 3) ser conduzido em farmácias comunitárias ou ambulatórios; 4) avaliar o efeito das intervenções farmacêuticas em serviços clínicos farmacêuticos, definido como as atividades em que o farmacêutico realiza um processo de tomada de decisão clínica que visa melhorar os resultados de saúde dos pacientes; 5) sobre as mudanças nos

níveis de HbA1c de pacientes ambulatoriais adultos com diabetes mellitus tipo 2. Estudos incluindo pacientes com diversas doenças crônicas, diabetes tipo 1 e diabetes gestacional ou aqueles sem definição do tipo de diabetes estudado foram excluídos desta análise. Além disso, para os estudos que publicaram os mesmos resultados de alteração nos níveis de HbA1c em mais de um artigo, foi considerada apenas a primeira publicação.

3.3.3. Métodos de revisão

Dois autores (P.M.A e G.C.B) avaliaram de forma independente o título e o resumo de todos os artigos presentes no banco de dados do projeto DEPICT para identificar estudos potencialmente relevantes. A seguir, o texto completo dos artigos foi revisado para determinar se eles preencheram os critérios de inclusão pré-especificados. Qualquer divergência foi resolvida por consenso, por meio de discussão entre os revisores.

3.3.4. Extração dos dados

A extração de dados foi realizada independentemente por dois revisores (P.M.A e G.C.B) usando uma planilha pré-formatada em Microsoft Excel. Para cada ECR, os avaliadores coletaram as seguintes informações: país e ano de publicação; tamanho da amostra, gênero e idade dos participantes; duração do diabetes; descrição dos grupos intervenção e controle; resultados mensurados; e principais conclusões.

Os componentes-chave das intervenções farmacêuticas foram descritos com base na ferramenta DEPICT (CORRER et al., 2013) e mostrados por meio de tabela sistematicamente estruturada: 1) contato com o paciente; 2) local do estudo; 3) fontes de dados clínicos onde o farmacêutico obtém informação para avaliar o paciente; 4) ação realizada para resolver os problemas identificados; 5) autonomia para alterar os medicamentos prescritos; 6) materiais de suporte fornecidos pelo farmacêutico; 7) frequência e duração da intervenção. Segundo

Petticrew et al. (2013), este método pode ajudar o revisor e o leitor a identificar as semelhanças e diferenças entre as intervenções estudadas e, assim, facilitar a pré-especificar variáveis exploratórias.

3.3.5. Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ECRs foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011). Trata-se de um julgamento para a geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento dos participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfechos, dados de desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés. Cada item foi classificado como baixo, incerto, ou alto risco de viés, e o estudo foi classificado como “baixa qualidade” se apenas 2 dos 7 itens apresentaram baixo risco. Dois revisores (P.M.A e G.C.B) realizaram essa avaliação de forma independente e as divergências foram resolvidas por discussão e obtenção de consenso entre os revisores.

3.4. RESULTADOS

3.4.1. Resultados da busca

O banco de dados do projeto DEPICT continha um total de 492 ECRs de interesse potencial, dos quais 354 foram excluídos porque o diabetes tipo 2 não era a principal condição de interesse. Os 38 restantes foram recuperados para revisão de texto completo e, destes, 24 preencheram os critérios de inclusão. Os estudos excluídos e as razões para as exclusões estão discriminados no Apêndice 3.8.2. A concordância interobservador foi alta para o processo de seleção (valor κ = título mais resumo: 0,912 [IC 95%: 0,824-1,0]; artigo de texto completo: 0,839 [IC 95%: 0,522-1,0]). Um fluxograma com todas as fases da seleção dos estudos é mostrado na Figura 3.1.

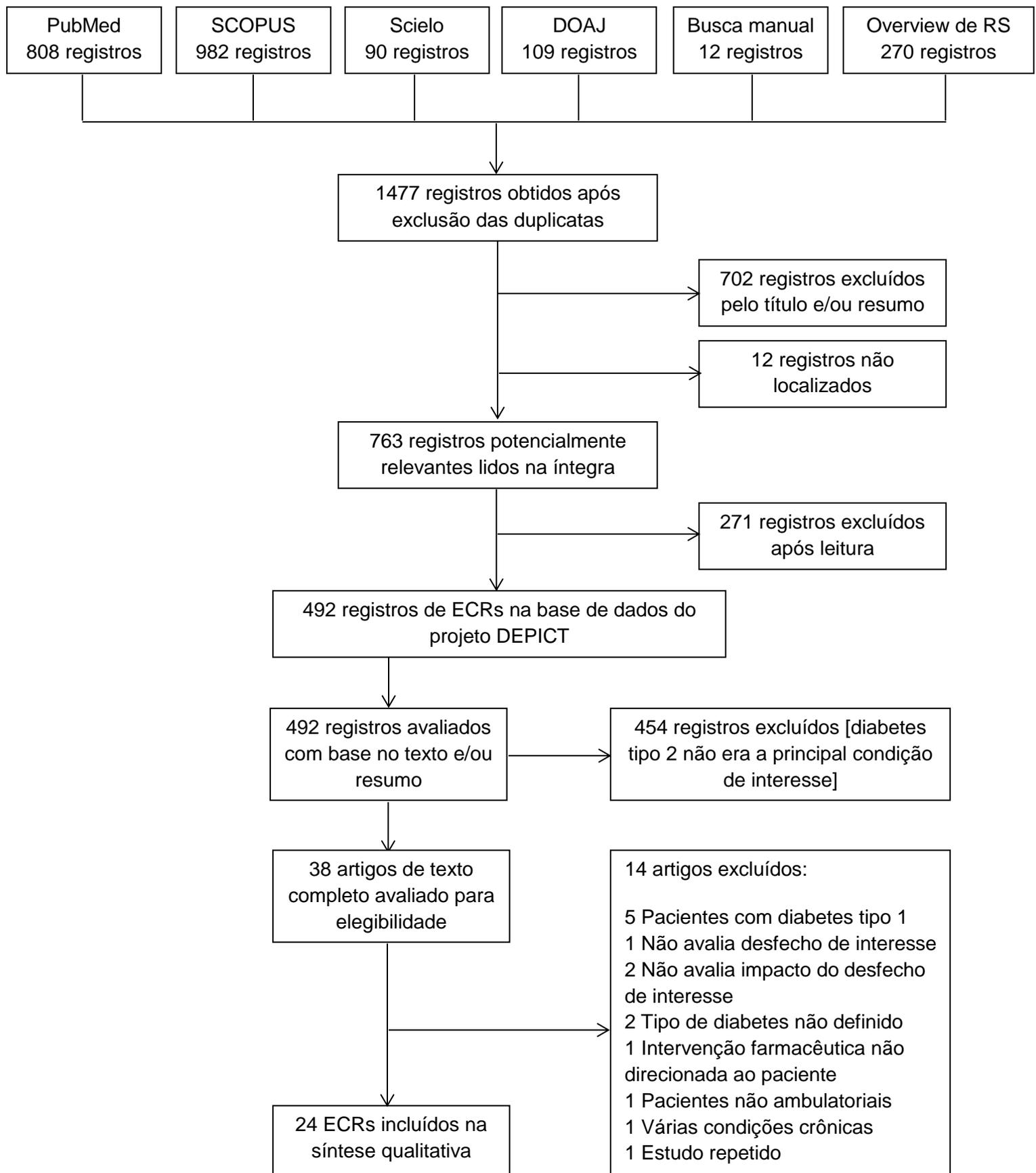


Figura 3.1. Fluxograma de seleção dos estudos.

3.4.2. Características dos estudos primários

As características dos 24 ECRs incluídos nesta síntese narrativa estão expostas na Tabela 3.1. O tamanho da amostra apresentou grande amplitude, mínimo de 39 e máximo de 360, e houve predomínio de estudos com amostras superiores a 100 pacientes (58,3%). Quanto às características da população, a maioria dos estudos apresentou idade média maior que 60 anos (15/23; 65,2%) e era composta, principalmente, pelo gênero masculino (12/23; 52,2%). Pouco mais da metade dos estudos (13/24) reportou a duração do diabetes e, destes, 84,6% exibiram amostras com diagnóstico da doença há menos de 10 anos. Cerca de dois terços dos ECRs apresentam níveis basais de HbA1c inferiores a 9%.

Os ensaios clínicos foram conduzidos, sobretudo, na América do Norte (12, sendo 11 nos EUA). Os demais foram realizados na Ásia (4), Europa (4), Oceania (3) e América do Sul (1). A avaliação dos componentes da intervenção farmacêutica revelou que a maioria dos estudos foi desenvolvida em ambiente ambulatorial (70,8%), notadamente de cuidados primários, por meio de contato individual (79,2%) e face a face apenas (66,7%). A duração das intervenções farmacêuticas variou de 1 a 13 meses, com média de 8,4 meses, e, em metade dos estudos, o farmacêutico estabeleceu um contato regular com o paciente de ao menos uma vez por mês.

Além da entrevista ao paciente (100%), diferentes fontes de informação estavam à disposição do farmacêutico, como os exames laboratoriais (95,8%) e dados de avaliação física (58,3%). Embora a maioria dos estudos tenha sido realizada em ambulatórios, nem todos relataram o acesso ao prontuário clínico do paciente. Apenas quatro dos estudos não avaliaram o processo de uso dos medicamentos e, dentre aqueles que o fizeram, a maior parte utilizou diferentes nomenclaturas para indicar o serviço prestado, sendo a Atenção Farmacêutica o mais frequente (8/20; 40,0%). Ainda, a maioria não descreveu de forma clara como foi realizado o processo de revisão da farmacoterapia (55,0%) e quando o termo “problemas relacionados com os medicamentos” foi usado não houve uma explicação ou referência a sua classificação (6/8; 75,0%).

Os farmacêuticos realizaram medidas multifacetadas para resolver os problemas identificados, incluindo: educação do paciente (sobre diabetes, estilo de vida ou automonitoramento glicêmico) (100%); orientação da farmacoterapia (70,8%); referência a outro profissional de saúde (ex., dentista) (16,7%); envio de sugestão ou recomendação ao médico sobre alterações na farmacoterapia (45,8%); ajuste na terapia com base em protocolos previamente desenvolvidos em colaboração com a equipe de cuidados em saúde (29,2%); fornecimento de relatórios com resultados de monitoração para o médico ou o paciente (29,2%); e atualização da lista de medicamentos do paciente (8,3%). Para apoiar suas ações, o farmacêutico forneceu ao paciente algum material educativo (50,0%) e diário de autogerenciamento da doença (25,0%).

Em geral, o grupo controle recebeu cuidados habituais, embora alguns também tenham recebido acesso a programas educacionais ou um monitor de glicemia. Os cuidados usuais foram definidos de forma diferente entre os ECRs analisados; normalmente receberam cuidados de seu médico de clínica geral e, por vezes, de outros profissionais da saúde (por exemplo, enfermeiros). Além dos valores de HbA1c, os desfechos clínicos principalmente medidos foram a pressão arterial (66,7%), colesterol LDL (58,3%) e glicemia de jejum (41,7%); a qualidade de vida foi avaliada como o principal resultado humanístico (33,3%); enquanto que as atividades de autocuidado do diabetes foram medidas com mais frequência como um indicador de processo (25,0%).

3.4.3. Risco de viés

Os ECRs mostraram uma qualidade metodológica variável com base na avaliação do risco de viés pela ferramenta da Cochrane (Figura 3.2.) A geração da sequência de alocação foi adequadamente relatada em 58,3% dos estudos (14/24), sendo que a tabela de números aleatórios e a lista aleatória gerada por computador foram os métodos mais comumente usados. A maioria dos estudos (20/24) não descreveu ou não descreveu em detalhes suficientes a ocultação de alocação para permitir um julgamento claro. Nenhum dos ECRs incluídos cegou participantes e profissionais para a intervenção farmacêutica, e somente

dois deles informou que avaliação dos resultados foi realizada por avaliador cego para atribuição tratamento.

Quase metade dos estudos (11/24) não ofereceu informação suficiente para permitir julgamento ou apresentou alguns dados incompletos para HbA1c (ex., razões para perdas não foram descritas; número de pacientes incluídos na análise não ficou claro; razão para a perda de dados pode estar relacionada ao desfecho estudado com desequilíbrio entre os grupos). Apenas um dos estudos indicou a existência de um protocolo e todos os resultados pré-especificados foram relatados; ainda, a maioria dos ECRs não forneceu informação suficiente para permitir julgamento. Onze ensaios clínicos (45,8%) não estavam livres de outro viés (ex., desequilíbrio basal em relação às características da população ou níveis de HbA1c). Treze estudos apresentaram baixo risco em apenas 2 dos 7 domínios do instrumento, e, portanto, foram classificados como tendo baixa qualidade.

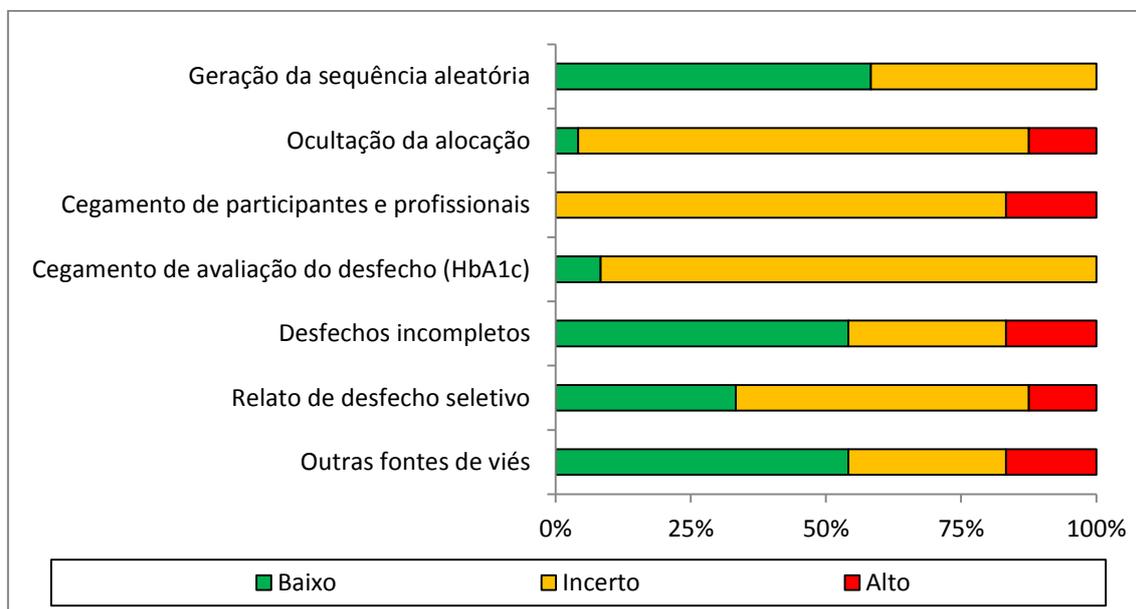


Figura 3.2. Gráfico de risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item de qualidade metodológica apresentada como percentual em todos os estudos incluídos.

Tabela 3.1 Descrição de cada ECR incluído: autor; país; população; componentes-chave da intervenção farmacêutica; descrição do grupo controle e desfechos avaliados.

Autor, ano; país	População*: idade média; % homens; duração DM; HbA1c basal (%)	Componentes-chave da intervenção farmacêutica**	Descrição do grupo controle	Desfechos avaliados
Jaber et al., 1996; EUA	n = 39 /17; 22 Idade média: 59 (±12); 65 (±12) % homens: 29,4%; 31,8% Duração DM: 6,8 (±4,8); 6,2 (±4,8) HbA1c: 11,5 (±2,9); 12,2 (±3,5)	1. Contato individual face a face. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, dados de automonitoramento, dados de avaliação física, exames laboratoriais. 4. Revisão e ajuste da farmacoterapia antidiabética; educação sobre o DM e suas complicações; orientação sobre o uso de medicamentos e instruções sobre dieta, exercício e automonitorização. 5. Autonomia para alterar a farmacoterapia****. 6. Instruções escritas; e diário de automonitorização da glicemia. 7. Semanalmente, até alcançar o controle glicêmico. A seguir, a cada 2-4 semanas / 4 meses.	Recebeu cuidado padrão do médico de cuidados primários (geralmente a cada 3-4 meses)	HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil lipídico; creatinina, microalbuminúria; QV

Guirguis et al., 2001; Canadá	<p>n = 49 / 26; 23 Idade média: 57,1 ($\pm 12,4$); 61,9 ($\pm 9,4$) % homens: 50%; 57% Duração DM: 7,4 ($\pm 7,3$); 6,3 ($\pm 5,8$) HbA1c: 7,9; 7,9</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contato individual face a face. 2. Farmácia comunitária. 3. Entrevista, dados de automonitoramento, dados de avaliação física e exames laboratoriais. 4. Educação sobre o DM e complicações, orientação sobre o uso de medicamentos; instruções sobre dieta, exercício, automonitorização; revisão da farmacoterapia com o envio de sugestões de alteração para o médico. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Não fornece material de suporte. 7. Duas visitas no primeiro mês, depois, cerca de uma vez por mês / 6 meses. 	<p>Recebeu cuidado usual provido por farmácias comunitárias (pode variar da dispensação até a orientação e gerenciamento da doença)</p>	<p>HbA1c; atitudes frente ao diabetes; atividades de autocuidado e estilo de vida relacionados ao diabetes; satisfação; QV</p>
Sarkadi et al., 2004; Suécia	<p>n = 71 / 33; 38 Idade média: 66,4 ($\pm 7,9$); 66,5 ($\pm 10,7$) % homens: NR; NR Duração DM: 5,9 ($\pm 5,8$); 2,6 ($\pm 2,2$) HbA1c: 6,4; 6,5</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contato em grupo face a face. 2. Farmácia comunitária. 3. Entrevista, dados de automonitoramento e exames laboratoriais. 4. Educação sobre o DM e suas complicações, dieta, exercício e automonitorização. 5. Não se aplica. 6. Vídeo sobre como conviver com o DM; jogos; folheto 	NR	HbA1c

		sobre aspectos relacionados ao autogerenciamento do DM e diário de automonitorização da glicemia.		
		7. Mensal / 12 meses		
Choe et al., 2005; EUA	n = 80 / 41, 39 Idade média: 52,2 (±11,2); 51,0 (±9,0) % homens: 48,8%; 46,1% Duração DM: NR HbA1c: 10,1 (±1,8); 10,2 (±1,7)	1. Contato individual face a face, com suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, prontuário e exames laboratoriais. 4. Orientação sobre autocuidado, automonitorização e medicamentos; revisão e ajuste da farmacoterapia; e envio do status atualizado do DM para o médico. 5. Autonomia para alterar a farmacoterapia****. 6. Não fornece material de suporte. 7. Em conjunto com visita de rotina ao médico e contato telefônico mensal / 12 meses.	Visitas regulares com os médicos de cuidados primários	HbA1c***
Clifford et al., 2005; Austrália	n =180 / 92, 88 Idade média: 70,5 (±7,1); 70,3 (±8,3) % homens: 47,8%; 56,8% Duração DM:10,0	1. Contato individual face a face, com suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório. 3. Entrevista, dados de automonitoramento, dados de avaliação física, exames laboratoriais. 4. Orientação sobre dieta, exercício, adesão terapêutica	Cuidado padrão que inclui a revisão da pressão arterial, testes bioquímicos e	HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil lipídico; IMC; relação albumina/

	[IQR 7,6–14,0]; 8,0 [IQR 6,6–12,0] HbA1c: 7.5 [IQR 6,9–8,1], 7.1 [IQR 6,3–7,8]	e automonitoramento; revisão da farmacoterapia com o envio de sugestão de alteração para o médico; relatório de dados de monitoramento para o médico e o paciente e atualização da lista de medicamentos. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Panfletos educativos; e lista de medicamentos. 7. Linha de base, aos 6 e 12 meses e contato telefônico a cada 6 semanas / 12 meses.	reforço sobre o estilo de vida, aos 6 e 12 meses.	creatinina
Odegard et al., 2005; EUA	n = 77 / 43; 34 Idade média: 51,6 (±11,6); 51,9 (±10,4) % homens: 52%; 62% Duração DM: 6,9 (±5,3); 8,3 (±7,5) HbA1c: 10,2 (±0,8); 10,6 (±1,4)	1. Contato individual face a face, com suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, prontuário, dados de automonitoramento, dados de avaliação física e exames laboratoriais. 4. Educação sobre o DM com base nas necessidades individuais; referência ao médico oftalmologista; revisão da farmacoterapia com o envio de recomendações para o médico. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Panfletos educativos; e lista de medicamentos. 7. Consulta presencial na linha de base e aos 6 meses.	Recebeu cuidado usual do prestador de cuidados primários	HbA1c; apropriação da farmacoterapia; adesão ao tratamento

		Contato telefônico semanal ou mensal, a depender da necessidade / 6 meses.		
Rothman et al., 2005; EUA	n = 217 / 112; 105 Idade média: 54 (±13); 57 (±11) % homens: 43,8%; 43,8% Duração DM: 8 (±9); 9 (±9) HbA1c: 11 (±2); 11 (±3)	1. Contato individual face a face, com suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista e exames laboratoriais. 4. Orientação e educação sobre o DM e medicamentos; e revisão e ajuste da farmacoterapia. 5. Autonomia para alterar a farmacoterapia****. 6. Não fornece material de suporte. 7. A cada 2-4 semanas ou mais frequentemente, caso necessário / 12 meses.	Recebeu cuidado usual do prestador de cuidados primários	HbA1c***; PA; peso; colesterol total; eventos adversos; conhecimento da doença; satisfação; uso de serviços clínicos
Suppapitiporn et al., 2005; Tailândia	n = 360 / 180; 180 Idade média: 61,4 (±10,6); 59,9 (±11,5) % homens: 32,9%; 35,6% Duração DM: NR HbA1c: 8,2 (±1,4);	1. Contato individual face a face. 2. Ambulatório de cuidados secundários. 3. Entrevista, prontuário e exames laboratoriais. 4. Educação e orientação sobre o DM e medicamentos para todos os quatro grupos. 5. Não se aplica. 6. Um grupo recebeu folheto informativo sobre o DM, outro recebeu caixa para pílulas e outro recebeu ambos	NR	HbA1c***; glicemia de jejum

	8,0 ($\pm 1,5$)	os materiais. 7. Linha de base, 3 e 6 meses / 6 meses.		
Fornos et al., 2006; Espanha	n = 112 / 56; 56 Idade média: 62,4 ($\pm 10,5$); 64,9 ($\pm 10,9$) % homens: 42,9%; 42,9% Duração DM: NR HbA1c: 8,4 ($\pm 1,8$); 7,8 ($\pm 1,7$)	1. Contato individual face a face. 2. Farmácia comunitária. 3. Entrevista, exames laboratoriais, dados de avaliação física. 4. Educação sobre DM, estilo de vida e medicamentos; e revisão da farmacoterapia com o envio de sugestões de alteração para o médico. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Informação escrita sobre o uso dos medicamentos, reações adversas e possíveis interações. 7. Mensal / 13 meses.	Recebeu cuidado usual	HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil lipídico; relação albumina/ creatinina; conhecimento sobre a doença
Scott et al., 2006; EUA	n = 149 / 76; 73 Idade média: NR % homens: 42,1%; 35,6% Duração DM: NR HbA1c: 8,8; 8,7	1. Contato individual e em grupo face a face, e suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, dados de automonitoramento, dados de avaliação física e exames laboratoriais. 4. Educação sobre o DM, adesão, automonitoramento e estilo de vida; referência para outros profissionais de	Recebeu cuidado usual (avaliação da glicemia e educação em saúde) e foi acompanhado	HbA1c***; PA; peso; IMC; colesterol LDL; colesterol HDL ; QV

<p>Krass et al., 2007; Austrália</p>	<p>n = 289 / 149; 140 Idade média: 62 (±11) % homens: 51% Duração DM: 8,6; 10,4 HbA1c: 8,9 (±1,4); 8,3 (±1,3)</p>	<p>saúde (cuidado com os dentes ou olhos); e revisão da farmacoterapia com o envio de recomendações para o médico.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Monitor de glicemia e tiras de teste. 7. A cada 15 dias nos primeiros dois meses. A seguir, aos 3, 6 e 9 meses / 9 meses. <ol style="list-style-type: none"> 1. Contato individual face a face. 2. Farmácia comunitária. 3. Entrevista, dados de automonitoramento, dados de avaliação física e exames laboratoriais. 4. Educação sobre o DM, automonitoramento, estilo de vida e medicamentos; suporte para adesão terapêutica; entrega de informes sobre resultados de monitorização para o paciente; revisão da farmacoterapia e referência ao médico quando mudanças eram necessárias. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Monitor de glicemia. 7. Cinco vezes em seis meses / 6 meses. 	<p>por uma enfermeira. Também recebeu monitor de glicemia e tiras de teste Recebeu os cuidados usuais (ou seja, nenhum serviço especializado de diabetes na farmácia)</p>	<p>HbA1c***; IMC; PA; colesterol total; triglicérides; QV</p>
--	---	---	---	---

Al Mazroui et al., 2009; Emirados Árabes	n = 240 / 120; 120 Idade média: 48,7 (±8,2); 49,9 (±8,3) % homens: 70%; 68.3% Duração DM: 6,1 (±2,9); 6,2 (±2,7) HbA1c: 8,5 [IC95%: 8,3-8,7]; 8,4 [IC95%: 8,2-8,6]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contato individual face a face. 2. Ambulatório de cuidados secundários. 3. Entrevista, prontuário, dados de automonitoramento, dados de avaliação física e exames laboratoriais. 4. Educação sobre o DM e suas complicações, estilo de vida, automonitoramento, medicamentos e cessação do tabagismo; e revisão da farmacoterapia com o envio de sugestões de alteração para o médico. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Livro de registro da automonitorização glicêmica; e folhetos educativos. 7. Linha de base e aos 4, 8 e 12 meses / 12 meses. 	Recebeu cuidado padrão da equipe médica e de enfermagem (por exemplo, orientação sobre a monitorização da glicemia)	HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil lipídico; IMC; risco cardiovascular; QV
Doucette et al., 2009; EUA	n = 78 / 36; 42 Idade média: 58,7 (±13,3); 61,2 (±10,9) % homens: 38,2%; 46,3% Duração DM: NR HbA1c: 8,0 (±1,5);	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contato individual face a face. 2. Farmácia comunitária. 3. Entrevista, exames laboratoriais e testes rápidos. 4. Educação sobre atividades de autocuidado e metas terapêuticas; e revisão da farmacoterapia com o envio de recomendações e notas de progresso do paciente para o médico. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 	Recebeu tratamento habitual para diabetes do prestador de cuidados primários	HbA1c; PA; colesterol LDL; atividades de autocuidado para dieta, exercício e diabetes

	7,9 ($\pm 1,9$)	6. Lista de medicamentos do paciente. 7. Quatro visitas trimestrais / 12 meses.		
Jamenson et al., 2010; EUA	n = 103 / 52; 51 Idade média: 49,3 ($\pm 10,8$); 49,7 ($\pm 10,9$) % homens: 48.9%; 49% Duração DM: NR HbA1c: 10,4 ($\pm 1,2$); 11,1 ($\pm 1,6$)	1. Contato individual face a face, com suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista e testes rápidos. 4. Educação sobre dieta, exercício, automonitoramento; orientação sobre medicamentos, insulina e adesão ao tratamento; e revisão e ajuste da farmacoterapia. 5. Autonomia para alterar a farmacoterapia****. 6. Não fornece material de suporte. 7. Visitas foram agendadas conforme a necessidade de educar o paciente sobre o controle de diabetes ou para monitorar as mudanças terapêuticas / 12 meses.	NR	HbA1c
Taveira et al., 2010; EUA	n = 109 / 58; 51 Idade média: 62,2 ($\pm 10,3$); 66,8 ($\pm 10,2$) % homens: 91,4%; 100%	1. Contato em grupo face a face. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, prontuário, dados de automonitoramento, dados de avaliação física e exames laboratoriais. 4. Educação sobre o DM, dieta e exercício; orientação sobre comportamentos de autocuidado; provisão de um	Recebeu cuidado usual do prestador de cuidados primários (normalmente	HbA1c***; PA; colesterol LDL; colesterol não-HDL

	Duração DM: NR HbA1c: 7,9 ($\pm 1,1$); 8,1 ($\pm 1,5$)	relatório individual dos sinais vitais e valores de exames laboratoriais; revisão e ajuste da farmacoterapia. 5. Autonomia para alterar a farmacoterapia****. 6. Provisão de relatório individual com a história clínica e medicamentos em uso; e folhetos sobre cessação do tabaco. 7. Semanal / 1 mês.	a cada 4 meses)		
Cohen et al., 2011; EUA	n = 99 / 50; 49 Idade média: 69,8 ($\pm 10,7$); 67,2 ($\pm 9,4$) % homens: 100%; 96% Duração DM: NR HbA1c: 7,8 ($\pm 1,0$); 8,1 ($\pm 1,4$)	1. Contato em grupo face a face. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, prontuário, exames laboratoriais, e dados de avaliação física. 4. Educação sobre o DM, dieta e exercício; orientação sobre comportamentos de autocuidado; provisão de um relatório individual dos sinais vitais e valores de exames laboratoriais; revisão e ajuste da farmacoterapia. 5. Autonomia para alterar a farmacoterapia****. 6. Provisão de relatório individual com a história clínica e medicamentos em uso; apresentação de slides sobre educação em saúde. 7. Quatro sessões semanais e a seguir, cinco mensais /	Recebeu cuidado usual do prestador de cuidados primários (normalmente a cada 4 meses)	HbA1c; PA sistólica; peso; colesterol LDL; atividades de autocuidado com o diabetes; QV; adesão ao tratamento	

6 meses.

Farsaei et al., 2011; Irã	n = 172 / 86; 86 Idade média: 53,4 (±9,8); 52,9 (±8,5) % homens: 36,8%; 31,8% Duração DM: 10,8 (±5,3); 10,3 (±8,2) HbA1c: 9,3 (±1,7); 8,9 (±1,1)	1. Contato individual face a face, com suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório de cuidados secundários. 3. Entrevista, prontuário e exames laboratoriais. 4. Educação sobre os medicamentos hipoglicemiantes, adesão, dieta, atividade física e uso de medicamentos no mês sagrado do Ramadã. 5. Não se aplica. 6. Diário de autogerenciamento do DM, caixa de pílulas e cartão com esquema posológico da medicação. 7. Contatos telefônicos semanais e consultas / 3 meses	Recebeu a educação geral oferecido pela equipe de enfermagem	HbA1c***; glicemia de jejum
Mehuys et al., 2011; Bélgica	n = 288 / 153; 135 Idade média: 63,0; 62,3 % homens: 51,0%; 53,7% Duração DM: NR HbA1c: 7,7 (±1,7);	1. Contato individual face a face. 2. Farmácia comunitária. 3. Entrevista, dados de automonitoramento, e registros da farmácia. 4. Educação sobre o DM e estilo de vida; orientação sobre antidiabéticos e adesão terapêutica; e lembretes sobre os exames anuais de olhos e do pé.	Recebeu cuidado usual do farmacêutico e monitor de glicemia	HbA1c***; glicemia de jejum; adesão ao tratamento; conhecimento sobre a doença; atividades de

	7,3 ($\pm 1,2$)	5. Não se aplica. 6. Monitor de glicemia e diário de automonitoramento do DM. 7. A cada visita na farmácia para a obtenção do refil de medicamentos antidiabéticos / 6 meses		autocuidado com o diabetes
Taveira et al., 2011; EUA	n = 88 / 44; 44 Idade média: 60,2 ($\pm 9,3$); 61,4 ($\pm 9,9$) % homens: 100%; 95.5% Duração DM: 9,5 ($\pm 10,1$); 9,3 ($\pm 7,4$) HbA1c: 8,3 ($\pm 1,7$); 8,5 ($\pm 1,9$)	1. Contato em grupo face a face. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, prontuário, exames laboratoriais, e dados de avaliação física. 4. Educação sobre o DM, dieta e exercício; orientação sobre comportamentos de autocuidado; provisão de um relatório individual dos sinais vitais e valores de exames laboratoriais; revisão e ajuste da farmacoterapia. 5. Autonomia para alterar a farmacoterapia****. 6. Provisão de relatório individual com a história clínica e medicamentos em uso; panfletos e apresentação de slides sobre educação em saúde. 7. Quatro sessões semanais e a seguir, cinco mensais / 6 meses.	Recebeu cuidado usual do prestador de cuidados primários, mais 4 visitas educativas uma vez por semana, fornecidos por farmacêuticos, nutricionistas e enfermeiros.	HbA1c***; PA sistólica; colesterol LDL; colesterol não-HDL; risco cardiovascular; atividades de autocuidado com o diabetes; competência percebida frente ao autocuidado; sintomas depressivos

Ali et al., 2012; Reino Unido	<p>n = 46 / 23; 23 Idade média: 66,4 (±12,7); 66,8 (±10,2) % homens: 43,5%; 56,5% Duração DM: 7,5 (±4,8); 6,8 (±3,5) HbA1c: 8,2 (±1,7); 8,1 (±1,0)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contato individual face a face. 2. Farmácia comunitária. 3. Entrevista, exames laboratoriais, dados de avaliação física. 4. Revisão da farmacoterapia com ênfase na adesão e identificação de eventos adversos; orientação sobre modificações no estilo de vida e encaminhamento para outro profissional de saúde (ex. nutricionista). 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Diário de autogerenciamento do DM. 7. Cada mês, durante os primeiros 2 meses e depois a cada três meses / 12 meses 	<p>Recebeu cuidado usual fornecido pelo clínico geral, enfermeiro e farmácia comunitária. Também recebeu diário para gerenciamento do DM</p>	<p>HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil lipídico; IMC; QV; conhecimento sobre a doença; satisfação; crença sobre medicamentos; uso de serviços de saúde; eventos adversos</p>
Chan et al., 2012; Hong Kong	<p>n = 105 / 51; 54 Idade média: 63,2 (±9,5); 61,7 (±11,2) % homens: 58,8%; 51,9% Duração DM: 14,9 (±5,6); 13,8 (±6,8) HbA1c: 9,7 (±1,4);</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contato individual face a face. 2. Ambulatório de cuidados secundários. 3. Entrevista, exames laboratoriais e prescrição. 4. Educação sobre doenças cardiovasculares e estilo de vida; orientação sobre medicamentos (adesão, reação adversa, administração); atualização da lista de medicamentos, revisão da farmacoterapia com envio de notificações ao médico sobre problemas identificados. 	<p>Recebeu o cuidado médico usual, sem intervenção do farmacêutico</p>	<p>HbA1c***; PA; perfil lipídico; IMC; relação albumina/ creatinina; risco cardiovascular; análise de custo-efetividade;</p>

	9,5 (\pm 1,8)	5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Folhetos educativos; e adesivos de cor para caixa de pílulas ou sacola de medicamentos. 7. Antes da consulta regular com o médico / 9 meses.		adesão ao tratamento
Jacobs et al., 2012; EUA	n = 164 / 72; 92 Idade média: 62,7 (\pm 10,8); 63,0 (\pm 11,2) % homens: 68%; 55% Duração DM: NR HbA1c: 9,5 (\pm 1,1); 9,2 (\pm 1,0)	1. Contato individual face a face. 2. Ambulatório de cuidados primários. 3. Entrevista, prescrição, exames laboratoriais, dados de avaliação física e prontuário. 4. Educação sobre o DM; orientação sobre exercício, dieta, medicamentos e automonitorização; referência a outros profissionais de saúde (ex., oftalmologista); e revisão da farmacoterapia com o envio de sugestões de alteração para o médico. 5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia. 6. Não fornece material de suporte. 7. Linha de base, 6 e 12 meses e se necessário, visitas adicionais foram programadas / 12 meses	Recebeu cuidado usual provido pelo médico	HbA1c***; PA; colesterol LDL
Jarab et al., 2012; Jordânia	n = 171 / 85; 86 Idade média: 63,4 (\pm 10,1); 65,3 (\pm 9,2)	1. Contato individual face a face, com suporte remoto por telefone. 2. Ambulatório de cuidados secundários.	Recebeu cuidado usual fornecido pela	HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil

	<p>% homens: 57,6%; 55,8%</p> <p>Duração DM: 9,7 ($\pm 7,4$); 10,1 ($\pm 7,7$)</p> <p>HbA1c: 8,5 [IQR 6,9-10,3]; 8,4 [IQR 6,6-10,2]</p>	<p>3. Entrevista, prontuário, exames laboratoriais, dados de avaliação física.</p> <p>4. Educação sobre o DM e suas complicações, terapia medicamentosa prescrita, adesão ao tratamento e estilo de vida; encaminhamento ao programa de cessação do tabagismo, e revisão da farmacoterapia com o envio de sugestões de alteração para o médico.</p> <p>5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia.</p> <p>6. Folheto especial sobre medicamentos antidiabéticos e estilo de vida.</p> <p>7. Linha de base e 6 meses, e contato telefônico a cada 8 semanas / 6 meses</p>	<p>equipe médica e de enfermagem (revisão da glicemia e pressão arterial, orientação sobre auto-monitorização da glicemia e orientação nutricional)</p> <p>Recebeu cuidados habituais de saúde fornecidos pelo médico, enfermeiro,</p>	<p>lipídico; IMC; atividades de autocuidado com o diabetes; adesão ao tratamento</p> <p>HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil lipídico; IMC</p>
<p>Mourão et al., 2013; Brasil</p>	<p>n = 100 / 50; 50</p> <p>Idade média: 60,0 ($\pm 10,2$); 61,3 ($\pm 9,9$)</p> <p>% homens: 32%; 34%</p> <p>Duração DM: NR</p> <p>HbA1c: 9,9 ($\pm 2,1$);</p>	<p>1. Contato individual face a face.</p> <p>2. Ambulatório de cuidados primários.</p> <p>3. Entrevista, prescrição e exames laboratoriais.</p> <p>4. Educação sobre o DM, aspectos não farmacológicos e tratamento farmacológico; revisão da farmacoterapia com o envio de sugestões de alteração para o médico.</p> <p>5. Sem autonomia para alterar a farmacoterapia.</p>	<p>Recebeu cuidados habituais de saúde fornecidos pelo médico, enfermeiro,</p>	<p>HbA1c***; glicemia de jejum; PA; perfil lipídico; IMC</p>

9,5 (\pm 1,8)

6. Não fornece material de suporte.

7. Mensal / 6 meses.

nutricionista ou

fisioterapeuta

* População relatada como grupo intervenção; grupo controle. Se estes dados não estiverem disponíveis, os dados da população total serão apresentados.

** Descrição baseada na ferramenta DEPICT: 1. Tipo de contato com o paciente; 2. Local do estudo; 3. Fontes de dados clínicos onde o farmacêutico obtém informação para avaliar o paciente; 4. Ação realizada pelo farmacêutico para resolver os problemas identificados; 5. Autonomia do farmacêutico para alterar os medicamentos prescritos; 6. Materias de suporte fornecidos pelo farmacêutico e 7. Frequência; duração da intervenção.

*** Ao final do estudo, houve melhora significativa ($p < 0,05$) a favor do grupo intervenção.

**** Com restrições.

Abreviaturas: ECR – ensaio clínico controlado randomizado; EUA – Estados Unidos da América; DM – diabetes mellitus; HbA1c – hemoglobina glicada; PA – pressão arterial; QV – qualidade de vida; IMC – índice de massa corpórea; NR – não relatado.

3.5. DISCUSSÃO

Conforme esperado, nós observamos elevada heterogeneidade clínica e metodológica, que pode refletir em substancial heterogeneidade estatística em estudos de meta-análise. Nos últimos anos, houve um aumento considerável na produção científica na área de intervenções farmacêuticas, tendo em vista a necessidade de consolidar a prática e produzir novo conhecimento com maior rigor científico. Neste estudo, observou-se que o primeiro ECR para pacientes com diabetes tipo 2 foi publicado somente em 1996 e que, nos últimos seis anos do nosso período de busca (2008-2013), houve concentração de mais da metade da amostra. Logo, poderia ser interessante investigar se os estudos mais recentes apresentam maior redução nos níveis de HbA1c e explorar a sua associação com a heterogeneidade.

A maioria dos estudos foi realizada em países desenvolvidos, sobretudo, nos Estados Unidos. Tal fato ratifica o papel de pioneirismo deste país sobre a discussão do tema (HEPLER e STRAND, 1990), assim como pode indicar um maior nível de implementação dos serviços clínicos farmacêuticos dentro dos sistemas de saúde. Como evidência disso, pode-se observar que todos os estudos em que o farmacêutico tinha autonomia para ajustar a farmacoterapia foram conduzidos neste país. Sabe-se que diversos países ao redor do mundo apresentam diferentes modelos de prática, níveis de implementação e desafios (FARRIS et al., 2005), o que poderia influenciar o tamanho do efeito observado frente às intervenções farmacêuticas.

De acordo com Pigott e Shepperd (2013), as características basais dos participantes podem ser consideradas potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos. Nesse sentido, nós acreditamos que média de idade superior a 60 anos, maioria masculina ou nível basal de HbA1c pobremente controlado (ou seja, > 9%) podem interferir nas intervenções realizadas e nos resultados obtidos. Controle glicêmico menos rigoroso pode ser requerido para o idoso, a depender do seu estado de saúde (ADA, 2014); além disso, homens podem ser mais propensos a aderir a tratamentos crônicos e a receber farmacoterapia e monitoramento segundo diretrizes clínicas (MANTEUFFEL et al., 2014); e por

fim, maiores reduções podem ser verificadas quanto maior for o nível basal de HbA1c (TRICCO, 2012).

Os estudos foram conduzidos principalmente em ambiente ambulatorial, onde os farmacêuticos normalmente trabalhavam de forma colaborativa com o médico e discutiam face a face os problemas com a farmacoterapia. De acordo com Zillich et al. (2004), o nível de confiança e cooperação do médico parece ser maior neste ambiente de prática, se comparado a farmácias comunitárias, cujas interações usualmente não são pessoais e ocorrem em locais distantes. Assim, nós acreditamos que pode existir diferença de efeito nestes dois locais de prática. Além disso, também poderia ser interessante investigar o efeito das intervenções em ambulatórios de cuidados secundários, visto que neste local o nível basal de HbA1c foi superior a 8% em todos os ECRs analisados e houve maior tempo de diagnóstico da doença.

Dentre os componentes-chave das intervenções investigadas, o nível de interação farmacêutico-paciente mostrou grande variabilidade entre os estudos primários. Isto pode refletir a necessidade de desenvolver serviços adaptados à realidade do local de estudo, mas também à incerteza sobre qual das opções poderia ser mais efetiva. Portanto, faz-se necessário investigar se a efetividade das intervenções varia conforme o tipo de contato (face a face ou com suporte remoto; individual ou em grupo), a duração da intervenção ou a frequência do contato. Embora evidências crescentes apontem que intervenções telefônicas são efetivas para o controle glicêmico de pacientes com diabetes (LIANG et al., 2011), a suposição de que é tão efetiva quanto o cuidado face a face ainda não foi examinada. Assim, acreditamos que pode haver diferença de efeito entre as duas formas de entrega de cuidado, sobretudo para os estudos que realizaram intervenções face a face com maior frequência.

Embora a maioria dos ECRs afirme realizar a revisão da farmacoterapia, houve pobre descrição de como este processo foi conduzido pelo farmacêutico e, dentre os que o descreveram de forma clara, diferentes aspectos relativos aos medicamentos foram examinados (ou seja, se necessidade, efetividade ou segurança). Tal fato pode dificultar o entendimento do real poder da revisão da farmacoterapia em análises de subgrupos ou meta-regressão, bem como levar

a erros de interpretação quando são comparados os resultados de diferentes estudos primários. Somado a isto, recente revisão sistemática evidenciou que a pobre descrição das intervenções farmacêuticas dificulta a implementação do serviço desenvolvido para a prática clínica, o que reforça a necessidade de informações claras e completas sobre as intervenções realizadas (SALGADO et al., 2013).

Todos os estudos desta análise realizaram intervenções educativas, que apresentaram semelhança em relação ao conteúdo abordado, sobretudo, em relação a complicações do diabetes, hábitos de vida saudável e monitoramento da glicemia. Em contrapartida, houve diferença ou pobre descrição em relação à estruturação do programa educacional, formas de comunicação utilizadas e materiais de suporte oferecidos aos pacientes. Dados da literatura (FRIEDMAN et al., 2011; BABA et al., 2014) apontam que, associado a educação em saúde verbal, o fornecimento de material de suporte, considerando os componentes visual ou da escrita na aprendizagem do paciente, proporciona maior potencial de melhoria nos desfechos em saúde.

Outro possível fator que poderia explicar a heterogeneidade clínica entre os estudos primários consiste nos múltiplos desfechos avaliados, haja vista que o desfecho pode influenciar as intervenções realizadas e, por conseguinte, o efeito obtido (PETTICREW et al., 2013). Nesta revisão, a maior parte dos ECRs avaliou resultados clínicos combinados a medidas de processo relacionadas à educação em saúde ou resultados humanísticos. Possivelmente, estudos que se fundamentam notadamente nos aspectos clínicos tendem a não valorizar os aspectos holísticos e a não visualizar o paciente como único (RAMALHO DE OLIVEIRA et al., 2012). Tal fato pode dificultar a prática centrada no indivíduo e o empoderamento do paciente, os quais constituem importantes aspectos para alcançar melhor controle glicêmico (WHITE, 2011; WONG et al., 2014).

Apesar desta revisão incluir apenas ECRs, que são considerados padrão ouro para a prática baseada em evidência, problemas de caráter metodológico foram comuns, o que resultou no predomínio de estudos com baixa qualidade. A maior parte da amostra não relatou de forma clara a ocultação da alocação, o cegamento e o relato de desfecho seletivo. Além disso, foi verificado alto risco

de viés em alguns itens avaliados, com destaque para o desequilíbrio basal de HbA1c, assim como a razão para a perda entre os grupos estava relacionada a este desfecho. Portanto, seria importante investigar se os estudos com menor qualidade podem influenciar o efeito estimado das intervenções farmacêuticas, quantificando, se possível, tal influência.

Finalmente, acreditamos que a presente revisão sistemática pode trazer avanços para a literatura referente a intervenções farmacêuticas para pacientes diabéticos. Nossos achados colaboraram na identificação de possíveis fontes de heterogeneidade clínica e metodológica, o que nos permitiu pré-especificar co-variáveis exploratórias para análises de subgrupo ou meta-regressão e, assim, reduzir a probabilidade de resultados falsos. Além disso, verificamos a necessidade de que futuros ECRs apresentem maior qualidade em relação ao desenho de estudo, bem como a descrição mais detalhada das intervenções farmacêuticas, a fim de que as meta-análises possam oferecer resultados mais robustos para nortear o direcionamento da prática farmacêutica no manejo do diabetes.

3.5.1. Perspectivas futuras

A partir dos resultados observados será possível desenvolver a próxima etapa do protocolo inicialmente cadastrado na plataforma PROSPERO, que se propõe a: 1. atualizar a evidência sobre o efeito das intervenções farmacêuticas na redução dos níveis de HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2; 2. explorar possíveis fontes de heterogeneidade estatística; 3. investigar os componentes da intervenção farmacêutica que representam uma maior contribuição para os resultados obtidos.

As co-variáveis a serem investigadas por meio da análise de subgrupos foram agrupadas em três categorias segundo a estrutura proposta por Pigott e Shepperd (2013): questões relacionadas à intervenção complexa e como esta é implementada (localização geográfica, gênero, nível basal de HbA1c, local do estudo, tipo do contato, frequência da intervenção, revisão da farmacoterapia, autonomia para alterar a farmacoterapia, foco dos resultados); particularidades

dos métodos e procedimentos empregados (qualidade dos estudos, geração de sequência aleatória); e o contexto do artigo (ano de publicação).

3.5.2. Forças e limitações

A estratégia de busca usada no projeto DEPICT permitiu ampla pesquisa bibliográfica. Primeiro, foi utilizada apenas a palavra-chave “pharmacist*” o que aumentou a sensibilidade da busca, já que existe muita variação de linguagem para descrever os serviços clínicos farmacêuticos. Em segundo lugar, a busca dos estudos foi realizada por meio de duas estratégias, a combinação de uma *overview* de revisões sistemáticas com uma revisão sistemática. No entanto, algumas limitações devem ser observadas. Como a busca se ateve a artigos publicados, é possível que estudos com resultados negativos não tenham sido capturados. Além disso, houve restrição quanto ao período da busca (até agosto de 2013) e estudos mais recentes podem modificar o perfil das intervenções e resultados. Por fim, o cuidado recebido pelo grupo intervenção e controle foi muitas vezes mal descrito, o que dificulta o mapeamento dos componentes das intervenções farmacêuticas.

3.6. CONCLUSÃO

A maioria das evidências sobre intervenções farmacêuticas realizadas em pacientes com diabetes tipo 2 provém de estudos conduzidos nos Estados Unidos, em ambulatórios, por meio de contato individual face a face. Em todos os estudos foram realizadas intervenções educativas, assim como na maioria avaliou-se o processo de uso dos medicamentos, sendo fornecido material de suporte, especialmente, material educativo escrito. Além disso, a maior parte dos estudos apresentou pobre relato em relação às características do desenho do estudo e as condutas realizadas pelo farmacêutico. Futuras pesquisas são necessárias para investigar o quanto tais diferenças clínicas e metodológicas refletem em heterogeneidade estatística, além de elucidar quais componentes

das intervenções farmacêuticas são mais efetivos e para quem no cuidado de pacientes com diabetes.

3.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADA - American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. v. 37, suppl 1:S14-80, 2014.
- AL MAZROUI, N.R.; KAMAL, M.M.; GHABASH, N.M.; YACOUT, .TA.; KOLE, P.L.; MCELNAY, J.C. Influence of pharmaceutical care on health outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. v. 67, p. 547-557, 2009.
- ALI, M.; SCHIFANO, F.; ROBINSON, P.; PHILLIPS, G.; DOHERTY, L.; MELNICK, P.; LAMING, L.; SINCLAIR, A.; DHILLON, S. Impact of community pharmacy diabetes monitoring and education programme on diabetes management: a randomized controlled study. *Diabet Med*. v. 29, e326-33 2012.
- AGUIAR, P.M.; BRITO, G.C.; CORRER, C.J.; LYRA JR, D.P.; STORPIRTIS, S. Exploring the Quality of Systematic Reviews on Pharmacist Interventions in Patients With Diabetes: An Overview. *Ann Pharmacother*. v. 48, p. 887-896, 2014.
- BABA, M.; DUFF, J.; FOLEY, L.; DAVIS, W.A.; DAVIS, T.M. A comparison of two methods of foot health education: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Prim Care Diabetes*. pii: S1751-9918(14)00069-2, 2014.
- CAMPBELL, R.K. Role of the pharmacist in diabetes management. *Am J Health Syst Pharm*. v. 1. suppl 9:S18-21, 2002.
- CHAN, C.W.; SIU, S.C.; WONG, C.K.; LEE, V.W. A pharmacist care program: positive impact on cardiac risk in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. v. 17, p. 57-64, 2012.

- COLLINS, C.; LIMONE, B.L.; SCHOLLE, J.M.; COLEMAN, C.I. Effect of pharmacist intervention on glycemic control in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* v. 92, p. 145-152, 2011.
- CHOE, H.M.; MITROVICH, S.; DUBAY, D.; HAYWARD, R.A.; KREIN, S.L.; VIJAN, S. Proactive case management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus by a clinical pharmacist: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* v.11, p. 253-260, 2005.
- CLIFFORD, R.M.; DAVIS, W.A.; BATTY, K.T.; DAVIS, T.M.; Fremantle Diabetes Study. Effect of a pharmaceutical care program on vascular risk factors in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* v. 28, p. 771-776, 2005.
- COHEN, L.B.; TAVEIRA, T.H.; KHATANA, S.A.; DOOLEY, A.G.; PIRRAGLIA, P.A.; WU, W.C. Pharmacist-led shared medical appointments for multiple cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* v. 37, p. 801-812, 2011.
- CORRER, C.J.; MELCHIORS, A.C.; de SOUZA, T.T.; ROTTA, I.; SALGADO, T.M.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. A tool to characterize the components of pharmacist interventions in clinical pharmacy services: the DEPICT project. *Ann Pharmacother.* v. 47, p. 946-952, 2013.
- DOUCETTE, W.R.; WITRY, M.J.; FARRIS, K.B.; MCDONOUGH, R.P. Community pharmacist-provided extended diabetes care. *Ann Pharmacother.* v. 43, p. 882-889, 2009.
- ELISSEN, A.M.; STEUTEN, L.M.; LEMMENS, L.C.; DREWES, H.W.; LEMMENS, K.M.; MEEUWISSEN, J.A; BAAN, C.A.; VRIJHOEF, H.J. Meta-analysis of the effectiveness of chronic care management for diabetes: investigating heterogeneity in outcomes. *J Eval Clin Pract.* v. 19, p. 753-762, 2013.
- FARRIS, K.B.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; BENRIMOJ, S.I. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research from around the world. *Ann Pharmacother.* v. 39, p. 1539-1541, 2005.

- FARSAEI, S.; SABZGHABAEI, A.M.; ZARGARZADEH, A.H.; AMINI, M. Effect of pharmacist-led patient education on glycemic control of type 2 diabetics: a randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* v.16, p. 43-49, 2011.
- FORNOS, J.A.; ANDRÉS, N.F.; ANDRÉS, J.C.; GUERRA, M.M.; EGEA, B. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci.* v. 28, p. 65-72, 2006.
- FRIEDMAN, A.J.; COSBY, R.; BOYKO, S.; HATTON-BAUER, J.; TURNBULL, G. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice guideline recommendations. *J Cancer Educ.* v. 26, p.12-21, 2011.
- GUIRGUIS, L.M.; JOHNSON, J.A.; FARRIS, K.B.; TSUYUKI, R.T.; TOTH, E.L. A pilot study to evaluate the impact of pharmacists as certified diabetes educators on the clinical and humanistic outcomes of people with diabetes. *Canadian Journal of Diabetes Care.* v. 25, p. 266-276, 2001.
- HEPLER, C.; STRAND, L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* v. 47, p. 533-543, 1990.
- HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011.
- HONKASALO, M.T.; LINNA, M.; SANE, T.; HONKASALO, A.; ELONHEIMO, O. A comparative study of two various models of organising diabetes follow-up in public primary health care - the model influences the use of services, their quality and costs. *BMC Health Serv Res.* v.14, 26, 2014.
- JABER, L.A.; HALAPY, H.; FERNET, M.; TUMMALAPALLI, S.; DIWAKARAN, H. Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Ann Pharmacother.* v. 30, p. 238-243, 1996.
- JACOBS, M.; SHERRY, P.S.; TAYLOR, L.M.; AMATO, M.; TATARONIS, G.R.; CUSHING, G. Pharmacist Assisted Medication Program Enhancing the Regulation of Diabetes (PAMPERED) study. *J Am Pharm Assoc (2003).* v. 52, p. 613-621, 2012.

- JAMESON, J.P.; BATY, P.J. Pharmacist collaborative management of poorly controlled diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care*. v. 16, p. 250-255, 2010.
- JARAB, A.S.; ALQUDAH, S.G.; MUKATTASH, T.L.; SHATTAT, G.; AL-QIRIM, T. Randomized controlled trial of clinical pharmacy management of patients with type 2 diabetes in an outpatient diabetes clinic in Jordan. *J Manag Care Pharm*. v. 18, p. 516-526, 2012.
- KRASS, I.; ARMOUR, C.L.; MITCHELL, B.; BRILLANT, M.; DIENAAR, R.; HUGHES, J.; LAU, P.; PETERSON, G.; STEWART, K.; TAYLOR, S.; WILKINSON, J. The Pharmacy Diabetes Care Program: assessment of a community pharmacy diabetes service model in Australia. *Diabet Med*. v. 24, p. 677-683, 2007.
- LEACH, M.J.; SEGAL, L.; ESTERMAN, A.; ARMOUR, C.; MCDERMOTT, R.; FOUNTAINE, T. The Diabetes Care Project: an Australian multicentre, cluster randomised controlled trial [study protocol]. *BMC Public Health*. v. 13, 1212, 2013.
- LIANG, X.; WANG, Q.; YANG, X.; CAO, J.; CHEN, J.; MO, X.; HUANG, J.; WANG, L.; GU, D. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med*. v. 28, p. 455-463, 2011.
- MACHADO, M.; BAJCAR, J.; GUZZO, G.C.; EINARSON, T.R. Sensitivity of Patient Outcomes to Pharmacist Interventions. Part I: Systematic Review and Meta-Analysis in Diabetes Management. *Ann Pharmacother*. v. 41, p. 1569-1582, 2007.
- MANTEUFFEL, M.; WILLIAMS, S.; CHEN, W.; VERBRUGGE, R.R.; PITTMAN, D.G.; STEINKELLNER, A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)*. v. 23, p. 112-119, 2014.
- MEHUYS, E.; VAN BORTEL, L.; DE BOLLE, L.; VAN TONGELEN, I.; ANNEMANS, L.; REMON, J.P.; GIRI, M. Effectiveness of a community pharmacist intervention in diabetes care: a randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. v. 36, p. 602-613, 2011.

- MOURÃO, A.O.; FERREIRA, W.R.; MARTINS, M.A.; REIS, A.M.; CARRILLO, M.R.; GUIMARÃES, A.G.; EV, L.S. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm.* v. 35, p. 35, p. 79-86, 2013.
- ODEGARD, P.S.; GOO, A.; HUMMEL, J.; WILLIAMS, K.L.; GRAY, S.L. Caring for poorly controlled diabetes mellitus: a randomized pharmacist intervention. *Ann Pharmacother.* v. 39, p. 433-440, 2005.
- PETTICREW, M.; REHFUESS, E.; NOYES, J.; HIGGINS, J.P.; MAYHEW, A.; PANTOJA, T.; SHEMILT, I.; SOWDEN, A. Synthesizing evidence on complex interventions: how meta-analytical, qualitative, and mixed-method approaches can contribute. *J Clin Epidemiol.* v. 66, p. 1230-1243, 2013.
- PIGOTT, T.; SHEPPERD, S. Identifying, documenting, and examining heterogeneity in systematic reviews of complex interventions. *J Clin Epidemiol.* v. 66, p. 1244-1250, 2013.
- ROTHMAN, R.L.; MALONE, R.; BRYANT, B.; SHINTANI, A.K.; CRIGLER, B.; DEWALT, D.A.; DITTUS, R.S.; WEINBERGER, M.; PIGNONE, M.P. A randomized trial of a primary care-based disease management program to improve cardiovascular risk factors and glycated hemoglobin levels in patients with diabetes. *Am J Med.* v. 118; 276-284; 2005.
- RAMALHO-DE OLIVEIRA, D.; SHOEMAKER, S.J.; EKSTRAND, M.; ALVES, M.R. Preventing and resolving drug therapy problems by understanding patients' medication experiences. *J Am Pharm Assoc.* v. 52, p. 71-80, 2012.
- SALGADO, T.M.; CORRER, C.J.; MOLES, R.; BENRIMOJ, S.I.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. *Ann Pharmacother.* v. 47, p. 1498-1506, 2013.
- SARKADI, A.; ROSENQVIST, U. Experience-based group education in Type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns.* v. 53, p. 291-298, 2004.
- SCOTT, D.M.; BOYD, S.T.; STEPHAN, M.; AUGUSTINE, S.C.; REARDON, T.P. Outcomes of pharmacist-managed diabetes care services in a

- community health center. *Am J Health Syst Pharm.* v. 63, p. 2116-2122, 2006.
- SHEA, B.J.; GRIMSHAW, J.M.; WELLS, G.A.; BOERS, M.; ANDERSSON, N.; HAMEL, C.; PORTER, A.C.; TUGWELL, P.; MOHER, D.; BOUTER, L.M. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* v. 7, 10, 2007.
- SHRIVASTAVA, S.R.; SHRIVASTAVA, P.S.; RAMASAMY, J. Role of self-care in management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* v. 12, 14, 2013.
- SQUIRES, J.E.; VALENTINE, J.C.; GRIMSHAW, J.M. Systematic reviews of complex interventions: framing the review question. *J Clin Epidemiol.* v. 66, p. 1215-1222, 2013.
- SUPPAPITIPORN, S.; CHINDAVIJAK, B.; ONSANIT, S. Effect of diabetes drug counseling by pharmacist, diabetic disease booklet and special medication containers on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* v. 88, suppl 4:S134-41, 2005.
- TAVEIRA, T.H.; FRIEDMANN, P.D.; COHEN, L.B.; DOOLEY, A.G.; KHATANA, S.A.; PIRRAGLIA, P.A.; WU, W.C. Pharmacist-led group medical appointment model in type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* v. 36, p. 109-117, 2010.
- TAVEIRA, T.H.; DOOLEY, A.G.; COHEN, L.B.; KHATANA, S.A.; WU, W.C. Pharmacist-led group medical appointments for the management of type 2 diabetes with comorbid depression in older adults. *Ann Pharmacother.* v. 45, p. 1346-1355, 2011.
- TRICCO, A.C.; IVERS, N.M.; GRIMSHAW, J.M.; MOHER, D.; TURNER, L.; GALIPEAU, J.; HALPERIN, I.; VACHON, B.; RAMSAY, T.; MANNS, B.; TONELLI, M.; SHOJANIA, K. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* v. 379, p. 2252-2261, 2012.

WELCH, V.; PETTICREW, M.; TUGWELL, P.; MOHER, D.; O'NEILL, J.; WATERS, E.; WHITE, H.; PRISMA-Equity Bellagio group. PRISMA-Equity 2012 extension: reporting guidelines for systematic reviews with a focus on health equity. *PLoS Med.* v. 9, e1001333, 2012.

WHITE, R.D. Patient empowerment and optimal glycemic control. *Curr Med Res Opin.* v. 28, p. 979-989, 2012.

WHO - World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010.* 2011. Geneva: WHO, 2011.

WONG, C.K.; WONG, W.C.; LAM, C.L.; WAN, Y.F.; WONG, W.H.; CHUNG, K.L.; DAI, D.; TSUI, E.L.; FONG, D.Y. Effects of Patient Empowerment Programme (PEP) on clinical outcomes and health service utilization in type 2 diabetes mellitus in primary care: an observational matched cohort study. *PLoS One.* v. 9, e95328, 2014.

ZILLICH, A.J.; MCDONOUGH, R.P.; CARTER, B.L.; DOUCETTE, W.R. Influential characteristics of physician/ pharmacist collaborative relationships. *Ann Pharmacother.* v. 38, p. 764-770, 2004.

3.8. APÊNDICES

3.8.1. Estratégia de busca para a base de dados PubMed

Passo 1: Estratégia de busca para Revisões Sistemáticas de intervenções farmacêuticas em saúde

systematic review*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR (search*[tiab] AND (medline or embase OR peer-review* OR literature OR "evidence-based" OR pubmed OR IPA or "international pharmaceutical abstracts")) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt] OR comment[pt]) AND has abstract AND (Pharmacist*[tiab] OR Pharmacists[MH])

Passo 2: Estratégia de busca para ECRs de intervenções farmacêuticas em saúde

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR random allocation[MH] OR (random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR trial[tiab]))) NOT (systematic review*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR letter[pt] OR newspaper article[pt] OR comment[pt]) AND hasabstract) AND (pharmacist*[tiab] OR pharmacists[MH])

3.8.2. Lista dos ECRs excluídos

Razão para exclusão	Autor , ano	Título	Referência
Inclui pacientes com diabetes tipo 1 e 2, porém não apresenta os dados de forma separada para os grupos	Clifford et al., 2002	A randomised controlled trial of a pharmaceutical care programme in high-risk diabetic patients in an outpatient clinic	<i>Int J Pharm Pract.</i> v. 10, p. 85-89, 2002.
	Phumipamorn et al., 2008	Effects of the pharmacist's input on glycaemic control and cardiovascular risks in Muslim diabetes	<i>Prim Care Diabetes.</i> v. 2, p. 31-37, 2008.
	Rosin et al., 2008	Intervention and education in diabetes: A pilot project comparing usual care with pharmacist-directed collaborative primary care	<i>Can Pharm J.</i> v. 141, p. 346-351, 2008.
	Nishita et al., 2012	Empowered Diabetes Management: Life Coaching and Pharmacist Counseling for Employed Adults With Diabetes	<i>Health Educ Behav.</i> V. 40, p. 581-591, 2013.
	Kraemer et al., 2012	A Randomized Study to Assess the Impact of Pharmacist Counseling of Employer-Based Health Plan Beneficiaries With Diabetes: The EMPOWER Study	<i>J Pharm Pract.</i> v. 25, p. 169-179, 2012.

Tipo de diabetes não está claro	Hirsch et al., 2002	A multifaceted intervention in support of diabetes treatment guidelines: a cont trial	<i>Diabetes Res Clin Pract.</i> v. 58, p. 27-36, 2002.
	Iram et al., 2010	Impact Of Patient Counseling And Education Of Diabetic Patients In Improving Their Quality Of Life	<i>Arch Pharma Pract.</i> v. 1, p. 18-22, 2010.
Desfecho de interesse (HbA1c) não é analisado	Planas et al., 2012	Evaluation of a diabetes management program using selected HEDIS measures	<i>J Am Pharm Assoc (2003).</i> v. 52, e130-e138, 2012.
Não avalia impacto do desfecho de interesse	Carter et al., 2001	Interpreting the Findings of the IMPROVE Study	<i>Am J Health Syst Pharm.</i> v. 58, p. 1330-1337, 2001.
	Rothman t al., 2004	Diabetes disease management program is more effective for patients with low literacy	<i>JCOM.</i> v. 11, 12, 2004.
Pacientes não ambulatoriais	Shah et al., 2012	Diabetes Transitional Care from Inpatient to Outpatient Setting: Pharmacist Discharge Counseling	<i>J Pharm Pract.</i> v. 26, p. 120-124, 2013.
Intervenção farmacêutica não direcionada ao paciente	Kirwin et al., 2010	Pharmacist Recommendations to Improve the Quality of Diabetes Care: A Randomized Controlled Trial	<i>J Manag Care Pharm.</i> v. 16, p. 104-113, 2010.
Várias condições crônicas	Molina-Lopez el al., 2012	Revisión de la medicación en ancianos polimedicados en riesgo vascular: ensayo aleatorizado y controlado	<i>Aten Primaria.</i> v. 44, p. 453-460, 2012.

Estudo repete desfecho para HbA1c de Fornos et al., 2006	Andrés Rodríguez et al., 2007	Valoración del conocimiento/cumplimiento en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en diabéticos tipo 2 em farmacia comunitaria	<i>Pharmaceutical Care España</i> . v. 9, p. 2-9, 2007.
--	-------------------------------	--	---

Abreviatura: HbA1c – hemoglobina glicada.

3.8.3. The DEPICT tool (Correr et al., 2013)

Item	Answer
A. Contact with the patient:	y / n
1A. face-to-face contact	
2A. remote contact	
B. Timing of the intervention:	y / n
3B. at patient admission to a hospital, nursing home or emergency department	
4B. during hospital or nursing home stay	
5B. at patient discharge or interfacility transfer	
6B. when a new or changed prescription is provided	
7B. at the time of drug dispensing	
C. Setting of the intervention:	y / n
8C. participant's home	
9C. community pharmacy	
10C. ambulatory or primary care setting co-located with medical services	
11C. independent ambulatory or primary care setting	
12C. hospital (inpatients)	
13C. long-term care facility	
D. Target population:	y / n
14D. condition-specific intervention	
15D. population-specific intervention	
E. Clinical data sources:	y / n
16E. all current medications in use by the patient	
17E. pharmacy or dispensing records	
18E. laboratory tests or drug monitoring data	
19E. disease self-monitoring data	
20E. patient's physical or functional assessment	
21E. medical records	
22E. patient interview (anamnesis)	
F. What is assessed:	y / n
23F. medications use process	
24F. legal or administrative aspects of drug prescriptions	
25F. patient's knowledge, health literacy or communication skills	
26F. patient's adherence to treatment	

27F. health outcomes	
28F. patient's quality of life	
29F. patient's satisfaction	
30F. costs of treatment	
G. Pharmacist's autonomy to:	y / n
31G. change dosage regimen	
32G. suspend medication	
33G. start a new medication	
34G. order laboratory tests or perform drug monitoring	
H. Pharmacist communication:	y / n
35H. directly with the patient	
36H. with the physician or healthcare team	
37H. written recommendations to the physician or healthcare team	
38H. face-to-face or telephone recommendations to the physician of healthcare team	
I. Support resources provided by the pharmacist:	y / n
39I. a patient's medication list to the physician	
40I. a medication list or summary to the patient	
41I. written, video or audio educational material to the patient	
42I. medication adherence or administration aid	
43I. disease self-management diary	
J. Education and counseling	y / n
44J. disease-specific or medication counseling to the patient	
45J. lifestyle or self-management education to the patient	
46J. education program to a group of patients	
L. Follow--up	y / n
47L. focus on medications use process	
48L. focus on health or therapeutic outcomes	
49L. follow-up is performed through face-to-face encounters	
50L. follow-up is performed through remote contacts	
51L. duration of the follow-up* *write the number of months	
M. Other actions	y / n
52M. screening for disease risk factors	
53M. development of a drug formulary, guideline or clinical protocol	
54M. provider or prescriber education	

3.8.4. Ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (Carvalho et al., 2013)

Domínio	Suporte para julgamento	Critérios para julgamento
Viés de seleção 1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Tabela de números randômicos;</p> <p>Geração de números randômicos por computador;</p> <p>Arremesso de moeda;</p> <p>Embaralhamento de cartões ou envelopes;</p> <p>Jogando dados;</p> <p>Sorteio;</p> <p>Minimização.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;</p> <p>Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão;</p> <p>Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica;</p> <p>Alocação pelo julgamento do profissional;</p> <p>Alocação pela preferência do participante;</p> <p>Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;</p> <p>Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</p>
Viés de seleção 2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Ocultação de alocação por uma central;</p> <p>Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;</p> <p>Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de</p>

	pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<p>números);</p> <p>Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);</p> <p>Alternância ou rotação;</p> <p>Data de nascimento;</p> <p>Número de prontuário;</p> <p>Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</p>
Viés de performance	<p>3. Cegamento de participantes e profissionais</p> <p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;</p> <p>Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>
Viés de detecção	<p>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</p> <p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;</p>

	<p>relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <hr/> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento;</p> <hr/> <p>Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <hr/> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <hr/> <p>O estudo não relata esta informação.</p>
<p>Viés de atrito</p> <p>5. Desfechos incompletos</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não houve perda de dados dos desfechos;</p> <hr/> <p>Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;</p> <hr/> <p>Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;</p> <hr/> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p> <hr/> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;</p> <hr/> <p>Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <hr/> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;</p> <hr/> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de</p>

		<p>efeito;</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <p>“<i>As-treated</i>” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;</p> <p>Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
<p>Viés de relato</p> <p>6. Relato de desfecho seletivo</p>	<p>Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</p> <p>O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);</p> <p>Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;</p> <p>O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para permitir</p>

		<p>juízo. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
Outros vieses	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.</p> <p>Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou</p> <p>Foi alegado como fraudulento;</p> <p>Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou</p> <p>Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>
7. Outras fontes de viés		

CAPÍTULO 4

**Efeito de modelo de cuidado colaborativo
médico-farmacêutico para pacientes com
diabetes tipo 2**

RESUMO

Introdução: Pacientes com diabetes tipo 2 requerem múltiplos medicamentos para reduzir a glicemia e o risco cardiovascular e controlar as comorbidades associadas. Envolver farmacêuticos em equipes ambulatoriais pode melhorar a qualidade e segurança do uso de medicamentos e os resultados em saúde do paciente. **Objetivo:** Avaliar o efeito de modelo de cuidado colaborativo médico-farmacêutico para pacientes com diabetes tipo 2 não controlada. **Métodos:** Um ensaio clínico controlado randomizado foi realizado no ambulatório de doenças metabólicas do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo durante um período de 12 meses. Foram incluídos 80 pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 2, idade de 40 a 79 anos e hemoglobina glicada - HbA1c $\geq 7,0\%$. O grupo intervenção recebeu consultas face-a-face com o farmacêutico, após a visita de rotina ao médico, com suporte remoto por telefone no intervalo das consultas presenciais. O farmacêutico realizou intervenções com o objetivo de resolver ou prevenir problemas relacionados com os medicamentos. As razões mais prováveis e as possíveis soluções para os problemas identificados foram discutidas com a equipe médica e/ou pacientes. Os desfechos clínicos de interesse (HbA1c, pressão arterial e colesterol LDL) e medidas de processo foram comparados na linha de base e final do estudo. **Resultados:** De um total de 80 pacientes, 73 completaram este estudo, sendo 36 do grupo intervenção e 37 do controle. Um total de 189 problemas relacionados aos medicamentos foi identificado no grupo intervenção, sendo que a maior parte estava relacionada com a adesão ao tratamento. Cerca de 90% dos problemas foram resolvidos ou prevenidos. Comparado ao cuidado usual, o grupo intervenção apresentou maior redução nos níveis de HbA1c (-0,79 vs -0,16; $p = 0,015$), assim como aumento na taxa de controle da pressão arterial sistólica (+41,9 vs +15,2; $p = 0,026$), na proporção de aderentes ao tratamento (+33,3% vs -5,4%; $p < 0,001$) e na pontuação da adesão (+0,9 vs 0,1; $p < 0,005$). **Conclusão:** Os resultados deste estudo piloto apontam que o modelo de cuidado colaborativo médico-farmacêutico proposto é viável e mais efetivo que o cuidado usual em reduzir os níveis de HbA1c em pacientes diabéticos tipo 2.

4.1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 está associado a um aumento da morbidade e mortalidade em todo o mundo, quer seja por meio de sequelas clínicas diretas ou pelo aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares e renais (FOX, 2010). Estimativas recentes confirmam a grande e crescente carga global do diabetes, sendo provável que ocorra um crescimento substancial nas próximas décadas, especialmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, projeta-se um aumento de 61% no número de pessoas com esta doença crônica em 2035 (GUARIGUATA et al., 2014). Logo, os sistemas de saúde deverão desenvolver estratégias para melhorar a detecção e o controle do diabetes, com o propósito de retardar a progressão de complicações em longo prazo.

Apesar das evidências publicadas a favor do controle rígido do diabetes e do aumento da conscientização acerca dos benefícios de um melhor controle metabólico, apenas 26% dos pacientes diabéticos tipo 2 no Brasil apresentam níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) abaixo da meta preconizada de 7% (VIANA et al, 2013). Resultados insatisfatórios podem ser oriundos de falhas no autogerenciamento da doença por parte do paciente, bem como de estratégias de intervenção inadequadas pelo prestador de cuidados em saúde (NAM et al., 2011). Evidências crescentes têm apontado que modelos de cuidado baseados em equipe interprofissional podem atender melhor às necessidades complexas dos pacientes com diabetes e melhorar o seu controle glicêmico (TRICCO et al., 2012).

Atualmente, o sistema público de saúde está passando por um grande processo de reestruturação, na tentativa de desenvolver um modelo de atenção integral que atenda as necessidades de saúde da população (MENDES, 2011). No Brasil, contudo, o modelo de assistência farmacêutica vigente está centrado no medicamento, o qual inclui principalmente atividades técnico-gerenciais, e não atende aos novos princípios nacionais de saúde. Neste contexto, emerge a oportunidade para que os farmacêuticos tenham um papel mais importante na equipe de saúde e no sistema de saúde pública, participando diretamente do cuidado e tratamento de pacientes por meio da prestação de serviços clínicos farmacêuticos (CASTRO; CORRER, 2007).

Alguns estudos randomizados controlados têm mostrado um impacto positivo das intervenções do farmacêutico no controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2 (CLIFFORD et al., 2005; CHOE et al., 2005; JACOBS et al., 2010). Todavia, a maioria dos estudos foi realizada em países desenvolvidos e continha uma pobre descrição da intervenção farmacêutica ou do desenho de estudo, o que torna difícil adaptá-los à nossa realidade do sistema público de saúde. Há, portanto, uma necessidade de desenvolver, implementar e avaliar modelos de serviços clínicos farmacêuticos no Brasil, de modo que o valor ou a viabilidade desta prática possam ser confirmados e a competência profissional no manejo de pacientes diabéticos estabelecida.

4.2. OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo propor e avaliar o efeito de um modelo de cuidado colaborativo médico-farmacêutico sobre a redução e o controle dos valores de HbA1c, pressão arterial e colesterol LDL de pacientes com diabetes tipo 2 não controlada.

4.3. CASUÍSTICA

4.3.1. Desenho e local do estudo

Foi realizado um estudo piloto controlado randomizado entre setembro de 2012 e abril de 2014 no ambulatório de Doenças Metabólicas do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), Av. Prof. Lineu Prestes, nº 2.565, Cidade Universitária, São Paulo-SP. A equipe médica do ambulatório é composta por três especialistas e grupos de residentes (a cada dois meses), sendo responsável pelo acompanhamento de pacientes com diabetes mellitus, hipertensão arterial ou dislipidemia. Este ambulatório apresenta um sistema fechado e atende somente pacientes que foram referenciados pelo médico de cuidados primários.

Somado ao corpo médico, integram a equipe de cuidados ambulatoriais enfermeiros e nutricionistas. Embora o HU-USP disponha de farmacêuticos em seu quadro de funcionários, os profissionais atendem à demanda de pacientes internados e prestam serviços como orientação de alta hospitalar e revisão da prescrição. Portanto, o modelo de cuidado colaborativo farmacêutico-médico para pacientes ambulatoriais com diabetes mellitus tipo 2 foi desenvolvido por um farmacêutico-pesquisador, que não fazia parte do corpo clínico, como parte do seu projeto de Doutorado.

O protocolo do presente estudo foi aprovado e executado de acordo com os requisitos dos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e do HU-USP (nº CAAE 0005.0.018.198-11).

4.3.2. Seleção dos pacientes e randomização

Os participantes em potencial foram identificados por meio de revisão de prontuários antes da consulta regular com o médico especialista. Neste estudo, foram incluídos pacientes com idade entre 40 e 79 anos, ambos os gêneros, com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 há pelo menos 6 meses, em uso de medicamento antidiabético e com nível de HbA1c igual ou superior a 7% até 4 meses antes da consulta médica.

Os pacientes foram excluídos em caso de gravidez; diabetes mellitus tipo 1; estágio final de doença renal (taxa de filtração glomerular <10 mL/min ou hemodiálise); tratamento para câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida ou anticoagulação; doença hepática; demência ou doença psiquiátrica instável; planos para mudar de residência durante o período do estudo; ou participação em outro estudo realizado no HU-USP e que avalie o impacto das intervenções em saúde sobre os parâmetros cardiovasculares.

Os pacientes elegíveis foram recrutados entre setembro de 2012 e abril de 2013 e posteriormente randomizados na proporção de 1:1 para os grupos intervenção ou controle. A randomização foi efetuada pelo próprio farmacêutico - pesquisador de acordo com sequência de números randômicos gerados por

computador, utilizando o programa Research Randomizer (Social Psychology Network, <http://www.randomizer.org/>).

Devido à natureza do estudo, tanto os pacientes quanto o farmacêutico-pesquisador estavam cientes da atribuição dos grupos intervenção e controle. Os médicos não estavam cientes dos pacientes que foram randomizados para o grupo controle, mas foram informados sobre aqueles que estavam no grupo intervenção, tendo em vista que qualquer recomendação para monitoramento ou ajuste da terapia foi discutida com a equipe médica.

Todos os pacientes elegíveis e que estavam dispostos a participar deste estudo foram convidados a assinar termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C) e foram acompanhados por um período de 12 meses.

4.3.3. Descrição do serviço clínico farmacêutico

Além do cuidado usual fornecido ao ambulatório estudado, foi oferecido aos pacientes do grupo intervenção um modelo de serviço farmacêutico clínico, no qual o farmacêutico e médico trabalharam de forma colaborativa para gerir o cuidado do paciente. O farmacêutico realizou consultas individuais face a face com o paciente (duração de 20-40min) em uma sala do referido ambulatório, as quais ocorreram após a visita de rotina ao médico. Somado a isso, foi efetuado 1-2 contatos por telefone (duração de 3-20min) entre o intervalo das consultas presenciais.

Dados clínicos (comorbidades, HbA1c, pressão arterial, colesterol LDL), terapêuticos (medicamentos prescritos e não prescritos, experiência subjetiva com o uso de medicamentos, barreiras para adesão terapêutica) e informações sobre o estilo de vida (tabagismo, dieta, atividade física) foram coletadas dos pacientes e de outras fontes disponíveis ao pesquisador (prescrição médica, prontuário clínico do paciente, dados de automonitoramento glicêmico, exames laboratoriais). A análise de tais informações norteou o processo de construção das intervenções necessárias.

Durante as consultas individuais foram reforçadas questões relativas à educação em saúde (diabetes, estilo de vida e automonitoramento glicêmico) e ao uso de medicamentos (reações adversas, administração - em especial para a insulina e adesão ao tratamento). As instruções geralmente foram efetuadas de forma verbal e, a depender das necessidades do paciente, foram entregues folhetos informativos sobre cuidados com o diabetes (ex. hipoglicemia), que são padronizados pelo HU-USP e estão disponíveis aos demais profissionais da equipe (Apêndice 4.8.1). Tabela de automonitoramento mensal foi provida aos pacientes que possuíam glicosímetro próprio - usualmente aqueles em uso de insulina já que o recebem gratuitamente do sistema público de saúde.

O farmacêutico também realizou a revisão da farmacoterapia, buscando identificar problemas relacionados aos medicamentos (PRMs). Tais problemas foram classificados de acordo com a metodologia *Pharmacotherapy Workup* (CIPOLLE et al., 2012) (Apêndice 4.8.2) em: Indicação (PRM 1 e 2), Efetividade (PRM 3 e 4), Segurança (PRM 5 e 6) e Adesão (PRM 7). As possíveis causas e as soluções para os problemas identificados foram apresentadas e discutidas com a equipe médica e/ou pacientes. Uma lista dos medicamentos em uso pelo paciente foi elaborada e atualizada a cada consulta. Também foi entregue ao paciente um esquema em relação à farmacoterapia, contendo horário, dose e relação com a alimentação (Apêndice 4.8.3).

Durante os contatos telefônicos o farmacêutico investigou, sobretudo, a presença de reação adversa, reforçou a adesão ao tratamento e verificou se o esquema posológico, previamente acordado durante a consulta presencial, estava conveniente. Se algum problema detectado necessitasse de alteração na farmacoterapia prescrita, a consulta regular com o médico e o farmacêutico era antecipada.

4.3.4. Descrição do grupo controle

Os participantes do grupo controle receberam o cuidado usual fornecido pelo ambulatório, que é realizado pela equipe médica e de enfermagem em um intervalo de 2-6 meses (a depender do controle glicêmico). A consulta de rotina

inclui a avaliação dos medicamentos prescritos e parâmetros clínicos por parte do médico e, caso o mesmo julgue necessário, o paciente é encaminhado para a equipe de enfermagem, que realiza orientação sobre a doença, estilo de vida, automonitorização e aplicação de insulina, juntamente com a entrega de folheto informativo sobre cuidados com o diabetes (Apêndice 4.8.1).

4.3.5. Desfechos avaliados

Este estudo considerou como desfechos primários a redução e controle da HbA1c e a porcentagem de pacientes com HbA1c pobremente controlada (ou seja, > 9%). Adicionais desfechos de interesse foram coletados: redução e controle da pressão arterial para pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial e redução e controle do colesterol LDL para pacientes com diagnóstico de dislipidemia. As metas do controle dos desfechos clínicos foram instituídas conforme diretrizes clínicas (ADA, 2012): HbA1c < 7%, pressão arterial <130/80 mmHg e colesterol LDL < 100 mg/dL.

Todos os exames laboratoriais foram realizados pelo laboratório central do hospital e a sua frequência foi estabelecida a critério da equipe médica e de acordo com protocolo interno. A pressão arterial foi mensurada pela equipe de enfermagem antes de cada consulta ambulatorial agendada, utilizando monitor automático PBA 100-Microlife®, segundo prática clínica padrão. Os avaliadores dos desfechos estavam cegados e desconheciam para qual grupo os pacientes tinham sido atribuídos.

Somados aos desfechos clínicos, foram avaliados alguns indicadores de processo. A adesão ao tratamento foi analisada por meio do Teste de Morisky-Green, e considerou-se aderente o paciente que respondeu corretamente todos os quatro itens deste questionário (MORISKY et al., 1986). A complexidade da farmacoterapia foi medida por um índice que considera as formas de dosagem (Seção A), a frequência de tomada (Seção B) e as informações adicionais para cada medicamento (Seção C) (MELCHORS et al., 2007). Por fim, o número e consumo de medicamentos antidiabéticos foram avaliados usando informações

contidas na prescrição. Todos os indicadores foram coletados na linha de base e ao final do estudo.

4.3.6. Definição de perda de seguimento

Os pacientes foram considerados perdas de seguimento caso eles não conseguissem comparecer ao menos a três consultas agendadas ao longo do estudo (grupo controle = médico; grupo intervenção = médico + farmacêutico) ou se não foi possível obter os exames laboratoriais finais de HbA1c (após 12 ± 2 meses do início do estudo). Os pacientes que não dispunham dos exames de colesterol LDL no início ou no final deste estudo não foram excluídos, sendo a perda dos dados discriminada ao longo do manuscrito.

4.3.7. Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado por meio de teste bicaudal, sendo adotados $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,1$ (poder de 90%), diferença absoluta de 0,76% nos níveis de HbA1c a favor do grupo intervenção (COLLINS et al., 2011) e desvio padrão de 1,0%. Portanto, estimou-se um tamanho de 36 pacientes por grupo. Considerando possível perda de pacientes ao longo deste estudo piloto, uma margem de 10% foi acrescentada a este valor, o que inteirou um tamanho alvo da amostra de 80 pacientes (40 = intervenção e 40 = controle).

4.3.8. Análise estatística

Os dados dos pacientes que completaram o estudo foram analisados por meio do programa GraphPad Prism 6.0®. As características na linha de base e ao final do estudo foram comparadas usando o teste t-student para as variáveis contínuas e o teste exato de Fischer para as variáveis categóricas. Os dados foram reportados como porcentagem e média ou diferença de médias e desvio padrão (DP). Para todas estas análises, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4.4. RESULTADOS

4.4.1. Características dos pacientes

De um total de 353 pacientes avaliados para elegibilidade, 273 foram excluídos, sobretudo, por apresentarem níveis controlados de HbA1c - inferior 7%. Assim, 80 pacientes foram recrutados e randomizados para os grupos em estudo. Sete dos pacientes falharam em atender as consultas agendadas com o médico ou farmacêutico. Como resultado, 73 pacientes finalizaram o estudo e foram inseridos na análise comparativa dos dados, sendo 37 do grupo controle e 36 do grupo intervenção (Figura 4.1). Os pacientes do grupo controle tiveram uma média de 4,3 (0,8) consultas com médico especialista, enquanto que os do grupo intervenção realizaram 4,3 (0,7) consultas face a face com o médico e o farmacêutico e receberam 2,4 (0,8) ligações telefônicas.

As características dos pacientes diabéticos na linha de base do estudo estão apresentadas na Tabela 4.1. A média de idade foi superior a 60 anos em ambos os grupos e mais de 60% pertencia ao gênero feminino. A maioria dos indivíduos havia cursado até oito anos de estudo e não praticava regularmente alguma atividade física. Os pacientes apresentaram diabetes diagnosticado há cerca de 15 anos e a hipertensão arterial e a dislipidemia foram comorbidades frequentes em ambos os grupos.

Os indivíduos utilizavam em média 7 medicamentos, dos quais 2,5 eram antidiabéticos, com predomínio da prescrição de metformina e insulina NPH. O índice de complexidade da farmacoterapia alcançou uma média acima de 20 pontos e aproximadamente 40% da amostra era aderente ao tratamento. Os valores médios de HbA1c, pressão arterial e colesterol LDL foram semelhantes entre os grupos. Além do baixo controle glicêmico, a amostra apresentou nível basal da pressão arterial sistólica acima da meta terapêutica preconizada. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto às características clínicas e sociodemográficas.

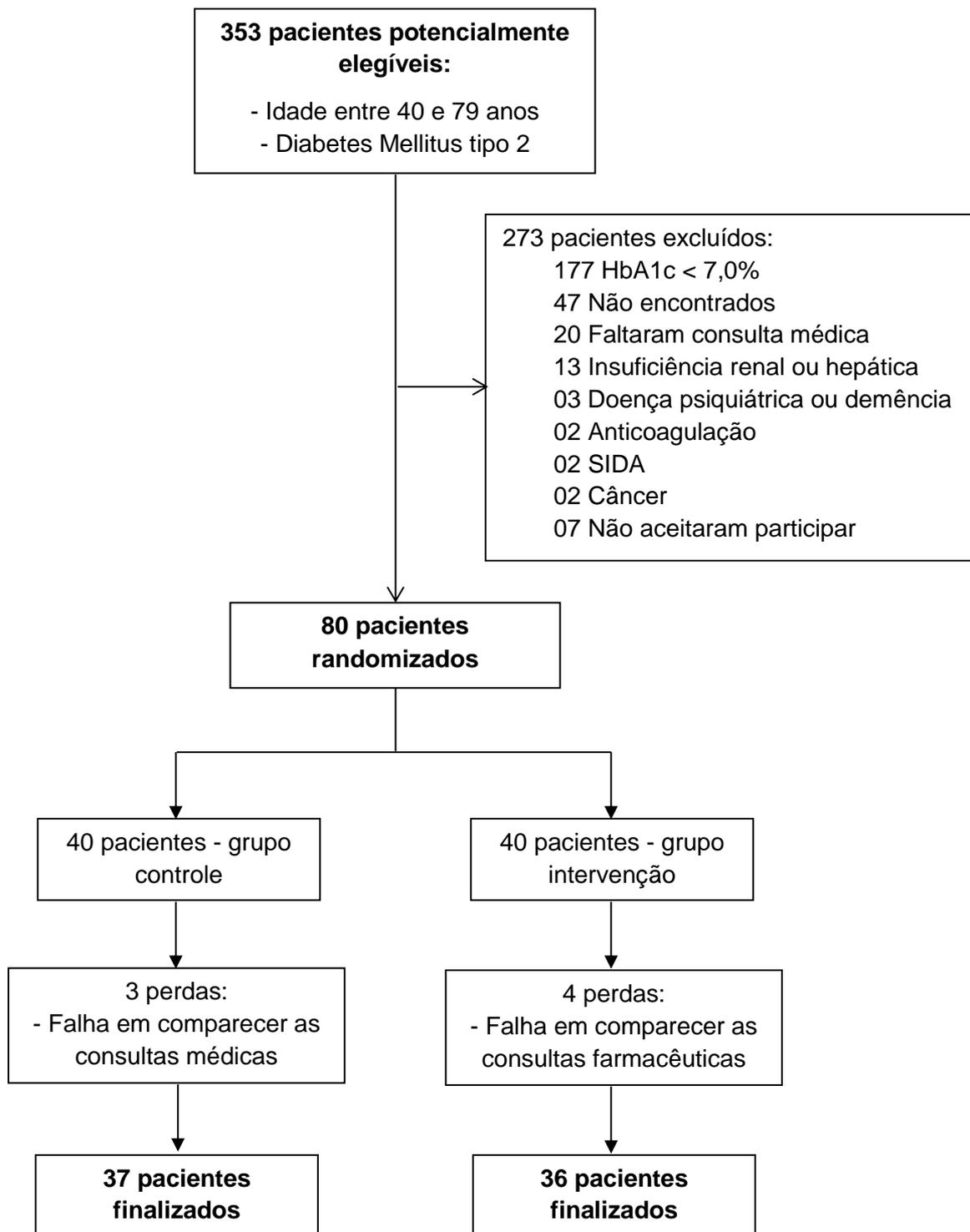


Figura 4.1. Fluxo de pacientes no decorrer do estudo.

Abreviaturas: SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; HbA1c – hemoglobina glicada.

Tabela 4.1. Características dos pacientes na linha de base do estudo.

Variável	Grupo intervenção n = 36	Grupo controle n = 37	Valor de p
Gênero feminino, n (%)	25 (69,4)	24 (64,9)	0,804
Idade média (DP)	61,1 (7,9)	62,4 (8,2)	0,504
Nível de escolaridade, n (%)			0,634
≤ 8 anos	23 (63,9)	21 (56,8)	
> 8 anos	13 (36,1)	16 (43,2)	
Consumo de cigarro, n (%)	4 (11,1)	1 (2,7)	0,199
Atividade física regular, n (%) ^a	13 (36,1)	9 (24,3)	0,315
Diagnóstico da doença, média (DP)	13,1 (7,7)	14,0 (8,2)	0,604
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão arterial	31 (86,1)	33 (89,2)	0,736
Dislipidemia	32 (88,9)	33 (89,2)	1,000
Medicamentos, média (DP)	6,92 (2,3)	6,92 (1,7)	0,996
ICF, média (±DP)	22,2 (6,8)	21,1 (4,8)	0,442
Antidiabéticos, média (DP)	2,50 (0,7)	2,54 (0,7)	0,798
Metformina, n (%)	30 (83,3)	32 (86,5)	0,754
Metformina, média (DP), mg/dia	1895,8 (1001,3)	2117,6 (904,3)	0,324
Insulina, n (%)	27 (75,0)	28 (75,7)	1,000
Insulina NPH, média (DP), UI/dia	42,5 (36,5)	37,4 (34,8)	0,542
HbA1c, média (DP), %	9,03 (1,3)	8,87 (1,4)	0,613
HbA1c > 9%, n (%)	17 (47,2)	15 (40,5)	0,640
PAS, média (DP), mmHg *	141,1 (16,7)	142,8 (19,7)	0,761
PAS < 130 mmHg, n (%) *	8 (25,8)	8 (24,2)	1,000
PAD, média (DP), mmHg *	78,7 (10,8)	76,8 (11,6)	0,495
PAD < 80 mmHg, n (%) *	14 (45,2)	18 (54,5)	0,617
Colesterol LDL, média (DP), mg/dL **	101,4 (36,5)	99,2 (27,3)	0,807
Colesterol LDL < 100 mg/dL, n (%) **	17 (60,7%)	12 (50,0%)	0,577
Aderente ao tratamento, n (%)	14 (38,9)	16 (43,2)	0,813
Pontuação da adesão, média (DP)	2,7 (1,3)	3,1 (1,0)	0,155

Abreviaturas: ICF – índice de complexidade da farmacoterapia; HbA1c – hemoglobina glicada; PAS – pressão arterial sistólica e PAD – pressão arterial diastólica.

^a No mínimo 3 vezes por semana, 30 minutos por dia.

* Apenas para pacientes com diagnóstico de Hipertensão Arterial: intervenção (n=31) e controle (n=33).

** Apenas para pacientes com diagnóstico de Dislipidemia e exame disponível antes e depois do estudo: intervenção (n=28) e controle (n=24).

4.4.2. Intervenções farmacêuticas

Todos os pacientes do grupo intervenção apresentaram ao menos um PRM ao longo do estudo. Um total de 189 PRMs foi documentado, com média de 5,3 (2,4) por paciente. Os PRMs estavam relacionados principalmente com a segurança (31,8%) e adesão ao tratamento (31,2%), conforme pode ser visto na Tabela 4.2. A não adesão foi o problema mais relacionado com experiências subjetivas, sendo notado o questionamento de muitos pacientes em relação à necessidade de utilizar os medicamentos (12,2%) e outros referiram não gostar de utilizá-los (5,3%).

A maioria das intervenções para resolver PRMs (66,1%) foi negociada e acordada diretamente entre o paciente e o farmacêutico clínico, sobretudo, em relação a instruções específicas sobre o uso adequado dos medicamentos e a importância do medicamento para o alcance das metas em saúde (Tabela 4.3). O médico esteve envolvido no restante das intervenções; mais frequentemente para modificar a dose do medicamento (13,8%) ou modificar o produto (7,9%). Quase todas as recomendações foram aceitas pelo prescritor (95,3%) e 88,9% dos PRMs foram resolvidos ou prevenidos durante o estudo.

Tabela 4.2. Distribuição dos problemas relacionados com os medicamentos.

Necessidade farmacoterapêutica	Tipo de PRM	PRM real ou potencial		Total n (%)
		Resolvido	Não resolvido	
Indicação	Medicamento desnecessário	4	0	4 (2,1)
	Necessidade de medicamento	13	1	14 (7,4)
Efetividade	Medicamento inefetivo	7	0	7 (3,7)
	Dose baixa	44	1	45 (23,8)
Segurança	Reação adversa	28	2	30 (15,9)
	Dose alta	29	1	30 (15,9)
Adesão	Não adesão	43	16	59 (31,2)
Total, n (%)		168 (88,9)	21 (11,1)	189 (100,0)

Tabela 4.3. Intervenções farmacêuticas para resolver problemas relacionados aos medicamentos.

Ações requeridas junto ao paciente ou médico	n (%)
Instruções específicas sobre o uso adequado de medicamentos	61 (32,3%)
Educação em saúde ao paciente	57 (30,2%)
Modificar dose do medicamento	26 (13,8%)
Modificar o produto	15 (7,9%)
Iniciar farmacoterapia	13 (6,9%)
Remover barreira para acesso ao medicamento	5 (2,6%)
Descontinuar farmacoterapia	4 (2,1%)
Iniciar monitorização laboratorial	4 (2,1%)
Orientação sobre o uso de dispositivos médicos	4 (2,1%)

4.4.3. Indicadores de processo

As mudanças nos indicadores de processo encontram-se detalhadas na Tabela 4.4. O número médio de medicamentos utilizados no grupo intervenção aumentou significativamente ao final do presente estudo (6,9 vs 7,6; $p < 0,001$), enquanto que no grupo controle não houve alteração. Não foram observadas mudanças significativas no número de antidiabéticos prescritos, no consumo de metformina e insulina NPH e na complexidade da farmacoterapia em ambos os grupos.

O grupo intervenção apresentou aumento significativo na proporção de pacientes aderentes (+33,3%; $p < 0,001$) e na pontuação média de adesão ao tratamento (+0,9; $p < 0,001$). As melhorias observadas foram significativamente superiores quando comparado ao grupo controle (+33,3% vs -5,4%; $p < 0,001$ e +0,9 vs +0,1; $p < 0,005$, respectivamente).

Tabela 4.4. Comparação dos indicadores de processo entre a linha de base e final do estudo.

Variável Clínica	Grupo Intervenção (n = 36)		Grupo Controle (n = 37)	
	Final do estudo	Diferença	Final do estudo	Diferença
Medicamentos, média (DP)	7,5 (2,5)	0,6 (0,9) ^b	7,0 (1,4)	0,1 (1,2)
ICF, média (DP)	22,9 (6,8)	0,7 (3,0)	22,1 (4,2)	1,0 (3,2)
Seção A – Forma de dosificação	4,2 (1,6)	0,2 (0,9)	4,2 (1,6)	0,2 (0,9)
Seção B – Frequência de dosagem	12,0 (4,6)	0,08 (2,1)	11,8 (2,6)	0,4 (2,1)
Seção C – Instruções adicionais	6,6 (1,9)	0,4 (1,0) ^b	6,1 (1,3)	0,4 (1,3)
Antidiabéticos, média (DP)	2,64 (0,8)	0,14 (0,4)	2,57 (0,6)	0,03 (0,6)
Metformina, média (DP), mg/dia	1808,3 (885,8)	-87,5 (620,0)	2037,8 (977,8)	-79,7 (656,5)
Insulina NPH, média (DP), UI/dia	43,8 (35,3)	1,4 (11,8)	40,0 (33,7)	2,6 (10,8)
Aderente ao tratamento, n (%)	26 (72,2) ^a	12 (33,3) ^{a,b}	14 (37,8)	- 2 (- 5,4)
Pontuação da adesão, média (DP)	3,6 (0,7) ^a	0,9 (1,3) ^{a,b}	3,2 (0,7)	0,1 (0,9)

Abreviaturas: ICF, índice de complexidade da farmacoterapia.

^a p < 0,05 – entre o grupo intervenção e controle

^b p < 0,05 – em relação à linha de base

Tabela 4.5. Comparação dos desfechos clínicos entre a linha de base e final do estudo.

Variável Clínica	Grupo Intervenção (n = 36)		Grupo Controle (n = 37)	
	Final do estudo	Diferença	Final do estudo	Diferença
HbA1c, média (DP), %	8,24 (1,3)	-0,79 (1,0) ^{a,b}	8,71 (1,3)	-0,16 (1,2)
HbA1c controlada (< 7%), n (%)	6 (16,7)	6 (16,7) ^b	1 (2,7)	1 (2,7)
HbA1c pobremente controlada (> 9%), n (%)	9 (25,0)	- 8 (- 22,2)	12 (32,4)	- 3 (- 8,1)
HbA1c controlada conforme meta individual, n (%) *	9 (25,0)	9 (25,0) ^{a,b}	2 (5,4)	2 (5,4)
PAS, média (DP), mmHg **	128,6 (12,7) ^a	-12,5 (16,4) ^b	138,4 (23,0)	-4,4 (18,9)
Controle da PAS (< 130 mmHg), n (%) **	21(67,7) ^a	13 (41,9) ^{a,b}	13 (39,4)	5 (15,2)
PAD, média (DP), mmHg **	72,5 (11,0)	-6,3 (12,2) ^b	73,7 (13,4)	-3,2 (12,0)
PAD controlada (< 80 mmHg), n (%) **	24 (77,4)	10 (32,2) ^b	24 (72,7)	6 (18,2)
Colesterol LDL, média (DP), mg/dL ***	91,2 (31,8)	-10,2 (25,5) ^b	87,0 (24,2)	-12,2 (21,4) ^b
Colesterol LDL controlado (< 100 mg/dL), n (%) ***	18 (64,3)	1 (3,6)	17 (70,8)	5 (20,8)

Abreviaturas: HbA1c – hemoglobina glicada; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica.

* Meta < 8% para pacientes com história de hipoglicemia severa, complicações micro e macrovasculares, elevado número de comorbidades e dificuldade em atingir o controle glicêmico apesar do uso de múltiplos medicamentos, incluindo insulina; e < 7% para os demais.

** Apenas pacientes com diagnóstico de Hipertensão Arterial: intervenção (n=31) e controle (n=33).

*** Apenas para pacientes com diagnóstico de Dislipidemia e exame disponível antes e depois do estudo: intervenção (n=28) e controle (n=24).

^a p < 0,05 – entre o grupo intervenção e controle

^b p < 0,05 – em relação à linha de base

4.4.3. Desfechos clínicos

Ao final deste estudo, o grupo intervenção obteve reduções significativas nos níveis de HbA1c (-0,79; $p < 0,0001$), pressão arterial sistólica e diastólica (-12,5; $p = 0,0002$ e -6,3; $p = 0,007$, respectivamente) e colesterol LDL (-10,2; $p = 0,043$), enquanto que apenas o colesterol LDL foi significativamente reduzido no grupo controle (-12,2; $p = 0,010$). Além disso, somente no grupo intervenção houve um aumento significativo na proporção de pacientes que alcançaram as metas preconizadas para HbA1c (<7%: +16,7; $p = 0,025$ e individual: +25,0%; $p = 0,002$) e pressão arterial sistólica e diastólica (+41,9; $p = 0,002$ e +32,2; $p = 0,033$, respectivamente). Comparado ao cuidado usual, os pacientes do grupo intervenção mostraram maior redução nos níveis de HbA1c (-0,79 vs -0,16; $p = 0,015$), e aumento na proporção de pacientes que alcançaram a meta individual da HbA1c (+25,0% vs +5,4%; $p = 0,02$) e da pressão arterial sistólica (+41,9 vs +15,2; $p = 0,026$) (Tabela 4.5).

4.5. DISCUSSÃO

O modelo de colaboração médico-farmacêutico proposto demonstrou ser efetivo para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada e pode trazer avanços para a literatura do tema. No Brasil, a maioria das evidências do benefício das intervenções farmacêuticas no manejo do diabetes é oriunda de estudos conduzidos em farmácias comunitárias, sem grupo controle ou com desenho de estudo não randomizado (BORGES et al., 2010; CORRER et al., 2011; BALISA-ROCHA et al., 2012; ZUBIOLI et al., 2013). Somado a isto, a maioria dos ensaios clínicos controlados randomizados relatam intervenções farmacêuticas no contexto dos cuidados primários de saúde (CHOE et al, 2005; SCOTT et al., 2006; JACOBS et al., 2012; MOURÃO et al., 2013).

Comparado ao cuidado usual, os pacientes que receberam intervenções farmacêuticas exibiram maior redução nos níveis de HbA1c. A diferença média detectada entre os grupos foi similar aos resultados da meta-análise realizada por Machado et al. (2007) (-0,62%), contudo inferior ao achado de Collins et al.

(2011) (-0,76%). Ainda, observou-se um aumento na proporção de pacientes que obtiveram o controle glicêmico (HbA1c < 7%) dentro do grupo intervenção, sendo que a melhora não foi superior ao grupo controle ($p= 0,056$). Em estudos similares – conduzidos no cuidado secundário para diabéticos não controlados – Chan et al. (2012) não notaram melhora na taxa de controle glicêmico dentro do grupo intervenção, enquanto que outro estudo publicado por Jarab et al. (2012) apontou diferenças significativas a favor deste grupo, comparado ao cuidado usual.

Também é importante lembrar que a amostra deste estudo era composta por pacientes com diabetes de difícil controle, cujas características podem levar a um maior risco para danos ocasionados pela redução agressiva da glicose sanguínea (idade avançada, várias comorbidades, longa duração do diabetes, uso de múltiplos antidiabéticos - incluindo insulina). Desse modo, metas menos rigorosas para a HbA1c (ou seja, < 8%) foram comumente estabelecidas para determinados pacientes. Se considerarmos as metas individualizadas, o grupo intervenção apresentou aumento significativo na taxa de controle glicêmico, o qual foi superior ao observado no grupo controle. A prática de individualizar as metas de HbA1c está em consonância com a recomendação da diretriz clínica usada como referência neste estudo (ADA, 2012).

Juntamente com melhor controle glicêmico, o grupo intervenção mostrou melhora significativa na redução e controle da pressão arterial e na redução do colesterol LDL. No entanto, apenas a porcentagem de pacientes que atingiram o controle da pressão arterial sistólica foi estatisticamente superior em relação ao grupo controle. Recente meta-análise (SANTSCHI et al., 2012) indicou que intervenções farmacêuticas para pacientes com diabetes estão associadas a reduções significativas na pressão arterial e colesterol LDL, quando comparado aos cuidados usuais. Acreditamos que, provavelmente, o presente estudo pode não apresentar tamanho de amostra e poder suficiente para detectar diferenças nos desfechos clínicos secundários. De toda forma, os resultados reportados são notadamente relevantes tendo em vista que reduções da pressão arterial e do colesterol LDL em pacientes diabéticos estão fortemente associados com redução do risco cardiovascular (FERGUSON et al., 2013).

Durante o estudo, todos os pacientes apresentaram ao menos um PRM. A maioria dos problemas documentados envolvia a não adesão terapêutica, o que corrobora com outros estudos conduzidos no Brasil (BORGES et al., 2010; CORRER et al., 2011). Dentre as barreiras identificadas, houve destaque para o questionamento do paciente em relação à necessidade da farmacoterapia, ao contrário do que é comumente descrito na literatura, como o não entendimento das instruções ou a dificuldade de acesso ao medicamento (ODEGARD et al., 2008). Desta forma, somadas a estratégias-chave como cartão da medicação e simplificação do esquema de dosagem, o farmacêutico buscou educar sobre o medicamento, evidenciando o papel do mesmo para a promoção de resultados terapêuticos satisfatórios.

A maioria das recomendações efetuadas junto à equipe médica envolvia a substituição ou adição de medicamento ou um ajuste de dose, quer seja para o controle do diabetes ou demais condições que não respondiam ao tratamento usual. Quase todas as recomendações foram aceitas pelo prescritor, sendo a taxa encontrada superior ou semelhante a outros estudos desenvolvidos em ambulatórios (BORGES et al., 2010; CHAN et al., 2012). Possivelmente, o êxito do processo colaborativo entre o médico e farmacêutico ocorreu devido ao fato de ambos os profissionais trabalharem lado a lado (mesma hora e ambiente), o que facilitou as discussões acerca da farmacoterapia. Ainda, a equipe médica estava ciente do estudo e concordava com a responsabilidade do farmacêutico no cuidado dos pacientes diabéticos.

A melhora dos desfechos clínicos dentro do grupo intervenção pode ser atribuída, sobretudo, ao manejo da farmacoterapia e a orientação sobre o uso dos medicamentos, já que a amostra estudada havia sido exposta previamente a educação em saúde. Somado a isto, a abordagem utilizada neste estudo foi centrada no paciente, cujas perspectivas e necessidades foram incorporadas pelo farmacêutico durante o julgamento clínico e nos processos de tomada de decisão (RAMALHO-DE OLIVEIRA et al., 2012). Segundo Bolen et al. (2014), o envolvimento ativo de diabéticos tipo 2 não controlados dentro dos cuidados em saúde pode acarretar um forte impacto cumulativo em ambas morbidade e mortalidade.

4.5.1. Forças e limitações

Este estudo piloto apresenta algumas forças e limitações. Inicialmente, é importante destacar que a alta taxa de controle glicêmico verificado durante o recrutamento dos pacientes contrasta dos achados nacionais e internacionais (VIANA et al., 2013; ALI et al., 2013). Além disso, verificou-se que na amostra estudada era comum a utilização de insulina e o recebimento de educação em saúde estruturada, o que a torna distinta da maioria dos pacientes diabéticos atendidos no sistema público de saúde brasileiro (GUIDONI et al., 2012). Tais fatos podem reforçar a importância clínica dos resultados obtidos, mas também podem limitar a generalização de nossos achados.

O cálculo do tamanho da amostra não considerou outros desfechos importantes para o controle do risco cardiovascular em pacientes diabéticos, como pressão arterial e colesterol. Contudo, o tamanho alvo da amostra de 40 pacientes por grupo foi considerado adequado e prático para o estudo piloto. Ainda, não foram avaliados resultados humanísticos, como qualidade de vida ou satisfação dos pacientes com o atendimento ambulatorial, tendo em vista o pouco tempo disponível para a consulta farmacêutica e a possível sobrecarga dos pacientes. Análises econômicas não foram realizadas em virtude da não disponibilidade de todos os dados necessários aos cálculos envolvidos, razão pela qual a relação custo-efetividade do modelo de serviço desenvolvido não foi comprovada.

Finalmente, os médicos não estavam blindados ao serviço prestado pelo farmacêutico-pesquisador, o que pode ter gerado algum efeito no cuidado dos pacientes com diabetes em ambos os grupos de estudo. Alguns dos pacientes deste estudo não dispunham de exames laboratoriais de colesterol LDL, sendo a perda balanceada entre os grupos. Apesar destas limitações, o desenho de estudo proposto tinha o intuito de minimizar a influência do farmacêutico clínico na prática e rotina usual do ambulatório e, dessa forma, tentar refletir o tanto quanto possível a efetividade do mundo real.

4.6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo piloto demonstram que o modelo de cuidado colaborativo médico-farmacêutico desenvolvido é viável e mais efetivo que o cuidado usual em reduzir os níveis de HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2 não controlada. Tal achado foi influenciado, provavelmente, pela otimização do uso dos medicamentos, que proporcionou aumento da adesão ao tratamento e não alterou significativamente o número ou consumo médio de antidiabéticos ou a complexidade da farmacoterapia. Pesquisas futuras são necessárias para acompanhar os benefícios em longo prazo e a sustentabilidade do modelo de cuidado proposto.

4.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADA - American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. v. 35, suppl 1:S11-63, 2012.
- ALI, M.K.; BULLARD, K.M.; SAADDINE, J.B.; COWIE, C.C.; IMPERATORE, G.; GREGG, E.W. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. v. 368, p. 1613-1624, 2013.
- BALISA-ROCHA, B.J.; GUIMARÃES, V.G.; MESQUITA, A.R.; AGUIAR, P.M., KRASS, I.; LYRA JR, D.P. Enhancing health care for type 2 diabetes in Northern Brazil: A pilot study of pharmaceutical care in community pharmacy. *Afr. J. Pharm. Pharmacol*. v. 6, p. 2584-2591, 2012.
- BOLEN, S.D.; CHANDAR, A.; FALCK-YTTER, C.; TYLER, C.; PERZYNSKI, A.T.; GERTZ, A.M.; SAGE, P.; LEWIS, S.; COBABE, M.; YE, Y.; MENEGAY, M.; WINDISH, D.M. Effectiveness and Safety of Patient Activation Interventions for Adults with Type 2 Diabetes: Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-regression. *J Gen Intern Med*. v. 29, p. 1166-1176, 2014.

- BORGES, A.P.; GUIDONI, C.M.; FERREIRA, L.D.; de FREITAS, O. PEREIRA, L.R. The pharmaceutical care of patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharm World Sci.* v. 32 p. 730-736, 2010.
- CHAN, C.W.; SIU, S.C.; WONG, C.K.; LEE, V.W. A pharmacist care program: positive impact on cardiac risk in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* v. 17, p. 57-64, 2012.
- CHOE, H.M.; MITROVICH, S.; DUBAY, D.; HAYWARD, R.A.; KREIN, S.L.; VIJAN, S. Proactive case management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus by a clinical pharmacist: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* v. 11, p. 253- 260, 2005.
- CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M.; MORLEY, P.C. *Pharmaceutical care practice: the patient centered approach to medication management*, 3rd ed., New York: Mc Graw Hill, 2012.697 p.
- CLIFFORD, R.M.; DAVIS, W.A.; BATTY, K.T.; DAVIS, T.M.; Fremantle Diabetes Study. Effect of a pharmaceutical care program on vascular risk factors in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* v. 28, p. 771-776, 2005.
- COLLINS, C.; LIMONE, B.L.; SCHOLLE, J.M.; COLEMAN, C.I. Effect of pharmacist intervention on glycemic control in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* v. 92, p. 145-152, 2011.
- CORRER, C.J.; MELCHORS, A.C.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; PONTAROLO, R. Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 diabetes patients in Brazil. *Int J Clin Pharm.* v. 33, p. 273-280, 2011.
- DE CASTRO, M.S.; CORRER, C.J. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Brazil. *Ann Pharmacother.* v.41, p.1486-1493, 2007.
- FERGUSON LD, SATTAR N. Reducing cardiovascular disease risk in type 2 diabetes: is the focus on glycaemia warranted? *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(5):387-91.
- FOX, C.S. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med.* v. 20, p. 90-95, 2010.

GUARIGUATA L.; WHITING, D.R.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, J.E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* v. 103, p. 137-149, 2014.

GUIDONI, C.M.; BORGES, A.P.; FREITAS, O.D.; PEREIRA, L.R. Prescription patterns for diabetes mellitus and therapeutic implications: a population-based analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* v. 56, p. 120-127, 2012.

JACOBS, M.; SHERRY, P.S.; TAYLOR, L.M.; AMATO, M.; TATARONIS, G.R.; CUSHING, G. Pharmacist Assisted Medication Program Enhancing the Regulation of Diabetes (PAMPERED) study. *J Am Pharm Assoc.* v. 52, p. 613-621, 2012.

JARAB, A.S.; ALQUDAH, S.G.; MUKATTASH, T.L.; SHATTAT, G.; AL-QIRIM, T. Randomized controlled trial of clinical pharmacy management of patients with type 2 diabetes in an outpatient diabetes clinic in Jordan. *J Manag Care Pharm.* v. 18, p. 516-526, 2012.

MACHADO, M.; BAJCAR, J.; GUZZO, G.C.; EINARSON, T.R. Sensitivity of Patient Outcomes to Pharmacist Interventions. Part I: Systematic Review and Meta-Analysis in Diabetes Management. *Ann Pharmacother.* v. 41, p. 1569-1582, 2007.

MELCHIORS, A.C.; CORRER, C.J.; FERNÁNDEZ-LLIMOS, F. Translation and validation into Portuguese language of the medication regimen complexity index. *Arq Bras Cardiol.* v. 89, p. 210-218, 2007.

MENDES, E.V. *As redes de atenção à saúde.* / Eugênio Vilaça Mendes. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. 549 p.

MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* v. 24, p. 67-74, 1986.

MOURÃO, A.O.; FERREIRA, W.R.; MARTINS, M.A.; REIS, A.M.; CARRILLO, M.R.; GUIMARÃES, A.G.; EV, L.S. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm.* v. 35, p. 79-86, 2013.

- NAM, S.; CHESLA, C.; STOTTS, N.A.; KROON, L.; JANSON, S.L. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Res Clin Pract.* v. 93, p. 1-9, 2011.
- ODEGARD, P.S.; GRAY, S.L. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* v. 34, p. 692-697, 2008.
- RAMALHO-DE OLIVEIRA, D.; SHOEMAKER, S.J.; EKSTRAND, M.; ALVES, M.R. Preventing and resolving drug therapy problems by understanding patients' medication experiences. *J Am Pharm Assoc.* v. 52, p. 71-80, 2012.
- SANTSCHI, V.; CHIOLERO, A.; PARADIS, G.; COLOSIMO, A.L.; BURNAND, B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* v. 35, p. 2706-2717, 2012.
- SCOTT, D.M.; BOYD, S.T.; STEPHAN, M.; AUGUSTINE, S.C.; REARDON, T.P. Outcomes of pharmacist-managed diabetes care services in a community health center. *Am J Health Syst Pharm.* v. 63, p. 2116-2122, 2006.
- TRICCO, A.C.; IVERS, N.M.; GRIMSHAW, J.M.; MOHER, D.; TURNER, L.; GALIPEAU, J.; HALPERIN, I.; VACHON, B.; RAMSAY, T.; MANNS, B.; TONELLI, M.; SHOJANIA, K. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* v. 379, p. 2252-2261, 2013.
- VIANA, L.V.; LEITÃO, C.B.; KRAMER, C.K.; ZUCATTI, A.T.; JEZINI, D.L.; FELÍCIO, J.; VALVERDE, A.B.; CHACRA, A.R.; AZEVEDO, M.J.; GROSS, J.L. Poor glycaemic control in brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open.* v. 3, e003336, 2013.
- ZUBIOLI, A.; da SILVA, M.A.R.C.P.; TASCA, R.S.; CURI, R.; BAZOTTE, R.B. Pharmaceutical consultation as a tool to improve health outcomes for patients with type 2 diabetes. *Braz. J. Pharm. Sci.* v.49, p. 85-94, 2013.

4.8. Apêndices

4.8.1. Modelo de folheto informativo padronizado pelo HU-USP





Conheça a sua doença



- Saber qual é a causa do aumento ou da diminuição do nível de açúcar no sangue é o primeiro passo para controlá-lo.
- Use sempre um cartão de identificação de diabético. Ele pode salvar sua vida.
- Tenha sempre consigo balas ou tabletes de açúcar.
- Reconheça os sintomas e trate-os prontamente.
- É muito importante registrar os valores de glicemia medidos em casa em um diário, pois será útil para o controle adequado do seu diabetes.



Hospital Universitário
Universidade de São Paulo
Grupo de Doenças Metabólicas
metabolica@hu.usp.br

2004

Hipoglicemia e Hiperglicemia

Hipoglicemia

é a queda exagerada do nível de açúcar no sangue: menor que 70 mg/dl

Pode ser causada por:

- Não comer o suficiente, ou demorar a comer;
- Usar medicações para o diabetes em excesso;
- Exercícios físicos em excesso;
- Consumo de bebidas alcoólicas;
- Vômitos ou diarreia.

Você pode apresentar:

- Fome súbita;
- Fraqueza, cansaço;
- Tremores, tontura;
- Sudorese, pele fria;
- Dor de cabeça;
- Mudança de comportamento;
- Desorientação, irritabilidade;
- Pesadelos (hipoglicemia noturna)
- Convulsões



Hiperglicemia

é o aumento exagerado do nível de açúcar no sangue

Pode ser causada por:

- Comer demasiadamente;
- Usar medicação em doses insuficientes;
- Fazer pouco exercício físico;
- Tensão emocional;
- Doença aguda ou infecção.

Você pode apresentar:

- Muita fome;
- Muita sede e garganta seca;
- Urinar muitas vezes;
- Perda de peso;
- Visão turva;
- Muito cansaço e sonolência;
- Indigestão, vômitos, dor abdominal;
- Inconsciência nos casos graves



O que fazer:

1. Comer algo doce, como uma colher de açúcar, ou dois bombons.
2. Verificar sua glicemia usando o glicosímetro. Se o nível continuar baixo, ingerir outra colher de açúcar.
3. Informar o médico ou a enfermeira para avaliar a necessidade de ajustes.
4. Se a pessoa estiver inconsciente, colocar o açúcar por dentro da bochecha e friccionar por fora.

PROCURAR UM PRONTO SOCORRO IMEDIATAMENTE!



O que fazer:

1. Verifique sua glicemia usando o glicosímetro.
2. Tome seus remédios regularmente, como orientado por seu médico.
3. Siga rigorosamente seu programa alimentar e de exercícios físicos.
4. Informar o médico ou a enfermeira caso o nível de açúcar continue se mantendo em níveis acima dos indicados para o seu caso.
5. Se a pessoa estiver com vômitos ou inconsciente,

PROCURAR UM PRONTO SOCORRO IMEDIATAMENTE!



4.8.2. Identificação e classificação dos problemas relacionados ao uso dos medicamentos (Cipolle et al., 2012)

Problemas relacionados ao uso de medicamentos	Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Indicação
		<p>1. Medicamento Desnecessário</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Não há indicação <input type="checkbox"/> Duplicidade terapêutica <input type="checkbox"/> Terapia não farmacológica indicada <input type="checkbox"/> Tratamento de RAM previsível <p>2. Precisa medicamento adicional</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Condição não tratada <input type="checkbox"/> Preventiva/profilática <input type="checkbox"/> Sinergismo/potencialização
	Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Efetividade
		<p>3. Medicamento não efetivo</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Medicamento mais efetivo disponível <input type="checkbox"/> Condição refratária ao medicamento <input type="checkbox"/> Forma farmacêutica inapropriada <input type="checkbox"/> Não efetivo para a condição <p>4. Dose baixa</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Dose errada <input type="checkbox"/> Frequência inapropriada <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Duração inapropriada
	Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Segurança
		<p>5. Reação adversa ao medicamento</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Efeito colateral indesejável <input type="checkbox"/> Reação alérgica <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Contraindicação <input type="checkbox"/> Administração muito rápida

		6. Dose alta <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Dose incorreta<input type="checkbox"/> Frequência inapropriada<input type="checkbox"/> Duração inapropriada<input type="checkbox"/> Interação medicamentosa<input type="checkbox"/> Administração incorreta
	Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Cumprimento
		7. Não adesão <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Não entende as instruções<input type="checkbox"/> Paciente prefere não tomar<input type="checkbox"/> Paciente esquece de tomar<input type="checkbox"/> Produto muito caro<input type="checkbox"/> Não consegue engolir ou administrar<input type="checkbox"/> Produto não disponível no mercado

4.8.3. Modelo de cartão dos medicamentos

Paciente: _____ Prontuário: _____
 Médico resp.: _____ Data: ___/___/___

TABELA DE HORÁRIO DOS MEDICAMENTOS

Período	Horário	Quantidade	Medicamento	Como usar			
				 Água	 Leite	 Suco	 Outro
Jejum							
Café da Manhã 							
Intervalo 1							
Almoço 							
Intervalo 2							
Jantar 							
Intervalo 3							
IMPORTANTE: ANOTAR NO VERSO QUALQUER REAÇÃO DESAGRADÁVEL COM O MEDICAMENTO E TRAZER ESTA FICHA NA PRÓXIMA CONSULTA							
Observações:							

Farmacêutica resp. :
 Dra. Patricia Melo Aguiar CRF – SP: 67.441
aguilar.pm@usp.br / (11) 99967-4637

CAPÍTULO 5

Conclusões gerais

Considerando-se os objetivos e os resultados obtidos no presente trabalho, apresentam-se, a seguir, as conclusões:

- As revisões foram publicadas em inglês, especialmente por autores dos Estados Unidos, a população alvo incluiu pacientes com diabetes tipo 1 ou 2, e a maioria dos estudos avaliados não realizou síntese quantitativa dos dados na forma de meta-análise.
- A qualidade da apresentação textual e a metodológica estavam abaixo do ideal entre revisões sistemáticas e meta-análises sobre intervenções farmacêuticas em pacientes com diabetes.
- Os problemas mais frequentes incluíram a falta de registro do protocolo de estudo, a ausência de lista dos estudos excluídos e a falta de clareza quanto à declaração de conflitos de interesses.
- As revisões sistemáticas com meta-análise apresentaram maior escore de qualidade, mesmo para os itens não exclusivos para este tipo de estudo. Em todas foram avaliadas apenas resultados clínicos e houve moderada a substancial heterogeneidade na maior parte dos parâmetros avaliados.
- Melhorias futuras são necessárias de modo a prover estudos de maior qualidade e que melhor suportem a tomada de decisão para o cuidado de pacientes com diabetes.
- A maioria das evidências das intervenções farmacêuticas em diabéticos tipo 2 provém de ensaios clínicos controlados randomizados conduzidos nos Estados Unidos, em ambulatório, por meio de contato individual face a face. Todos os estudos realizaram intervenções educativas e a maior parte avaliou o processo de uso dos medicamentos e forneceu material de suporte.
- Em geral, a amostra apresentou baixa qualidade metodológica. Os itens menos reportados de forma apropriada foram a ocultação da alocação, o cegamento e o relato de desfecho seletivo.

- A maioria dos estudos apresentou pobre relato quanto às características do desenho do estudo e condutas realizadas pelo farmacêutico, o que dificulta o mapeamento das intervenções e interpretação dos resultados.
- Elevada heterogeneidade clínica e metodológica foi verificada entre os estudos primários. Futuras pesquisas são necessárias para investigar o quanto estas diferenças podem refletir em heterogeneidade estatística e elucidar quais os componentes das intervenções farmacêuticas são mais efetivos no cuidado dos pacientes com diabetes.
- A maioria dos pacientes do ensaio clínico desenvolvido no ambulatório de doenças metabólicas do HU-USP (estudo piloto) pertencia ao gênero feminino, havia cursado até oito anos de estudo e não praticava algum tipo de atividade física. O grupo também apresentou alta prevalência de comorbidades cardiovasculares, sendo a prescrição de insulina comum.
- A farmacoterapia utilizada de forma inadequada causou o aparecimento de diversos PRMs, destacando-se os de efetividade e de adesão ao tratamento. Ao final do estudo, quase todos os PRMs reais e potenciais documentados foram solucionados.
- O estudo piloto apontou que o modelo de cuidado colaborativo médico-farmacêutico desenvolvido é viável e mais efetivo que o cuidado usual em reduzir os níveis de HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2 não controlada.
- O resultado foi influenciado, possivelmente, pela otimização do uso dos medicamentos, que possibilitou aumento da adesão terapêutica, assim como não alterou significativamente o número ou consumo médio de antidiabéticos ou a complexidade da farmacoterapia.
- Pesquisas futuras são necessárias para acompanhar os benefícios em longo prazo, em conjunto com a sustentabilidade do modelo de cuidado proposto.

ANEXO A

**Informações para os membros da banca
julgadora de Doutorado**



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Secretaria de Pós-Graduação

Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a argüição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para argüir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a argüição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a argüição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na argüição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 23 de maio de 2014.

Prof. Dr. Adalberto Pessoa Junior
Presidente da CPG/FCF/USP

ANEXO B

**Aprovação dos comitês de ética do HU e FCF-
USP**



São Paulo, 20 de agosto de 2011.

Ilmo(a). Sr(a).

Profa. Dra. Silvia Storpirtis

Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Impacto da atenção farmacêutica sobre o manejo da hipertensão não controlada em pacientes idosos com Diabetes mellitus tipo II”-
Pesquisador(a) responsável: Profa. Dra. Silvia Storpirtis – **Co-Autor(es):** Patrícia Melo Aguiar, Divaldo Pereira de Lyra Júnior, Egidio Lima Dórea, Ana Luiza Pereira Moreira Mori - **Registro CEP-HU/USP:** 1113/11 – **SISNEP CAAE:** 0005.0.018.198-11.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 19 de agosto de 2011, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra “c”.

O primeiro relatório está previsto para 19 de agosto de 2012.

Atenciosamente,



Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

 Faculdade de Ciências Farmacêuticas
 Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer CEP/FCF/74/2011

Protocolo CEP/FCF/569

CAAE:0005.0.018.198-11

I - Identificação:

Projeto de Pesquisa:	Impacto da atenção farmacêutica sobre o manejo da hipertensão não controlada em pacientes idosos com Diabetes Mellitus tipo II
Pesquisador Responsável:	Profa. Dra. Sílvia Storpiaris
Aluna de Pós-Graduação:	Patrícia Melo Aguiar
Instituição:	Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

II - Sumário Geral do Protocolo:

Apesar das evidências de que o tratamento anti-hipertensivo é eficaz em reduzir a morbimortalidade cardiovascular, estudos brasileiros apontam que apenas 19,6% dos pacientes mantêm um controle adequado da pressão arterial (PA). Tal situação pode ser potencialmente agravada na presença de condições clínicas associadas, como Diabetes Mellitus. Desta forma, o estudo terá por objetivo avaliar o impacto da Atenção Farmacêutica sobre o manejo da hipertensão não controlada em pacientes idosos com Diabetes Mellitus tipo II. Para tanto, será realizado um ensaio clínico randomizado no ambulatório de Doenças Metabólicas do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Será obtida uma amostra aleatória composta por 48 pacientes com diagnóstico de hipertensão essencial e Diabetes Mellitus tipo II, ambos os gêneros, com idade entre 60 e 65 anos e PA > 130/80 mmHg (não controlada). O farmacêutico agendará consultas mensais, cada uma com duração de 40-50min, por um período de doze meses (janeiro a dezembro/2012). As intervenções farmacêuticas serão centradas na promoção de educação em saúde e monitoramento de problemas relacionados à farmacoterapia. Será avaliado o impacto do programa sobre os resultados clínicos (PA, índice de massa corpórea, circunferência abdominal e adesão ao tratamento), humanísticos (qualidade de vida e satisfação do paciente) e econômicos (uso de recursos em saúde). Espera-se que o serviço de Atenção Farmacêutica oferecido possa otimizar a farmacoterapia, reduzir

Página 1


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

 Faculdade de Ciências Farmacêuticas
 Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

as condições de morbimortalidade cardiovascular, promovendo satisfação e qualidade de vidas aos idosos portadores de Hipertensão e Diabetes Mellitus.

II – Situação do Projeto: APROVADO em reunião de 30 de maio de 2011.

Cabe ao pesquisador:

- Comunicar ao CEP:
 - Eventuais modificações no projeto aguardando a apreciação e aprovação do CEP;
 - A interrupção do projeto;
- Apresentar relatório parcial em julho/2012 e relatório final em junho/2014.

São Paulo, 01 de junho de 2011.

Profa. Dra. Maria Landgraf
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 GEP/FCF/USP

ANEXO C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Nome do paciente ou responsável legal: _____

2. Nº do documento de identidade: _____

3. Sexo: () Masculino () Feminino

4. Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

5.

Endereço: _____ Nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____

6. Telefone: _____

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIÊNTÍFICA

1. **Título do Projeto de Pesquisa:** "Impacto da Atenção Farmacêutica sobre o manejo da Hipertensão não controlada em pacientes com Diabetes Mellitus tipo II"

2. **Pesquisadora responsável:** Silvia Storpirtis. Farmacêutica – CRF/SP 9794-8

3. **Avaliação do risco da pesquisa:** risco mínimo

4. **Duração da Pesquisa:** 1 ano

III. CARTA - CONVITE

Prezado paciente, a Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP juntamente com o Hospital Universitário - USP desenvolverão um estudo piloto dirigido a pacientes com Diabetes Mellitus. Serão oferecidos atendimentos com profissionais farmacêuticos e alunos de graduação em Farmácia, tendo como objetivo o uso correto dos seus medicamentos, a adesão ao tratamento e a melhora da sua saúde.

Caso aceite participar, você responderá a alguns questionários e poderão ser realizadas medidas da sua pressão arterial. Durante estes atendimentos com o farmacêutico, o (a) Sr (a) terá como benefícios o esclarecimento sobre quaisquer dúvidas a respeito do seu tratamento e o (a) Sr (a) receberá orientação individualizada para que seus medicamentos funcionem o melhor possível.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você terá a liberdade de recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo à continuidade do seu cuidado e tratamento.

Fica assegurada ainda a confidencialidade de sua identidade, bem como sigilo dos resultados obtidos, garantindo assim sua privacidade. Os resultados do estudo serão publicados sem revelar sua identidade, entretanto, estarão disponíveis para consulta pela equipe envolvida no projeto, e pelo Comitê de Ética.

O risco da pesquisa é mínimo e, desta forma, não são esperados problemas de qualquer tipo durante sua participação. Entretanto, no caso de qualquer intercorrência relacionada ao projeto, fica assegurado que o (a) Sr (a) receberá assistência e tratamento adequado.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase deste estudo. E não haverá reembolso de despesas referentes ao seu deslocamento para cada visita ao farmacêutico. Caso apresente intercorrências ou para esclarecimento de quaisquer dúvidas, você pode entrar em contato com as farmacêuticas ou Comitê de Ética:

Ms. Patrícia Melo Aguiar / contato: (11) 9967-4637

Dr^a Ana Luiza Pereira Moreira Mori / contato: (11) 3091-9246

Prof.^a Dr^a Silvia Storpirtis / contato: (11) 3091-3623

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário. Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP: 05508-000 – São Paulo – SP - Telefone: 3091-9457 – Fax: 3091-9452 – e-mail: cep@hu.usp.br.

IV. DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Declaro que, após convenientemente esclarecido pela pesquisadora e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do sujeito de pesquisa ou
responsável legal

Pesquisadora responsável
FCF-USP

ANEXO D

Artigo publicado

Exploring the Quality of Systematic Reviews on Pharmacist Interventions in Patients With Diabetes: An Overview

Annals of Pharmacotherapy
2014, Vol. 48(7) 887–896
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028014529411
aop.sagepub.com


Patricia Melo Aguiar, MSc¹, Giselle de Carvalho Brito, MSc²,
Cassiano Januario Correr, PhD³, Divaldo P. Lyra Júnior, PhD²,
and Silvia Storpirtis, PhD¹

Abstract

Objective: To assess the reporting and methodological quality of systematic reviews and meta-analysis studies on pharmacist interventions in patients with diabetes. **Data Sources:** A comprehensive literature search was performed in MEDLINE, Scopus, and LILACS databases for systematic reviews and meta-analysis studies published from January 1990 to June 2013. The standardized search strategy included the use of MeSH terms or text words related to pharmacist interventions, diabetes, and systematic reviews. **Study Selection and Data Extraction:** The overview included systematic reviews and meta-analysis studies published in English, Portuguese, or Spanish that evaluated the effect of pharmacist intervention on outcomes for diabetic patients. Two independent authors performed study selection, data extraction, and quality assessment with a consensus process to address disagreements. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) and Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) checklists were used to assess reporting characteristics and methodological quality, respectively. **Data Synthesis:** The literature search yielded 101 records of potential interest, of which 7 satisfied the inclusion criteria. The total average (SD) for PRISMA and AMSTAR scores were 17.4 (5.6) out of 27 and 6.9 (2.0) out of 11, respectively. The most frequent problems included nonregistration of study protocol, absence of a list of excluded studies, and unclear acknowledgment of conflicts of interests. **Conclusion:** The reporting and methodological quality of systematic reviews and meta-analysis studies were suboptimal, with some areas needing further improvement. It is necessary to ensure better transparency and reproducibility in the literature of clinical pharmacy services for diabetic patients.

Keywords

meta-analysis, systematic review, quality assessment, diabetes mellitus, pharmacists, pharmaceutical care; pharmaceutical services

Introduction

For more than 2 decades, the pharmacy profession has experienced a fundamental change in its philosophy of practice. More specifically, the mode of service delivery is shifting from a predominantly product-centered approach toward a more patient-oriented approach.¹ Within this context emerged the practice of pharmaceutical care (PC), defined by Hepler and Strand as “the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving defined outcomes that improve a patient’s quality of life,”² and since then, clinical pharmacy services have been the subject of practice and research in many countries worldwide.^{3,4}

Both type 1 and type 2 diabetes are complicated chronic conditions that usually require substantial lifestyle changes and multiple medications to lower blood glucose, reduce cardiovascular risk, and address comorbidities.⁵ The

complex and varied nature of diabetes-related interventions requires multiple demands on patients as well as on health care providers. Multifaceted interventions within collaborative practices and interdisciplinary teams have been shown to be necessary to improve the process of chronic care for patients with diabetes.⁶ Accordingly, pharmacists have expanded their services beyond drug dispensing, and they

¹University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

³Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

Corresponding Author:

Patricia Melo Aguiar, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Av Prof Lineu Prestes, 580 Conj das Químicas, Bloco 13, Cidade Universitária Butantã, São Paulo, São Paulo, Brazil.
Email: patyaguiar14@hotmail.com; aguiar.pm@usp.br

often participate directly in the care and management of these patients' drug therapy.⁷

To provide evidence of the value and feasibility of published studies on pharmacist interventions in patients with diabetes, a systematic review and meta-analysis were performed. These publication types are often considered to be higher forms of available evidence and are conducted using a systematic approach to minimize bias and random error described in the research subjects and methods.⁸ Despite their strengths, systematic reviews have shown varying quality; this raises concerns about their validity and role in influencing clinical decision making.⁹ Thus, some checklists have been published in an attempt to improve both the reporting and methodological quality of systematic reviews and meta-analyses.

Among these tools, the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) guidelines¹⁰ and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement¹¹ have been widely used to judge the overall strength of evidence and the scientific rigor of the published reviews. A recent overview¹² assessed the methodological quality of systematic reviews of pharmacist health interventions in a variety of diseases. However, there is a lack of information on the reporting quality and updated data of systematic reviews focused specifically on pharmacist interventions in patients with diabetes.

Objective

The purpose of this study is to assess the reporting and methodological quality of systematic reviews and meta-analysis studies on pharmacist interventions in outpatients with diabetes.

Methods

Search Strategy

A comprehensive literature search was performed in MEDLINE, Scopus, and LILACS databases for systematic reviews and meta-analysis studies published from January 1990 (year of PC conception) to June 2013. The standardized search strategy included the use of MeSH terms or text words related to pharmacist intervention (pharmaceutical care, medication therapy management, pharmaceutical services, community pharmacy services, pharmacists), to the disease diabetes (diabetes mellitus; diabetes mellitus, type 2; diabetes mellitus, type 1; hemoglobin A, glycosylated; glycaemia; glycemi*; blood glucose), and to systematic reviews (meta-analysis; systematic review; systematic literature review; review). The fully executed search strategy of the MEDLINE database can be found in Appendix A. In addition, the gray literature (ie, literature that has not been published commercially) was searched using the Directory

of Open Access Journals (DOAJ) database; then references of all reviews for which full texts were obtained were hand searched. Methods of analysis and inclusion criteria of the review were specified in advance and documented in a protocol available on request to the corresponding author.

Study Selection

To be included in this systematic review, the reports (1) were identified as a systematic review or meta-analysis (narrative reviews, expert opinions, editorials, and reviews without a transparent search strategy were excluded); (2) were published in English, Portuguese, or Spanish; (3) were conducted in a community pharmacy, hospital, or primary care setting; (4) evaluated the effect of pharmacist interventions in clinical pharmacy services, defined as the activities in which the pharmacist performs a clinical decision-making process aimed at improving the patients' health outcomes; (5) had to deal with economic, clinical, or humanistic outcomes and/or medication adherence; and (6) had to involve adults with diabetes (type 1 or 2). Studies that included patients with various chronic diseases in which the outcomes of pharmacist intervention on patients with diabetes could not be specifically evaluated were excluded.

Review Methods

Two authors independently (PMA and GdCB) screened the title and abstract of all citations to identify potentially relevant studies. The full-text articles were obtained and reviewed to determine if they met the prespecified inclusion criteria. Any disagreements were resolved by consensus through discussion.

Data Extraction

Data extraction about published reviews and their methodological and reporting quality were performed independently by 2 investigators (PMA and GdCB) using a spreadsheet preformatted in Microsoft Excel. For each published review, the authors collected the following information: publication journal, publication year, author's country, search strategy, databases searched, study settings, study participants, number and types of studies reviewed, pharmacist interventions, outcomes measures, method of analysis, interpretation, and main conclusions. The quality assessment of the included studies was done using AMSTAR and PRISMA checklists.

Quality Assessment

The PRISMA statement is a list of 27 items, and each question is judged with a "yes," "no," or "not applicable response" (ie, items 14, 16, and 23 only applied to

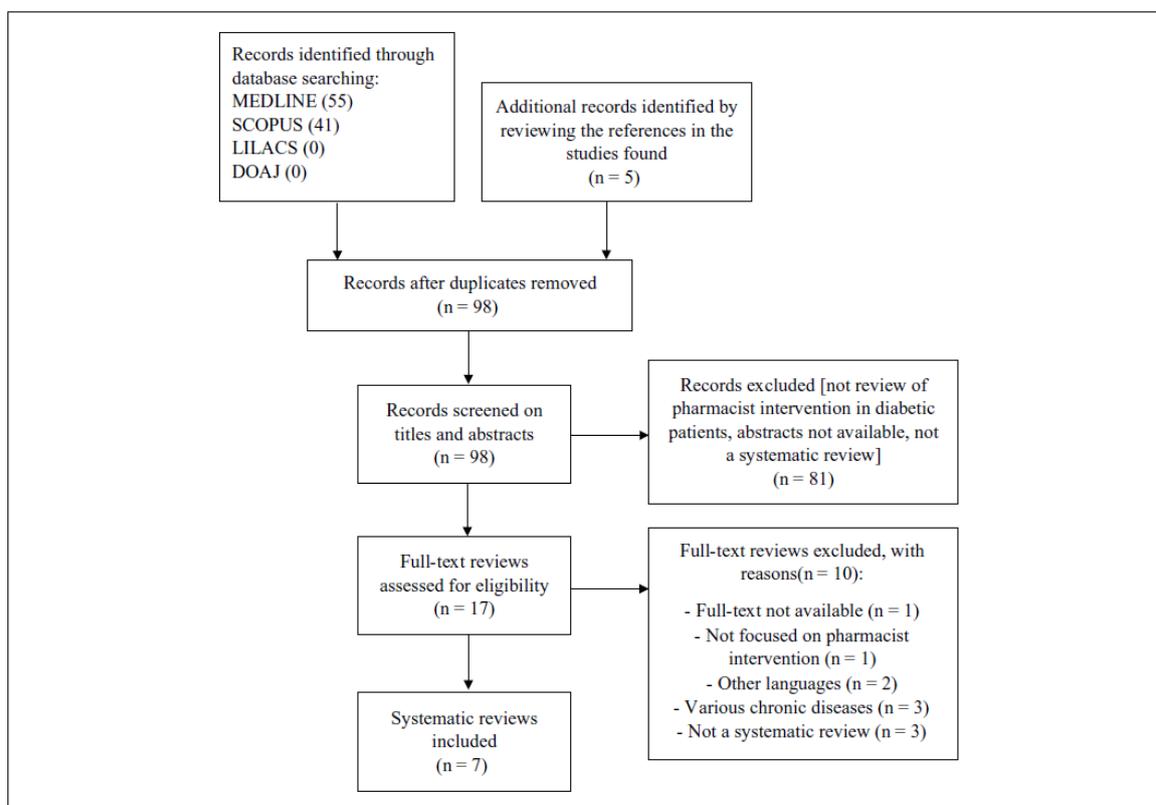


Figure 1. Study selection flowchart through literature search.

meta-analysis). The total score was obtained by assigning 1 point for each “yes” answer and 0 points for all other answers, ranging from 0 to 27. The AMSTAR is an 11-item questionnaire, and each question is scored as “yes,” “no,” “cannot answer,” or “not applicable” (item 9 only applied to meta-analysis). A score of 1 was assigned to a “yes” answer, and a score of 0 was assigned to all other answers. Thus, it generated a score of 0 to 11, with higher values reflecting better methodological quality. AMSTAR scores of 4 or less, 5 to 8, and 9 or greater are considered to indicate low, moderate, and high in methodological quality, respectively.¹³

The PRISMA and AMSTAR checklists were completed independently by 2 authors (PMA and GdCB), and their agreement (yes scores compared with any other score) was determined by Cohen’s κ coefficient. Any discrepancies were resolved by consensus between the authors. However, if the κ score was less than 0.40 the disagreement was resolved by discussion with a third author (CJC).

Results

Search Results

The search yielded 101 records of potential interest, 84 of which were excluded because they were duplicate texts and were not reviews of pharmacist interventions in diabetic patients and/or systematic reviews. The remaining 17 articles were retrieved for a full-text review; of these, 7 articles met our inclusion criteria.¹⁴⁻²⁰ Excluded studies and reasons for their exclusion are itemized in Appendix B. The interobserver agreement was high for the screening process (κ value = title plus abstract: 0.702 [95% CI = 0.548-0.856], full-text article: 0.881 [95% CI = 0.409-1.0]). A flowchart of the study selection is shown in Figure 1.

Characteristics of Reviews Included

The characteristics of the included reviews are described in Table 1. All reviews were published in English and were reported between 2005 and 2012. The studies were mainly

Table 1. Description of Study Setting, Population, Study Design, Number of Studies Reviewed, Pharmacist Interventions, Outcomes Measures, and AMSTAR and PRISMA Scores of Systematic Reviews.

Author, Year	Study Setting	Population	Study Design	Studies Reviewed	Pharmacist Interventions	Outcome Measures	Meta-analysis	AMSTAR/PRISMA scores
Blenkinsopp and Hassey, ¹⁴ 2005	Community pharmacy-based services	Type 2 diabetes	QE, BA, RCT	7	Medication review, monitoring, tests and examinations, patient education, and referral to other health professionals	Medication adherence, fasting blood glucose, A1C, knowledge on the disease	No	4/10
Lindenmeyer et al, ¹⁵ 2006	Primary care, outpatient, community settings, hospital settings	Type 2 diabetes	RCT, quasi-randomized, CT, BA, CO	5	Medication packaging and reminders, patient education, medication adjustment, disease management	Medication adherence	No	6/12
Machado et al, ¹⁶ 2007	Community, hospital, institutional, or ambulatory care settings	Type 1 or 2 diabetes	RCT, CT, CO	36	Diabetes education, medication management, referrals to other health care professionals, disease management, adherence strategies	A1C, fasting blood glucose, lipid levels, BP, QoL, medication adherence, knowledge on the disease	Yes	9/20
Wubben and Vivian, ¹⁷ 2008	Outpatient settings	Aged 18 years or older with either type 1 or 2 diabetes	RCT, CT, CO	21	Patient education on lifestyle and/or diabetes self-care, drug therapy management, drug review, adherence support, referrals to primary care provider	A1C, BP, lipid levels	No	6/16
Collins et al, ¹⁸ 2011	Clinics, community pharmacy, hospital	Type 1 or 2 diabetes	RCT	14	Diabetes education, medication counseling, adherence improvement strategies, avoidance of drug interactions and medication adjustment	A1C, fasting blood glucose	Yes	7 / 19
Omran et al, ¹⁹ 2012	Community-dwelling adults	Adults with type 2 diabetes	RCT, CO	8	Educational, behavioral, affective and provider-targeted strategies to improve medication adherence	Medication adherence, A1C, BP, fasting blood glucose, lipid levels, QoL, health care expenditure	No	6/18
Santschi et al, ²⁰ 2012	Community, hospital, or outpatient clinic	Adults outpatients with diabetes (type 1 or 2)	RCT	15	Medication management, educational interventions, feedback to physicians, measurement of CVD risk factors, or patient reminder systems	BP, lipid levels, BMI	Yes	10/27

Abbreviations: AMSTAR, Assessment of Multiple Systematic Reviews; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses; QE, quasi-experimental study; BA, before and after study; RCT, randomized controlled trial; A1C, glycosylated hemoglobin; CT, controlled trial; CO, cohort study; BP, blood pressure; QoL, quality of life; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease.

published by authors from North America (3 and 2 systematic reviews from Canada and the United States, respectively). The target population included patients with both type 1 and type 2 diabetes and included combinations of primary studies conducted in clinics, community pharmacies, and hospitals.

All reviews searched MEDLINE and the Cochrane Library databases, and the keywords most commonly used for pharmacist interventions were “pharmaceutical care,” “pharmacists,” and “pharmaceutical services.” Most studies included in the analyzed reviews were randomized controlled trials or cohort studies, and the sample sizes ranged from 5 to 36 intervention studies. Relative to pharmacist interventions, it is important to emphasize that no review predefined intervention components in the Methods

section. Different types of clinical pharmacy services were evaluated in reviews, including patient counseling to more complex services such as medication therapy management.

The 7 reviews evaluated several economic (health care expenditure), clinical (glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, blood pressure, lipid levels, BMI), and humanistic (quality of life) outcomes and process measures (knowledge on the disease and medication adherence). The majority of reviews provided quantitative data in a table format as a strategy to summarize the outcomes of the individual studies; only 3 of these reviews performed a meta-analysis.

Two meta-analysis studies evaluated the effect of pharmacist interventions in the changes in glycosylated hemoglobin (A1C) levels. Machado et al¹⁶ found a significant

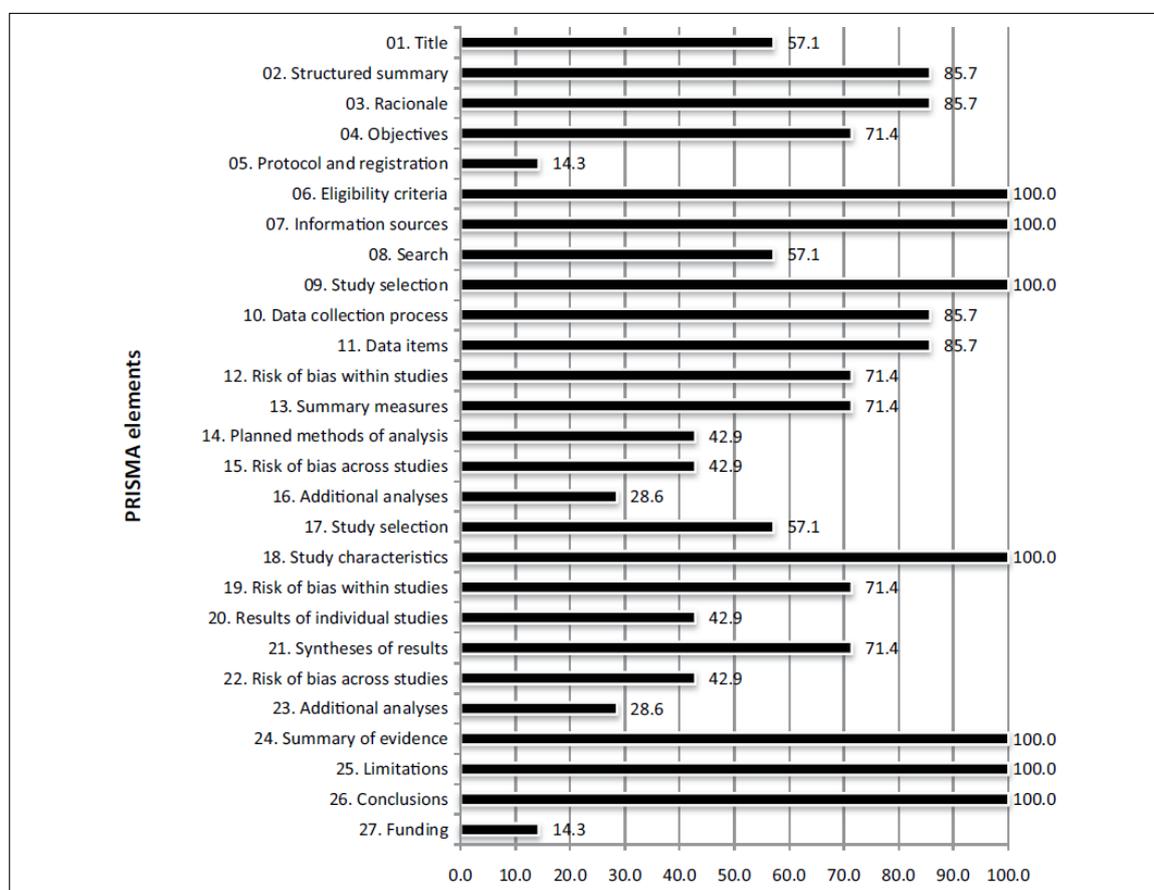


Figure 2. Percentage of reviews that appropriately address each PRISMA element. Abbreviation: PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses.

reduction in the mean (SD) of A1C at 0.62% (0.29%; $P = 0.03$) over the control group. Similarly, Collins et al¹⁸ indicated a mean decrease in A1C levels of 0.76% (95% CI = -1.06 to -0.47) as compared with controls. Another meta-analysis showed that pharmacist care contributed to greater reductions in blood pressure, BMI, total cholesterol, and LDL cholesterol, in comparison with the usual care. Only the change in HDL cholesterol level was not statistically significant.²⁰

Quality Results

The overall scores of the assessment on the reporting and methodological quality of included reviews are shown in Table 1. The mean (SD) for the PRISMA score was 17.4 (5.6) out of 27, and the average total AMSTAR score was 6.9 (2.0) out of 11. As for the 7 reviews, 1 reached a low quality (AMSTAR score 0-4),¹⁴ 4 were rated as moderate

quality (AMSTAR score 5-8),^{15,17-19} and 2 were categorized as high quality (AMSTAR score 9-11).^{16,20}

Results for the level of compliance for each question of the PRISMA statement are displayed in Figure 2. The least-reported items were the protocol and registration of the review and the formulation of the research question using the components of PICOS (participants, interventions, comparators, outcomes, and study design). In addition to this, the titles identifying the article as a systematic review, meta-analysis, or both; the description of full electronic search strategy for at least 1 database; and the study selection in the results section were considered suitable in some reviews. The discussion section was the best evaluated, with all PRISMA elements being fully addressed in the studies. Other items about eligibility criteria, information sources, and process for study selection were also well reported.

Considering the AMSTAR tool, all analyzed reviews reported 3 items: an “a priori” design, which comprises a

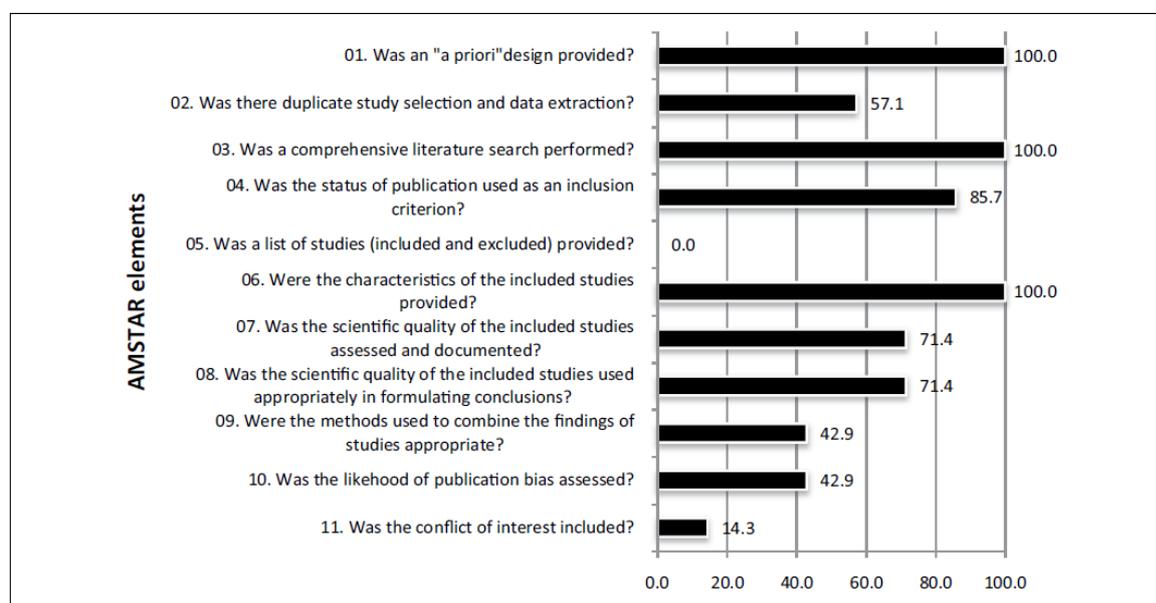


Figure 3. Percentage of reviews that appropriately address each AMSTAR element. Abbreviation: AMSTAR, Assessment of Multiple Systematic Reviews.

clear research question and defined inclusion criteria; a comprehensive literature search that includes at least 2 electronic databases, terms of the search strategy, and supplementary search; and the characteristics of the studies included. More than half of the reviews performed in duplicate study selections and data extraction, conducted the quality assessment of the primary studies, and linked quality to the interpretation of results. In contrast, only 1 review clearly acknowledged the conflict of interest indicating sources of support and their roles, and none of them provided a list of both included and excluded studies (Figure 3).

The 3 reviews with meta-analysis presented higher PRISMA (range = 19-27) and AMSTAR (range = 7-10) scores. Two of the meta-analysis studies performed the analysis of scientific quality of primary studies, whereas all of them described and used appropriate methods to combine studies and discussed the likelihood of publication bias. However, the model with random effects was always utilized because of a moderate or substantial level of heterogeneity in some of the variables analyzed, and a potential publication bias was identified in 1 study.

Discrepancies

The overall agreement between the 2 data extractors was substantial ($\kappa = 0.778$; 95% CI = 0.56-0.996) for the AMSTAR results and higher ($\kappa = 0.859$; 95%

CI = 0.717-1.0) for the PRISMA results. Total scores and individual items score were discordant by only 1 or 2 points, and the intervention of a third researcher was not required. Questions 2 and 8 for AMSTAR and 10, 13, and 21 for PRISMA involved higher disagreement between reviewers.

Discussion

Since the PC conceptual framework by Hepler and Strand in 1990,² there was an important increase in the number of publications about pharmacist interventions in patients with chronic diseases, including diabetes. Not surprisingly, it is also noted that there is an increasing trend in published reviews because it reflects a greater awareness regarding the necessity of disseminating findings with best-quality evidence and consolidates patient-oriented professional practice. However, we found that most of the systematic reviews and meta-analysis studies showed insufficient completeness of reporting and were characterized by low to moderate methodological quality with the use of the PRISMA and AMSTAR tools, respectively.

In this study, only 1 review indicated the existence of a documented protocol, but it was not stated if the authors have registered their review or received a registration number. Stewart et al²¹ believe that an open registration of systematic reviews is an important development that will play a role in promoting transparency of the review process and

outcomes and can help avoid the likelihood of biased post hoc decisions in review methods, such as selective outcome reporting. For that reason, the literature has advocated the practice of the prospective register of systematic reviews in international databases, such as the PROSPERO.²²

Despite the fact that all reviews have been searched in at least 2 electronic databases, only a few indicated their full search strategy used in 1 major database. Failure to report detailed searches reduces transparency, preventing replication and assessment by readers of the comprehensiveness and completeness of the search.¹¹ For instance, when comparing reviews that used similar keywords and dates of coverage, there were discrepancies found with the inclusion of studies. Another important point in this overview was the absence of a list of excluded studies, although 4 reviews showed the flowchart mapping both included and excluded studies and the reasons for exclusions. Given that it is not always possible to insert the full search strategy and the list of excluded studies in the text of the reports, it would be interesting if the journals found other ways to make it accessible to readers such as through an appendix or by electronic link to a file.¹¹

Using the PRISMA guideline,¹¹ it was possible to detect that most of the reviews described the eligibility criteria; however, the tool does not allow judging of the quality of information delivered. Concerning the study characteristics, none of the reviews predefined the components of pharmacist interventions, which resulted in the grouping of different levels of complexity in the interventions. As stated by Correr et al,²³ complex interventions are defined by several interacting components that, isolated or in combination, generate the power of the intervention. Studies without well-defined intervention components could be an important cause of heterogeneity for systematic reviews. Thus, the authors propose that predefining and synthesizing data for complex interventions may be a feasible alternative for overcoming this bias and optimizing accuracy of the findings.

To ensure high-quality evidence in systematic reviews, their impartiality should be guaranteed. Nevertheless, not all reviews performed study selection and data extraction in duplicate; this is worrying considering that it might generate more errors of omission of relevant studies along with the risk of errors during transcription of data from the individual studies.²⁴ In addition to a clear methodological design, the potential conflict of interest should also be clearly recognized in the text of the report without giving room for deduction or additional research. It should be noted, however, that this aspect was found in only 1 review. According to Shea et al,²⁵ the funding sources are associated with bias in systematic reviews, and therefore, it is important to rate this aspect of their conduct.

Only 3 of the analyzed reviews conducted a quantitative synthesis of the data in the form of a meta-analysis. This

finding is consistent with a current overview of patient-oriented practice, whose authors emphasized the need for both randomized and nonrandomized clinical trials to be better designed.¹² The main reasons for not pooling data from primary studies were the diversity of pharmacist interventions, small sample sizes, and adoption of different methods to report the outcomes. In addition, the fulfillment of items not exclusive to meta-analyses appeared to be better in the reviews that carried out a meta-analysis. Considering this, it can be speculated that the possibility of a meta-analysis may reflect a more comprehensive search protocol.²⁶

Regarding the reviews with meta-analyses, all of them evaluated solely the effect of pharmacist interventions on clinical outcomes in patients with diabetes. Accordingly, economic (eg, cost-effectiveness data) and humanistic (eg, health-related quality of life) outcome measures should be explored further. For this to be possible, clinical trials need to broaden the focus beyond clinical outcomes, so meta-analysis may achieve the appropriate power. Other crucial aspects should also be examined that permit the reader to accurately assess potential biases in the meta-analysis, such as poor quality of included studies, heterogeneity between primary studies, and the presence of publication bias.²⁷

In this study, 1 meta-analysis did not perform the quality assessment of the included studies and delivered no rationale for this. In particular, a failure to assess primary studies can be misleading because the inclusion of reports of low-quality studies leads to exaggeration of intervention effect estimates and increases in between-trial heterogeneity.²⁸ Similarly, not reporting a publication bias assessment is a major threat to the validity of research, which may distort the totality of the available evidence. Despite this, all meta-analysis studies have included a combination of graphical aids (eg, funnel plot) and/or statistical tests (eg, Egger's regression test); the application of these tests in the presence of heterogeneity is clearly tenuous and might lead to false-positive claims for publication bias.²⁹

Significant statistical heterogeneity was reported in 2 of the meta-analysis studies; thus, a random-effects analysis approach was used to overcome this problem and optimize the accuracy of the findings. In addition, exploratory subgroup and sensitivity analyses were performed to estimate the relative contribution of each single study to the overall heterogeneity; nonetheless, this did not explain the differences between the primary studies. Studies with high heterogeneity, although they present robustness in sensitivity analyses, add little value to demonstrate the real effect of an intervention and represent a lower level of evidence.^{23,30} Thus, it would be interesting to find ways of identifying sources of heterogeneity in meta-analysis studies, the components that represent a greater contribution to the outcomes obtained, and their interrelation.

On average, only two-thirds of reporting and methodological quality items were fulfilled in publications; this

could have compromised the reliability of their results and, consequently, the credibility of the conclusions obtained. The use of accepted tools such as PRISMA and AMSTAR to guide the researchers in designing and reporting reviews could be encouraged and thereby provide more robustness to their findings. Although some journals have already included quality tools in their instructions to authors, the limit of available space is still often challenging for appropriate reporting of the reviews.

We believe that by pointing out deficiencies in the current reviews published, this overview shed some light on the literature of pharmacist interventions for patients with diabetes. Our analysis revealed room for further improvements (eg, meta-analysis of higher quality for A1C levels) and unexplored topics (eg, identification of the most powerful components of pharmacist interventions, sources of statistical heterogeneity, and humanistic outcomes). Accordingly, we hope that this study will serve as a guide for future studies in improving the quality of both the reporting and methodology of systematic reviews and meta-analysis studies on pharmacist interventions for patients with diabetes.

Opportunities for Future Research on Pharmacist Interventions in Diabetic Patients

Future research should identify the title of the report as a systematic review, meta-analysis, or both; formulate the research question using the PICOS acronym, with special attention to the “study design”; provide the research protocol plus registration number; provide a more thorough explanation of the eligibility criteria, highlighting the type of pharmacist intervention to be examined; present the full electronic search strategy for at least 1 database; list the included and excluded studies; and perform study selection and data extraction in duplicate with a consensus process to address disagreements.

Similarly, it would be interesting to combine the data from primary studies with similar intervention components (eg, timing of intervention, what is assessed, and support resources provided by the pharmacist) and thereby provide an opportunity to reduce the clinical heterogeneity and identify the most powerful components of an intervention; continue to perform the evaluation of statistical heterogeneity and consider useful both measures of the statistical significance and amount of heterogeneity; further explore the sources of statistical heterogeneity in meta-analysis by the use of meta-regression; perform the tests of publication bias by a combination of visual inspection and statistical tests; and clearly acknowledge the conflicts of interests, indicating the sources of support and their roles for the reports.

Future pharmacist intervention studies for patients with diabetes should broaden the focus beyond clinical outcome measures for meta-analysis to achieve the appropriate power to evaluate economic and humanistic outcome measures. In addition, it will be necessary to specify an intended effect

size or power calculation and report the SDs of the effect sizes. These topics were described as major barriers in the analyzed reviews and aims to enable the conduct of quantitative synthesis of the data in the form of meta-analysis.

Strengths and Limitations

The strengths of our overview include the application of validated and accepted guidelines to assess both reporting and methodological quality in published reviews of pharmacist interventions in diabetic patients. Furthermore, we used a sensitive search strategy developed by the National Library of Medicine for screening systematic reviews. Two independent authors executed study selection, data extraction, and quality assessment, and the high κ scores observed reflected the good agreement between them.

Our study also has some limitations. The AMSTAR and PRISMA checklists contain some items that only apply to meta-analysis, and therefore, systematic reviews were assigned a score of 0 for these items. Another potential limitation is that these tools may not contain specific pharmacist intervention-related elements to patients with diabetes. Moreover, our study included reviews that were published before the release of the PRISMA and AMSTAR tools.

Conclusion

In this study, the reporting and methodological quality of systematic reviews and meta-analysis studies on pharmacist interventions in patients with diabetes were found to be sub-optimal. The most frequent problems included the nonregistration of study protocol, the absence of a list of excluded studies, and the unclear acknowledgment of the conflicts of interests. We believe that the recommendation to use tools such as PRISMA and AMSTAR in the prepublication could be an important source for minimizing the risk of bias and ensuring better transparency and reproducibility in the pharmacist literature. Further improvements are required to provide higher-quality studies together with better support for the care of diabetic patients.

Appendix A

Search Strategy for Medline

((“pharmaceutical care”[tw]) OR (“medication therapy management”[tw]) OR (“pharmaceutical services”[tw]) OR pharmacist*[tiab] OR pharmacists[MeSH Terms] OR (“community pharmacy services”[tw])) AND (“diabetes mellitus”[tw] OR “diabetes mellitus, type 2”[tw] OR “diabetes mellitus, type 1”[tw]) OR (“blood glucose”[tw]) OR glycaemia[tiab] OR glyce*mi*[tiab] OR (“Hemoglobin A, glycosylated”[tw])) AND ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]))

OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR hand-search [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook))) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])

Appendix B

List of Excluded Reviews

Reason for Exclusion	Authors, year	Title	Reference
Full text not available	Renders et al, 2001	Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient, and community settings	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2001;(1):CD001481
Not focused on pharmacist intervention	Shojania et al, 2006	Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a metaregression analysis	<i>JAMA.</i> 2006;296:427-440
Other languages	Kos et al, 2012	Systematic review of studies evaluating benefits of clinical pharmacy and pharmaceutical care services	<i>Farmaceutski Vestnik.</i> 2012;63:225-231
	Hansel et al, 2002	Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary health care and outpatient community settings	<i>Ugeskr Laeger.</i> 2002;164:607-609
Various chronic diseases	Evans et al, 2011	Diabetes and cardiovascular disease interventions by community pharmacists: a systematic review	<i>Ann Pharmacother.</i> 2011;45:615-628
	Santschi et al, 2011	Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials	<i>Arch Intern Med.</i> 2011;171:1441-1453
	Van Wijk et al, 2005	Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review	<i>Ann Pharmacother.</i> 2005;39:319-328
Not a systematic review	Armor et al, 2010	A review of pharmacist contributions to diabetes care in the United State	<i>J Pharm Pract.</i> 2010;23:250-264
	Doggrell, 2010	Does intervention by an allied health professional discussing adherence to medicines improve this adherence in type 2 diabetes?	<i>Diabet Med.</i> 2010;27:1341-1349.
	Health Quality Ontario	Community-based care for the management of type 2 diabetes: an evidence-based analysis	<i>Ont Health Technol Assess Ser.</i> 2009;9:1-40

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This project was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - Grant Number 2011/11145-4 and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). The funders had no role in study design, data collection and analysis, writing of the report, or decision to publish. The authors have no potential conflicts of interest relevant to disclose.

References

- Bond C. The need for pharmacy practice research. *Int J Pharm Pract.* 2006;14:1-2.
- Hepler C, Strand L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-543.
- Berenguer B, La Casa C, de la Matta MJ, Martín-Calero MJ. Pharmaceutical care: past, present and future. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3931-3946.
- Farris KB, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research from around the world. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1539-1541.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care.* 2012;35(suppl 1):S11-S63.
- Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care.* 2001;24:1821-1833.
- Bottorff M. Role of the pharmacist. *Pharmacotherapy.* 2006;26:227S-232S.
- Cook D, Mulrow C, Haynes R. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126:376-380.
- Worswick J, Wayne SC, Bennett R, et al. Improving quality of care for persons with diabetes: an overview of systematic reviews: what does the evidence tell us? *Syst Rev.* 2013;2:26.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
- Melchioris AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions. *Int J Clin Pharm.* 2012;34:32-42.
- Mikton C, Butchart A. Child maltreatment prevention: a systematic review of reviews. *Bull World Health Organ.* 2009;87:353-361.
- Blenkinsopp A, Hassey A. Effectiveness and acceptability of community pharmacy based interventions in type 2 diabetes: a critical review of intervention design, pharmacist and patient perspectives. *Int J Pharm Pract.* 2005;13:231-240.
- Lindenmeyer A, Hearnshaw H, Vermeire E, et al. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:409-419.
- Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, et al. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions: part I. Systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1569-1582.
- Wubben DR, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2008;28:421-436.
- Collins C, Limone BL, Scholle JM, Coleman CI. Effect of pharmacist intervention on glycemic control in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92:145-152.
- Omran D, Guirguis LM, Simpson SH. Systematic review of pharmacist interventions to improve adherence to oral anti-diabetic medications in people with type 2 diabetes. *Can J Diabetes.* 2012;36:292-299.
- Santschi V, Chiolerio A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2012;35:2706-2717.
- Stewart L, Moher D, Shekelle P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst Rev.* 2012;1:7.
- University of York. Centre for Reviews and Dissemination. Research projects. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>. Accessed September 16, 2013.
- Correr CJ, Melchioris AC, de Souza TT, Rotta I, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. A tool to characterize the components of pharmacist interventions in clinical pharmacy services: the DEPICT project. *Ann Pharmacother.* 2013;47:946-952.
- Buscemi N, Hartling L, Vandermeer B, Tjosvold L, Klassen TP. Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:697-703.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1013-1020.
- Fleming PS, Seehra J, Polychronopoulou A, Fedorowicz Z, Pandis N. Cochrane and non-Cochrane systematic reviews in leading orthodontic journals: a quality paradigm? *Eur J Orthod.* 2013;35:244-248.
- Noordzij M, Hooft L, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Systematic reviews and meta-analyses: when they are useful and when to be careful. *Kidney Int.* 2009;76:1130-1136.
- Savović J, Jones HE, Altman DG, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2012;157:429-438.
- Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ.* 2007;176:1091-1096.
- Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (Updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration; 2011. <http://handbook.cochrane.org/>. Accessed March 13, 2014.

ANEXO E

Documento do aluno



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 7365528/1 - Patricia Melo Aguiar

Email: aguiar.pm@usp.br
Data de Nascimento: 14/09/1984
Cédula de Identidade: RG - 3.016.103-7 - SE
Local de Nascimento: Estado de Sergipe
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Farmacêutico - Universidade Federal de Sergipe - Sergipe - Brasil - 2008
Mestrado: Mestre em Ciências Farmacêuticas (1) - Universidade Federal de Sergipe - Sergipe - Brasil - 2010

Curso: Doutorado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula: 24/08/2010
Início da Contagem de Prazo: 24/08/2010
Data Limite para o Depósito: 25/08/2014
Orientador: Prof(a). Dr(a). Sílvia Storpirtis - 24/08/2010 até o presente. E.Mail: sstor@usp.br
Coorientador: Prof(a). Dr(a). Divaldo Pereira de Lyra Junior - 30/11/2011 até o presente. E.Mail: lyra_jr@hotmail.com
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 24/08/2010
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 28/09/2012
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Ingressou no Doutorado em 24/08/2010
 Matrícula de Acompanhamento em 14/07/2014

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013)

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 14/07/2014

Impresso em: 04/08/14 14:39:01



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 7365528/1 - Patricia Melo Aguiar

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
MPR5721-4/2	Epidemiologia nos Serviços de Saúde (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	13/09/2010	25/10/2010	60	4	100	A	N	Concluída
BMF5856-4/2	Fisiopatologia da Hipertensão Arterial: Bases Clínicas e Experimentais (Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade de São Paulo)	11/10/2010	21/11/2010	90	6	90	A	N	Concluída
HEP5800-2/3	Bioestatística (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	01/03/2011	10/05/2011	90	6	100	B	N	Concluída
FBA5728-3/2	Aprimoramento Didático	12/04/2011	09/05/2011	60	4	100	A	N	Concluída
TIC5003-1/3	Pesquisa em Medicina Cardiovascular: Planejamento, Execução e Avaliação (Curso Interunidades: Medicina /Tecnologia e Intervenção em Cardiologia - Universidade de São Paulo)	02/05/2011	12/06/2011	90	6	100	A	N	Concluída
Atividade do Programa	Participou da Etapa de Estágio Supervisionado em Docência do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino junto à Disciplina FBF0432 - Fundamentos de Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica, ministrada aos alunos de graduação do curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (2)	01/07/2011	30/11/2011	-	3	0	-	-	-
FBF5794-1/4	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos II	16/08/2011	24/10/2011	30	2	100	A	N	Concluída
ENO5861-5/1	Processo de Trabalho em Saúde e Enfermagem com Ênfase na Prática e Educação Interprofissional (Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo)	27/09/2012	06/12/2012	90	0	0	-	N	Matrícula cancelada

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	0	20	31
Estágios:			
Total:	0	20	31

Créditos Atribuídos à Tese: 167

Observações:

- 1) Curso com validade nacional, de acordo com o disposto na Portaria nº 87, de 18.01.2008.
- 2) Créditos atribuídos de acordo com o disposto na Portaria GR-3588 e GR-4391 - PAE, de 31.08.09 e aprovados pela Comissão de Pós-Graduação, em Sessão de 01/08/2012.

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.