

Impacto econômico da intervenção farmacêutica em serviços de saúde do Brasil: uma revisão sistemática

Gustavo Baldin TIGUMAN¹ , Ronaldo Morales JUNIOR² 

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, ²Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil

Autor correspondente: Tiguman GB, gustavo.tiguman@gmail.com

Submetido em: 27-07-2020 Reapresentado em: 11-10-2020 Aceito em: 11-10-2020

Revisão por pares: revisor cego e André de Oliveira Baldoni

Resumo

Objetivo: O objetivo desta pesquisa foi revisar sistematicamente estudos que investigaram o impacto econômico da intervenção farmacêutica em serviços de saúde brasileiros. **Métodos:** Uma pesquisa sistemática foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS para selecionar as avaliações econômicas publicadas até novembro de 2019. Dois autores independentes selecionaram os estudos, extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica usando a ferramenta *Consensus on Health Economic Criteria* (CHEC-list) de 19 itens e a qualidade de reporte usando o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) de 24 itens. **Resultados:** Dos 290 artigos identificados, 10 atingiram os critérios de elegibilidade. A maioria dos estudos foi conduzida na região Sudeste do Brasil (n=7) e diferiram significativamente quanto ao delineamento, à medida de avaliação econômica e ao tipo de intervenção. A maior parte (n=8) reportou que a atuação do farmacêutico gerou economias importantes às instituições de saúde, além de proporcionar benefícios clínicos aos pacientes. No geral, a qualidade metodológica e de reporte dos estudos foi baixa/moderada, com uma média de pontuações no CHEC-list de 10,3 (intervalo: 3-16 pontos) e no CHEERS de 15,8 (intervalo: 10-21 pontos). **Conclusões:** Os estudos brasileiros indicam que a intervenção farmacêutica gera possíveis benefícios econômicos e clínicos aos serviços de saúde. A qualidade metodológica e de reporte dos estudos foi um fator limitante.

Palavras-chave: revisão sistemática, assistência farmacêutica, farmacêuticos, avaliação da tecnologia biomédica, Brasil, farmacoconomia.

Economic impact of pharmaceutical interventions on healthcare services from Brazil: a systematic review

Abstract

Objective: The aim of this research was to systematically review the studies that investigated the economic impact of the pharmaceutical intervention in Brazilian healthcare services. **Methods:** A systematic search was conducted in the MEDLINE, EMBASE, and LILACS databases to select the economic evaluations published until November 2019. Two independent authors selected the studies, extracted the data, and assessed the methodological quality using the 19-items Consensus on Health Economic Criteria (CHEC-list) instrument and the reporting quality using the 24-items Consolidated Standards of Economic Health Assessment (CHEERS) checklist. **Results:** Out of the 290 identified articles, 10 met the eligibility criteria. Most studies were conducted in the southeastern region of Brazil (n=7) and significantly differed in design, economic outcome measure, and type of intervention. The majority (n=8) reported that pharmaceutical practice resulted in reduction of costs and clinical benefits to patients. In general, the methodological and the reporting qualities of the studies were low/moderate with an average score at CHEC-list of 10.3 (range: 3-16 points) and at CHEERS of 15.8 (range: 11-21 points). **Conclusions:** The Brazilian studies indicate that the pharmacist intervention can lead to economic and clinical benefits for healthcare services. The methodological and the reporting qualities of the studies were limiting factors.

Keywords: systematic review, pharmaceutical services, pharmacist, technology assessment, biomedical, Brazil, economics, pharmaceutical.



Introdução

Os eventos adversos relacionados a medicamentos podem acarretar importantes agravos à saúde dos pacientes, com impactos clínicos e econômicos consideráveis.¹ O farmacêutico é um profissional de saúde inserido cada vez mais em equipes multidisciplinares por conta de sua ampla gama de atividades relacionadas à farmacoterapia, que incluem a revisão de prescrições, a reconciliação medicamentosa, a elaboração de protocolos clínicos, a promoção do uso racional de medicamentos, entre outros.²⁻⁵

As intervenções farmacêuticas são “atos planejados, documentados e realizados junto ao usuário e aos profissionais de saúde, que visam resolver ou prevenir problemas relacionados à farmacoterapia e garantir o alcance das metas terapêuticas”.⁶ Uma revisão sistemática prévia avaliou os benefícios clínicos da atuação do profissional farmacêutico no Brasil, reportando resultados positivos aos pacientes.⁷

O Brasil é o único país capitalista da América Latina a adotar um sistema de saúde universal – o Sistema Único de Saúde (SUS) – desde 1988, que preconiza a garantia de acesso universal a serviços de saúde pela população.⁹ Desde 2016, entretanto, o país enfrenta uma crise político-econômica, a qual resultou na implementação de políticas de austeridade que envolvem, também, cortes orçamentários na área da saúde.¹⁰⁻¹³ Pesquisas relacionadas à otimização de recursos e à redução de custos em saúde são imperativas no contexto brasileiro atual.

Em países desenvolvidos, como nos Estados Unidos, sugere-se que a atuação do farmacêutico na otimização de desfechos clínicos potencialmente gera efeitos econômicos, resultando em economias aos serviços de saúde.⁸ Entretanto, nenhuma revisão sobre o impacto econômico deste profissional em serviços de saúde brasileiros foi publicada até o momento.

Esta revisão sistemática objetiva investigar o impacto econômico da intervenção farmacêutica no Brasil e avaliar a qualidade metodológica e de reporte dos estudos primários conduzidos no país.

Métodos

O protocolo desta revisão sistemática foi publicado na plataforma PROSPERO (número de registro: CRD42020165028) sem avaliação prévia para registro, haja vista que a plataforma está avaliando neste momento somente estudos relativos à Covid-19. Esta revisão sistemática aderiu às recomendações de reporte do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁴ A pergunta de pesquisa foi: “Qual o impacto econômico da intervenção do profissional farmacêutico no tratamento de pacientes atendidos em serviços de saúde do Brasil?”.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para responder à pergunta da pesquisa foram elaborados com base na estrutura PICO (participantes, intervenção, comparador, desfecho [outcome, em Inglês]). Foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão sistemática os artigos completos publicados em periódicos que avaliaram o impacto econômico da intervenção farmacêutica,

quando comparado à não-intervenção, em pacientes tratados em serviços de saúde brasileiros. Nenhuma restrição relacionada ao delineamento dos estudos, ao período de publicação ou à língua foi aplicada, uma vez que esta pesquisa buscou analisar os resultados de todos os artigos publicados que pudessem potencialmente responder à pergunta de pesquisa, incluindo estudos clínicos randomizados e estudos observacionais (caso-controle e coorte). Na presente pesquisa, estudos observacionais foram elegíveis ao se considerar a possível limitação da quantidade de ensaios clínicos randomizados disponíveis sobre o tema. Revisões sistemáticas, meta-análises, *overviews* e resumos de congressos não foram considerados.

Participantes

Esta revisão sistemática incluiu pacientes de todas as idades tratados em serviços de saúde brasileiros por farmacêuticos. Estudos que avaliaram o impacto da atuação do profissional farmacêutico em pacientes tratados em outros países além do Brasil foram excluídos da análise.

Intervenção

Considerou-se como “intervenção farmacêutica” qualquer ação realizada pelo profissional farmacêutico com o intuito de alterar o processo de uso de medicamentos, tanto com relação ao paciente, como a outros profissionais de saúde¹⁵, incluindo a revisão de prescrições, a reconciliação medicamentosa, a elaboração de protocolos clínicos, a promoção do uso racional de medicamentos por meio da atenção farmacêutica, o gerenciamento de antimicrobianos, entre outros.

Comparador

Nesta revisão sistemática, o comparador foi definido como a não-intervenção do farmacêutico em serviços de saúde do Brasil.

Desfechos

O desfecho primário foi definido como a redução de custos decorrente da intervenção farmacêutica. Devido à grande variabilidade na mensuração de reduções de custos, o desfecho primário foi apresentado como a diferença de custos diretos (como custos das consultas com profissionais de saúde, dos exames laboratoriais, das visitas emergenciais, de hospitalização e dos tratamentos medicamentosos, entre outros) e custos indiretos (transporte de pacientes aos serviços de saúde, custos relacionados ao absenteísmo no trabalho, etc), a razão de custo-efetividade (RCE) ou a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Os desfechos secundários incluíram os impactos clínicos da atuação do profissional, como redução de problemas relacionados à farmacoterapia, maior adesão ao tratamento, melhorias nos níveis de marcadores de doenças e diminuição no consumo de medicamentos.

Fontes de informação

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em 25 de novembro de 2019 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE e *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS). As estratégias de busca para cada base de dados estão descritas no Material Suplementar 1.



Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada pelos dois autores de maneira independente e considerando os critérios de elegibilidade por meio da avaliação dos títulos e resumos. Os estudos pré-selecionados foram avaliados na íntegra para assegurar que os critérios foram preenchidos. Desacordos na seleção dos artigos foram resolvidos por consenso.

Extração de dados

Os dados dos estudos selecionados foram individualmente extraídos pelos dois autores usando uma planilha do *software* Microsoft Excel desenvolvida para esta pesquisa, que incluiu as seguintes informações: nome do primeiro autor, ano da publicação, estado brasileiro (local em que o estudo foi conduzido), delineamento do estudo (estudo clínico randomizado ou estudo observacional), número de pacientes, população-alvo (doença ou condição específica), horizonte temporal (meses), agência financiadora, tipo de intervenção farmacêutica (conforme reportado nos estudos primários), medidas de desfechos econômicos (custos diretos e/ou indiretos, RCE ou RCEI), resultados dos desfechos econômicos, medidas de desfechos clínicos (redução de problemas relacionados à farmacoterapia, adesão ao tratamento, etc) e resultados dos desfechos clínicos.

Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos econômicos foi realizada pelos dois autores de maneira independente usando a ferramenta *Consensus on Health Economic Criteria* (CHEC-list).¹⁶ O CHEC-list é um instrumento amplamente utilizado em revisões sistemáticas de estudos econômicos¹⁷, dispendo de 19 perguntas cujas opções de resposta são “sim” (conforme) e “não” (não conforme). De acordo com a proporção de questões com resposta “sim” entre as 19 perguntas do instrumento, os estudos foram classificados como de alta qualidade (escore $\geq 75\%$), de média qualidade (escore entre 51% e 74%) e de baixa qualidade (escore $\leq 50\%$).¹⁸

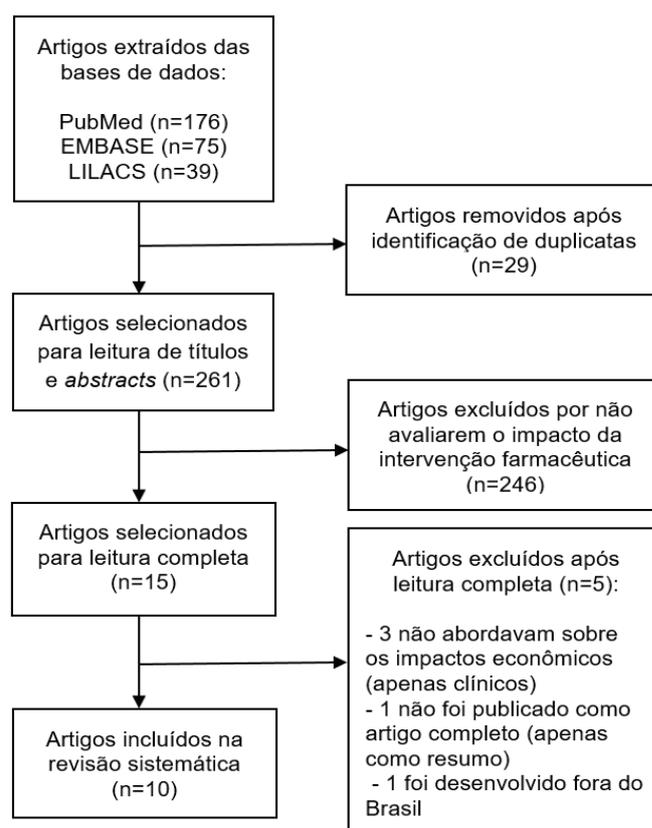
A qualidade de reporte dos estudos econômicos incluídos foi analisada independentemente pelos dois autores por meio do *checklist* do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS).¹⁹ Este documento inclui seis áreas: (i) título e *abstract* (2 itens); (ii) introdução (1 item); (iii) métodos (14 itens); (iv) resultados (4 itens); (v) discussão (1 item). Os itens foram classificados como “sim” (completamente reportados), “não” (não reportado ou parcialmente reportado) e “não aplicável”. As análises seguiram as recomendações detalhadas do *ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force*²⁰ para cada item. A pontuação total foi obtida pela atribuição de um ponto para cada resposta “sim” e zero pontos para todas as outras respostas, variando entre 0 e 24 pontos.

Síntese dos resultados

Os resultados extraídos dos estudos foram sintetizados com base nos desfechos econômicos e clínicos. Foram feitas análises qualitativas individuais quanto à redução de custos e aos impactos clínicos decorrentes da intervenção farmacêutica. A heterogeneidade entre os desfechos econômicos avaliados nos estudos inviabilizou a condução de uma meta-análise.

Ao todo, 290 artigos potencialmente relevantes foram identificados pela pesquisa nas bases de dados. Destes, 29 eram duplicados (presentes em mais de uma base de dados). Após a revisão dos títulos e dos resumos dos 261 estudos restantes, 246 foram excluídos por não avaliarem o impacto da intervenção farmacêutica. Os 15 artigos remanescentes foram selecionados para leitura completa, dos quais 10 atingiram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática. O processo de seleção de estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão está representado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos após pesquisa nas bases de dados.



Características dos estudos

As características dos 10 estudos incluídos nesta revisão estão descritas na Tabela 1. A maioria dos estudos foi conduzida na região Sudeste do Brasil (n=7). Foram incluídos estudos observacionais prospectivos (n=3), estudos quase-experimentais (n=2), estudos clínicos randomizados (n=2), estudos ambispectivos (n=1), estudos observacionais retrospectivos (n=1) e estudos de caso (n=1). A maior parte dos estudos avaliou pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (n=5) e reportou um horizonte temporal de 12 meses ou mais (n=9). Apenas 4 pesquisas foram financiadas, todas por agências de fomento à pesquisa.

Resultados das avaliações econômicas

Os principais resultados das avaliações econômicas incluídas estão sumarizados na Tabela 2. Os tipos de intervenção foram descritos como: atenção farmacêutica (AF) (n=4), estratégia de empoderamento

Resultados

Seleção de estudos



Tabela 1. Características dos estudos avaliando o impacto econômico da intervenção farmacêutica em serviços de saúde do Brasil.

| Citação | Local (Estado) | Delineamento do estudo | Número de pacientes | População alvo | Horizonte temporal (meses) | Financiamento | Pontuação CHEC-list (Total=19) | Pontuação CHEERS (Total=24) |
|--|-------------------|-----------------------------|---------------------|---|----------------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Gonçalves ACO <i>et al.</i> (2019) ²³ | Minas Gerais | Observacional prospectivo | 107 | Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 | 12 | Nenhum | 15 (78,9%) Qualidade Alta | 19 |
| Cazarim MS e Pereira LRL. (2018) ²⁴ | São Paulo | Quase-experimental | 104 | Pacientes hipertensivos | 72 | FAPESP | 15 (78,9%) Qualidade Alta | 21 |
| Malfará M <i>et al.</i> (2018) ²⁵ | São Paulo | Observacional prospectivo | 162 | Pacientes admitidos à Unidade de Terapia Intensiva | 12 | Nenhum | 9 (47,4%) Qualidade Baixa | 14 |
| Aguiar KS <i>et al.</i> (2018) ²⁶ | Paraná | Observacional retrospectivo | NR | Pacientes com doenças oncológicas e hematológicas | 1 | NR | 7 (36,8%) Qualidade Baixa | 15 |
| Oliveira CMX <i>et al.</i> (2016) ²⁷ | São Paulo | Randomizado | 119 | Pacientes com asma | 20 | CAPES e FAPESP | 10 (52,6%) Qualidade Moderada | 18 |
| Obreli-Neto PR <i>et al.</i> (2015) ²¹ | São Paulo | Randomizado | 200 | Pacientes com diabetes e hipertensão | 36 | Nenhum | 16 (84,2%) Qualidade Alta | 18 |
| Carnevale RC <i>et al.</i> (2015) ²² | São Paulo | Ambispectivo controlado | 102 | Pacientes com HIV | 12 | CAPES e FAPESP | 13 (68,4%) Qualidade Moderada | 16 |
| Campos e Reis HPL <i>et al.</i> (2013) ²⁸ | Ceará | Estudo de caso | NR | Pacientes tratados por uma empresa de seguro de saúde | 48 | NR | 3 (15,8%) Qualidade Baixa | 12 |
| Magedanz L <i>et al.</i> (2012) ²⁹ | Rio Grande do Sul | Quase-experimental | NR | Pacientes de um hospital de cardiologia | 73 | Nenhum | 6 (31,6%) Qualidade Baixa | 10 |
| Borges APS <i>et al.</i> (2011) ³⁰ | São Paulo | Observacional prospectivo | 71 | Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 | 12 | CAPES e CNPq | 9 (47,4%) Qualidade Baixa | 15 |

Nota: CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; CHEC-list, Consensus on Health Economic Criteria; CHEERS, Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards; FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; NR, não reportado.

farmacoterapêutico (n=1), intervenções do farmacêutico clínico (n=1), revisão de prescrições (n=1), modelo de auto-gerenciamento de doença (n=1), auditoria farmacêutica (n=1) e participação em programa de gerenciamento de antimicrobianos (n=1). As pesquisas realizaram análises de custos diretos (n=7), de RCEI/RCEI (n=1), de custos diretos, indiretos e de RCEI/RCEI (n=1) e de custos diretos e RCEI por *quality-adjusted life-year* (QALY) (n=1). De maneira geral, as intervenções farmacêuticas resultaram em diminuição de custos estatisticamente significante em relação ao grupo controle (n=8). Em 2 estudos, a atuação do farmacêutico não gerou diferença estatística em termos financeiros; ambos, no entanto, reportaram melhorias clínicas significativas, relacionadas, principalmente, à redução de problemas relacionados à farmacoterapia e a alterações benéficas dos níveis de marcadores de doença.^{21,22}

Síntese dos estudos

O estudo de Gonçalves *et al* (2019)²³ avaliou a custo-efetividade de uma estratégia de empoderamento farmacoterapêutico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 por meio de um estudo não-randomizado por 12 meses. Os autores compararam a intervenção do farmacêutico (n=46) com o grupo de tratamento padrão (n=30), avaliando os custos dos serviços de saúde e da intervenção, além dos níveis de hemoglobina glicada (A1c), utilizada como parâmetro de efetividade. Observou-se que uma redução de 0,359 em A1c custou US\$708,47 ao grupo de intervenção e que uma diminuição de 0,170 custou US\$1.927,13 ao grupo controle. A RCEI foi de US\$387,66 por paciente/ano, ou seja, a atuação do farmacêutico representou uma economia significativa ao serviço de saúde.

Cazarim e Pereira (2018)²⁴ conduziram uma análise de custo-efetividade aninhada a um estudo quase-experimental para avaliar o impacto da AF em 104 pacientes com hipertensão arterial sistêmica. A pesquisa comparou os resultados da intervenção ao período anterior e posterior à atuação do farmacêutico. Consideraram-se os custos médicos diretos e indiretos, assim como o controle da pressão sanguínea, por 6 anos. As RCEs nos períodos pré-AF, AF e pós-AF foram, respectivamente, de US\$364,65, US\$415,39 e US\$231,14, resultando em uma RCEI de US\$478,41 no período AF e de US\$42,95 no período posterior. Os autores concluíram que a AF foi uma medida custo-efetiva no tratamento de pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

No estudo de Malfará *et al* (2018)²⁵, avaliaram-se o número e os tipos de intervenções do farmacêutico clínico em uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica e a redução dos custos associados por meio de um estudo observacional prospectivo conduzido por 12 meses. Foram considerados apenas os custos diretos de aquisição dos medicamentos. Ao todo, 1.586 prescrições foram analisadas, das quais 12,4% apresentaram problemas relacionados à farmacoterapia. As intervenções farmacêuticas geraram uma economia de US\$4.828,00 ao serviço de saúde e estavam relacionadas, principalmente, ao monitoramento terapêutico e de interações medicamentosas, à seleção da terapia, à dosagem, à posologia, à prescrição e à administração.

O estudo observacional retrospectivo conduzido por Aguiar *et al* (2018)²⁶ avaliou a atuação do farmacêutico na revisão de prescrições de medicamentos antineoplásicos e adjuvantes utilizados no tratamento de pacientes com doenças oncológicas e hematológicas. No total, 6.104 prescrições foram avaliadas;

Tabela 2. Resultados das avaliações econômicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

| Citação | Intervenção | Medida de avaliação econômica | Resultados da avaliação econômica | Medida de desfechos clínicos | Resultados dos desfechos clínicos |
|---|--|-------------------------------|--|--|---|
| Gonçalves ACO <i>et al</i> (2019) ²³ | Estratégia de empoderamento terapêutico promovida por um farmacêutico | RCE e RCEI | Redução de 0,359 em A1c custa US\$ 708,47 (intervenção) e de 0,170 custa US\$ 1.927,13 (controle). RCEI de US\$ 387,66 por paciente/ano. | Níveis de A1c | Considerando A1c $\leq 7\%$ como paciente controlado, grupo de intervenção teve aumento (56,5%), mas sem diferença estatística. |
| Cazarim MS and Pereira LRL (2018) ²⁴ | Atenção farmacêutica | CD, CI, RCE, RCEI | Períodos pré-AF, AF e pós-AF foram, respectivamente, de US\$ 364,65, US\$ 415,39 e US\$ 231,14 | Controle da pressão sanguínea | Os tratamentos nos períodos de AF e pós-AF foram mais efetivos do que o tratamento convencional no controle da pressão sanguínea. |
| Malfará M <i>et al</i> (2018) ²⁵ | Intervenções do farmacêutico clínico | CD | Custos totais com tratamentos foi de US\$ 156.568,00. Intervenções farmacêuticas economizaram US\$ 4.828,00. | Problemas relacionados a medicamentos | Problemas relacionados a medicamentos identificados em 12,4% das prescrições. |
| Aguiar KS <i>et al</i> (2018) ²⁶ | Revisão de prescrições por um farmacêutico | CD | Intervenção farmacêutica gerou economia de R\$ 33.217,65 (balanço positivo). | Problemas relacionados a medicamentos | Problemas relacionados a medicamentos identificados em 274 (4,5%) prescrições. |
| Oliveira CMX <i>et al</i> (2016) ²⁷ | Modelo de auto-gestão de asma promovido por um farmacêutico | CD | Redução dos custos de medicamentos foi estimado em US\$ 1.128,24, além de economias relacionadas às visitas de emergência (US\$ 511,54) e admissões hospitalares (US\$ 2.696,17). | Conhecimento da asma, manuseio do inalador, adesão à terapia, função pulmonar, qualidade de vida, satisfação dos pacientes | Aumento do conhecimento sobre asma, do número de indivíduos que praticam exercícios físicos, do manuseio de inaladores, da porcentagem de aderência ao tratamento e das pontuações de qualidade de vida ($p < 0,001$) |
| Obreli-Neto PR <i>et al</i> (2015) ²¹ | Atenção farmacêutica | CD e RCEI por QALY | Sem diferença estatística em custos diretos (US\$ 281,97 \pm US\$ 49,73 por paciente <i>versus</i> US\$ 212,28 \pm US\$ 43,49 por paciente, respectivamente; $p = 0,089$). RCEI por QALY foi de US\$ 53,50 (95% CI = US\$ 51,60-54,00). | PSS, PSD, IG, níveis de A1c, colesterol LDL, risco de doença coronariana de 10 anos | Melhoras clínicas significativas em todos os parâmetros analisados ($p < 0,05$). |
| Carnevale RC <i>et al</i> (2015) ²² | Atenção farmacêutica | CD | Para cada US\$ 1,00 gasto com AF, houve uma perda de US\$ 1,42 por dia. No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos. | Contagem de CD4+, carga viral, ausência de coinfeções, resposta imune ideal. Quantidade de problemas relacionados a medicamentos | Após 1 ano, observou-se uma maior porcentagem de melhores desfechos clínicos no grupo intervencional. Redução estatisticamente significativa de problemas relacionados a medicamentos ($p < 0,001$). |
| Campos e Reis HPL <i>et al</i> (2013) ²⁸ | Auditoria farmacêutica em empresa de seguros de saúde | CD | Após 6 meses, a intervenção farmacêutica no uso de antimicrobianos gerou uma economia de R\$ 279.153,80. A gestão de quimioterápicos resultou em uma redução de R\$ 2.066.573,31. | Duração de tratamento com antimicrobianos | Houve uma redução de 66% na duração do tratamento com antimicrobianos |
| Magedanz L <i>et al</i> (2012) ²⁹ | Atuação do farmacêutico em programa de gerenciamento de antimicrobianos (<i>stewardship</i>) | CD | Após a implementação do programa com a atuação do farmacêutico, houve uma redução de significativa de 25% no consumo de antimicrobianos e de 69% nos custos de antibióticos hospitalares. | Doses consumidas de antimicrobianos, expressas em doses diárias definidas (DDD) por 100 pacientes-dias | O consumo global de antimicrobianos diminuiu de 48,9 (média mensal consumida) durante o primeiro período para 36,9 no terceiro período ($P = 0,001$). |
| Borges APS <i>et al</i> (2011) ³⁰ | Atenção farmacêutica | CD | AF reduziu significativamente custos com metformina e visitas de pronto socorro, mas aumentou os custos de atenção básica. Grupo controle teve um aumento de 21,3% nos custos gerais de tratamentos e visitas. | Níveis de A1c | Redução estatisticamente significativa dos níveis de A1c em pacientes do grupo de AF. |

Nota: A1c, hemoglobina glicada; AF, atenção farmacêutica; CD, custos diretos; CI, custos indiretos; IG, índice glicêmico; NA, not applicable; PSD, pressão sanguínea diastólica; PSS, pressão sanguínea sistólica; QALY, *quality-adjusted life-year*; RCE, razão de custo-efetividade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

problemas relacionados aos medicamentos foram identificados em 274 (4,5%). A intervenção do farmacêutico na intercepção de tais problemas gerou uma economia de R\$54.081,01 (US\$9.688,89, taxa de câmbio de 22 de outubro de 2020), com um gasto de R\$20.863,36 (US\$3.738,66, taxa de câmbio de 22 de outubro de 2020), resultando, portanto, em um balanço positivo de R\$33.217,65 (US\$5.952,52, taxa de câmbio de 22 de outubro de 2020).

No ensaio clínico randomizado de Oliveira *et al* (2016)²⁷, avaliaram-se os impactos clínicos e econômicos de um modelo de autogerenciamento de asma promovido por um farmacêutico. Os desfechos incluíram a avaliação de conhecimento de asma, estilos de vida, técnicas de inalação, adesão ao tratamento, função pulmonar e qualidade de vida, além de uma análise de viabilidade econômica considerando os custos diretos. O grupo de intervenção (n=60) obteve um aumento no conhecimento de asma, no número de indivíduos praticantes de exercícios físicos, no número de respostas corretas quanto ao uso de inaladores, na porcentagem de pacientes aderentes ao tratamento e nas pontuações de qualidade de vida em comparação ao grupo controle (n=59). Por fim, a intervenção gerou uma redução dos custos de medicamentos em US\$1.128,24, de visitas emergenciais em US\$511,52 e de admissões hospitalares em US\$2.696,17.

Obreli-Neto *et al* (2015)²¹ conduziram um ensaio clínico randomizado de 36 meses para investigar o impacto econômico da AF em pacientes idosos com diabetes e hipertensão. Os grupos da pesquisa foram comparados quanto aos custos diretos dos serviços de saúde e à RCEI por *quality-adjusted life-year* (QALY). Não houve diferença estatística entre o grupo de intervenção (n=100) e o de controle (n=100) em termos de custos diretos totais (US\$281,97 ± US\$49,73 por paciente *versus* US\$212,28 ± US\$43,4 por paciente, respectivamente; p=0,089). A AF resultou em custos incrementais de US\$69,60 (± US\$7,90) por paciente. A RCEI por QALY foi de US\$53,50 (95% CI = US\$51,60-54,00). Entretanto, em todos os parâmetros clínicos analisados, relacionados principalmente aos marcadores das doenças, a atuação do farmacêutico gerou melhorias significativas em comparação ao grupo controle (p<0,001).

O estudo de Carnevale *et al* (2015)²², de delineamento ambispectivo controlado, foi conduzido para avaliar os efeitos clínicos e econômicos da AF em pacientes com HIV. As medidas de efetividade incluíram contagem de células CD4+, carga viral, ausência de co-infecções e resposta imune ideal, além de desfechos econômicos, que consideraram os custos diretos de serviços de saúde após 6 meses e 1 ano. Aos 6 meses, não houve diferença estatística entre os grupos do estudo (n=51 em cada grupo) quanto aos parâmetros clínicos e econômicos analisados. No entanto, após 1 ano de estudo, o grupo de intervenção foi capaz de reduzir significativamente os problemas relacionados à farmacoterapia, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa para os desfechos econômicos.

Campos e Reis HPL *et al* (2013)²⁸ reportaram, em um estudo de caso descritivo, os impactos econômicos da auditoria farmacêutica em uma operadora de saúde no estado do Ceará. Os dados, coletados de 2007 a 2010, referiram-se ao efeito da atuação do farmacêutico na gestão de antimicrobianos e quimioterápicos. Após 6 meses, o acompanhamento farmacêutico gerou uma redução no consumo total de antimicrobianos e em uma economia de R\$33.217,65 (US\$5.952,52, taxa de câmbio de 22 de outubro de 2020). O gerenciamento de quimioterápicos pelo profissional proporcionou uma economia de R\$2.502.278,31 (US\$448.295,79,

taxa de câmbio de 22 de outubro de 2020) à operadora de saúde.

No estudo quase-experimental de Magendanz *et al* (2012)²⁹, avaliou-se a atuação do farmacêutico em um programa de gerenciamento de antimicrobianos (*antimicrobial stewardship program*) em um hospital de cardiologia. As análises incluíram dados anteriores à implementação do programa (estágio 1), após a implementação apenas com um médico infectologista (estágio 2) e após o ingresso do farmacêutico clínico (estágio 3). Comparando-se os estágios 1 e 3, houve uma diminuição significativa de 25% no consumo de antimicrobianos e de 69% nos custos de antibióticos hospitalares. As médias mensais de custos de antibióticos durante os estágios 1, 2 e 3 foram de, respectivamente, US\$30.727,56, US\$18.034,89 e US\$9.623,73 (p<0,001). Os autores concluem que o farmacêutico teve um papel fundamental na redução dos custos com antimicrobianos neste hospital.

Borges *et al* (2011)³⁰ realizaram um estudo de intervenção por 12 meses com o objetivo de avaliar os custos relacionados a medicamentos e consultas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados por um programa de AF. Apesar do grupo de intervenção (n=40) ter apresentado um aumento nos custos das consultas da atenção primária, a AF diminuiu significativamente os custos com metformina e visitas de pronto atendimento. O grupo controle (n=31), por sua vez, apresentou um aumento estatisticamente significativo de 21,3% nos custos gerais de medicamentos e de consultas (p<0,05).

Qualidade metodológica dos estudos

Os escores obtidos por meio do uso da ferramenta CHEC-list estão descritos na Tabela 1 e na Figura 2. Dos 10 estudos incluídos na revisão, a maioria (n=5) foi classificada como de baixa qualidade metodológica; 2 estudos apresentaram qualidade moderada e 3 apresentaram qualidade alta. A qualidade metodológica das avaliações econômicas apresentou uma média de pontuação de 10,3 (intervalo: 3-16 pontos) das 19 perguntas do instrumento.

As perguntas com menor aderência por parte dos estudos incluídos foram (Figura 2): delineamento de estudo econômico apropriado para o objetivo (pergunta 4); identificação de todos os custos relevantes para cada alternativa (pergunta 7); identificação de todos os desfechos relevantes para cada alternativa (pergunta 10); mensuração apropriada de todos os desfechos (pergunta 11); valoração apropriada de todos os desfechos (pergunta 12); condução de análise incremental de custos e desfechos das alternativas (por exemplo, sem condução de análise de custo-efetividade incremental considerando ambos os custos e desfechos clínicos; pergunta 13); aplicação de descontos para custos e desfechos futuros (pergunta 14); condução de análise de sensibilidade para variáveis relevantes com valores incertos (pergunta 15); discussão da generalização dos resultados a outros contextos ou grupos de pacientes (pergunta 17); e discussão apropriada de questões éticas e distribucionais (pergunta 19).

Qualidade de reporte dos estudos

A qualidade de reporte dos estudos variou consideravelmente, com uma média de pontuação de 15,8 (intervalo: 10-21 pontos) dos 24 itens do *checklist* CHEERS, conforme demonstrado na Tabela 1 e na Figura 3.

Os itens menos contemplados nas publicações foram (Figura 3): resumo suficientemente detalhado (sem descrição, por exemplo,



da perspectiva ou do horizonte temporal; item 2); definição da perspectiva da avaliação econômica (item 6); informações sobre a taxa de desconto utilizada (item 9); descrição da população e dos métodos usados para mensurar preferência por desfechos (item 12); dados sobre a moeda, a taxa e a data de conversão monetária

(item 14); informações sobre métodos para caracterização de incertezas (item 20) e de heterogeneidade (item 21); e fontes de financiamento (particularmente quanto ao papel dos financiadores na condução da pesquisa; item 23).

Figura 2. Porcentagem das avaliações econômicas que descreveram corretamente os itens do *checklist* CHEC-list em suas publicações (n=10).

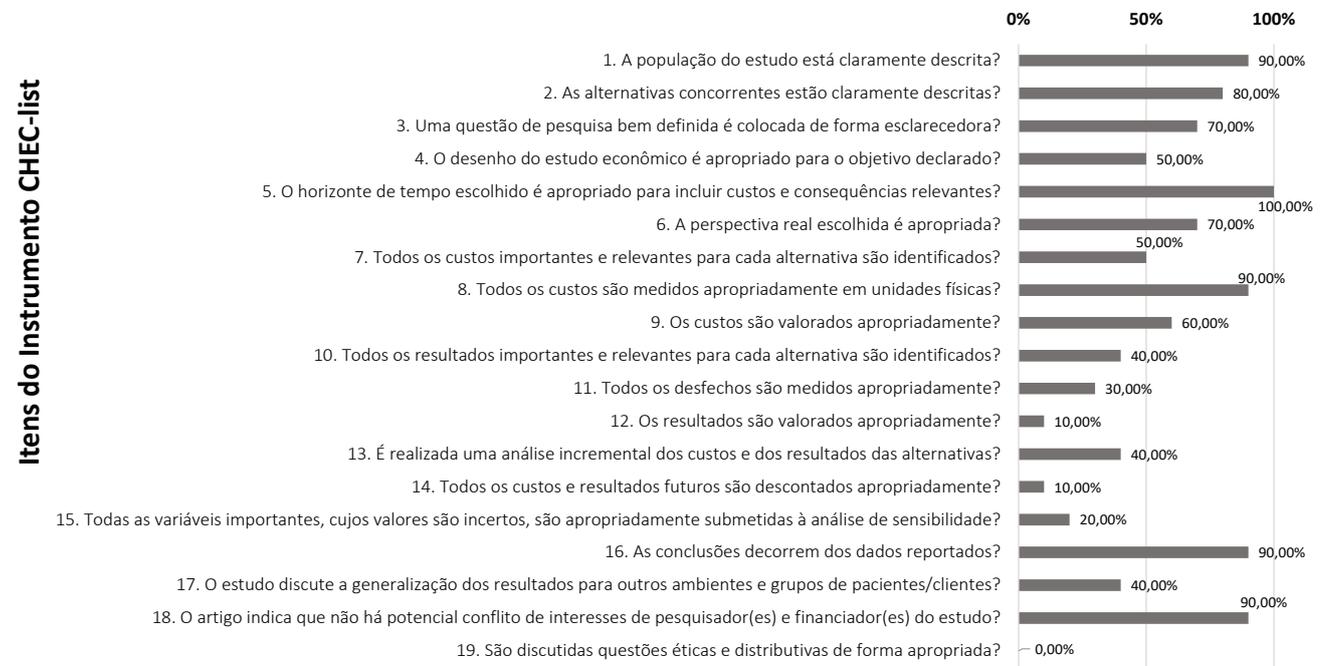
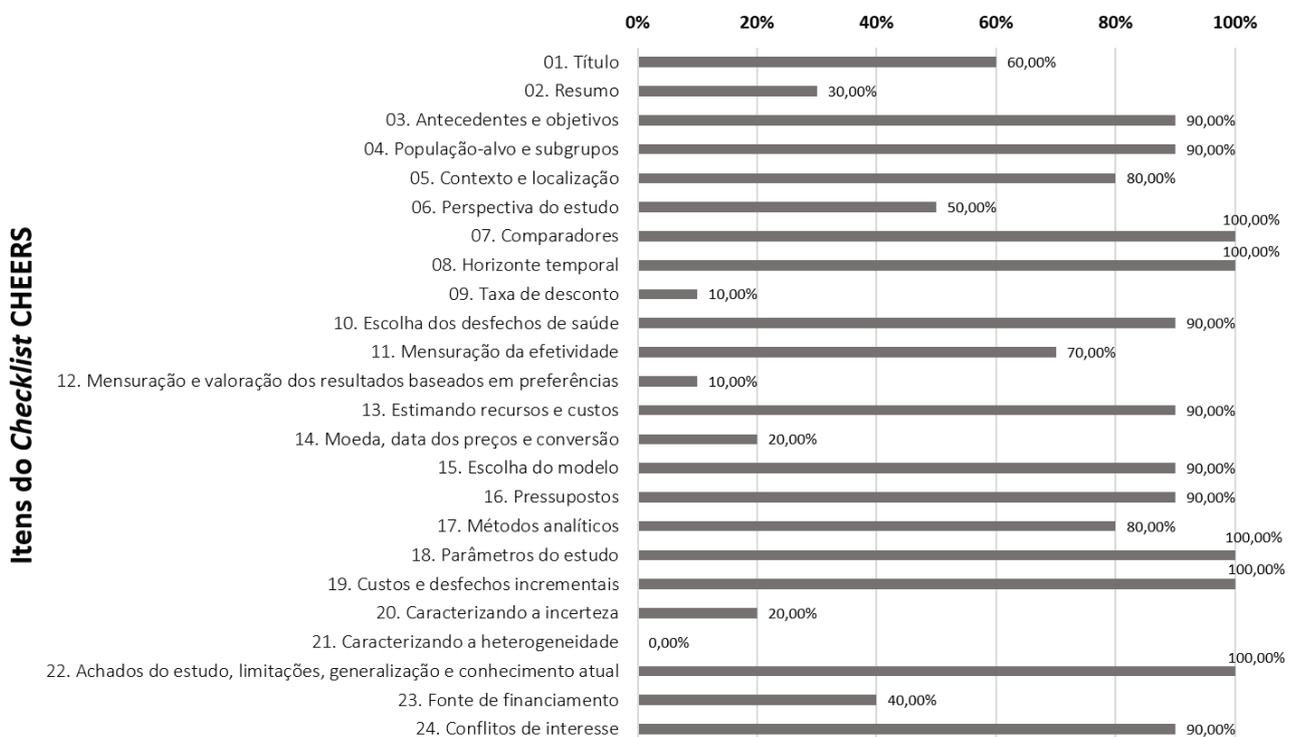


Figura 3. Porcentagem das avaliações econômicas que descreveram corretamente os itens do *checklist* CHEERS em suas publicações (n=10).



Discussão

Essa revisão sistemática incluiu 10 estudos, os quais avaliaram o impacto econômico da atuação do profissional farmacêutico em serviços de saúde brasileiros. Os estudos, conduzidos principalmente na região Sudeste do Brasil, diferiram substancialmente quanto ao delineamento, aos modelos de desfechos econômicos e ao tipo de intervenção, o que dificultou a análise comparativa dos resultados. A avaliação individual dos estudos econômicos incluídos indicou que a maior parte reportou uma redução de custos significativa decorrente da intervenção farmacêutica, além de melhorias clínicas em termos de níveis de marcadores de doença e redução de problemas relacionados à farmacoterapia.

As inovações em tecnologias de saúde e a alta prevalência de uso incorreto ou inapropriado de medicamentos contribuem para o aumento significativo de custos, o que evidencia a necessidade de condução de estudos de avaliação econômica em serviços de saúde.^{31,32} Entretanto, particularmente em países de baixa e média renda, como o Brasil, a condução de avaliações econômicas é desafiadora, devido à escassez, baixa qualidade e falta de acessibilidade a dados, às limitações inerentes dos sistemas de saúde, à falta de investimentos governamentais e às restrições de financiamento a pesquisas na área de economia da saúde.³³ Neste cenário, o profissional farmacêutico apresenta-se como um personagem importante nos serviços de saúde, devido à sua capacidade de reduzir gastos gerais em saúde, diminuir o cuidado desnecessário e reduzir custos sociais.³⁴

Os resultados dessa revisão sistemática indicam que a intervenção farmacêutica gera, possivelmente, uma economia positiva aos serviços de saúde brasileiros. Gallagher *et al* (2014)³⁵ conduziram uma revisão sistemática – incluindo avaliações econômicas internacionais de 2008 a 2012 – sobre a intervenção farmacêutica em ambientes hospitalares e concluíram que a atuação do profissional é economicamente benéfica, com reportes de redução de custos na maioria das pesquisas. Segundo os autores, economias significativas foram geradas, principalmente, pela prevenção de eventos adversos relacionados a medicamentos.

Nosso estudo também reforçou a importância do farmacêutico na melhoria de aspectos clínicos, como pela redução de problemas relacionados à farmacoterapia e pela melhoria dos níveis de marcadores de doenças. Em uma revisão sistemática anterior, que avaliou os benefícios proporcionados pelo farmacêutico clínico em hospitais pediátricos, a intervenção farmacêutica resultou em um melhor entendimento da medicação, maior aderência ao tratamento, maior satisfação dos pacientes e melhor controle das condições médicas crônicas.³⁶ Em uma meta-análise conduzida com 42 estudos, a intervenção do farmacêutico clínico apresentou um efeito significativo na diminuição da pressão sanguínea e na redução de dias de hospitalização.³⁷

De maneira geral, as avaliações econômicas incluídas nessa revisão apresentaram qualidade metodológica variável. Uma revisão sistemática prévia, que incluiu avaliações econômicas de serviços farmacêuticos em farmácias comunitárias, também encontrou uma grande divergência na qualidade e no nível de incerteza dos estudos.¹⁸ Esses achados podem ser explicados pela alta variabilidade nos delineamentos de estudos, no contexto dos serviços farmacêuticos, na definição e mensuração de comparadores, no uso de recursos e na mensuração de custos, além da falta de padronização de medidas de desfechos em avaliações econômicas de intervenções farmacêuticas.³⁸

A aderência aos critérios especificados no *checklist* CHEERS, que se correlacionam à qualidade de reporte, foi baixa nos estudos incluídos na análise. Observou-se uma escassez de reporte em relação a componentes relevantes para uma análise econômica de alta qualidade, como o detalhamento da metodologia, a mensuração de desfechos econômicos, de incertezas e de heterogeneidade, e a descrição do papel de instituições financiadoras na condução da pesquisa. Pesquisas prévias que utilizaram esta ferramenta para investigar a qualidade de reporte de avaliações econômicas encontraram resultados similares, com baixa conformidade às especificações.³⁹⁻⁴¹ No entanto, o estudo com maior qualidade de reporte incluído nesta revisão concluiu que as intervenções farmacêuticas tiveram impacto positivo e foram custo-efetivas em um serviço de atenção primária.²⁴

Essa é a primeira revisão sistemática a avaliar estudos econômicos conduzidos especificamente no Brasil sobre a atuação do farmacêutico, com análise da qualidade metodológica e de reporte das publicações.

Limitações

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações. Apesar da utilização de uma metodologia sistemática, a ocorrência de viés de publicação é possível, uma vez que estudos que não foram publicados (por conta de resultados negativos) ou que não são indexados nas bases de dados pesquisadas (literatura cinzenta) podem não ter sido incluídos. Como discutido anteriormente, a falta de padronização nos resultados das pesquisas e a baixa qualidade dos estudos reduziram a capacidade de comparação entre as intervenções. Na avaliação de qualidade de reporte, é possível que as pontuações tenham sido subestimadas nos estudos em que alguns itens não eram aplicáveis ou que foram publicados em outros formatos.

Conclusão

A maioria (80%) dos estudos conduzidos no Brasil demonstrou que as intervenções farmacêuticas resultam em redução de custos aos serviços de saúde, além de proporcionar melhoria de parâmetros clínicos relacionados à doença e à farmacoterapia. A qualidade metodológica e de reporte desses estudos, no entanto, é um fator limitante; as avaliações econômicas, de maneira geral, apresentaram baixa qualidade metodológica e pouca aderência aos critérios recomendados pelo *checklist* CHEERS. Estudos futuros com alta qualidade são necessários para evidenciar a importância econômica e clínica do farmacêutico nos serviços de saúde brasileiros.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

Tiguman GBT contribuiu na concepção do projeto, na análise e interpretação dos dados e na redação do artigo. Junior RMJ contribuiu na análise e interpretação dos dados e na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. Os autores aprovam a versão final do manuscrito e se responsabilizam por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.



Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Sultana J, Cutroneo P, Trifiro G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S73-77.
2. Araujo PS, Costa EA, Guerra AAJ, *et al*. Pharmaceutical care in Brazil's primary health care. *Rev Saude Publica*. 2017;51(suppl 2):6s.
3. Reis WC, Scopel CT, Correr CJ, *et al*. Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(2):190-196.
4. Miranda TM, Petriccione S, Ferracini FT, *et al*. Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(1):74-78.
5. Correr CJ, Otuki MF, Soler O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2011;2(3):41-49.
6. Sabater D, Fernandez-Llimos F, Parras M, *et al*. Types of pharmacist interventions in pharmacotherapy follow-up. *Seguimiento Farmacoterapéutico*. 2005;3(2):90-97.
7. Ambiel ISS, Mastroianni PC. Outcomes of pharmaceutical care in Brazil: a literature review. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(4):475-480.
8. Chisholm-Burns MA, Graff Zivin JS, Lee JK, *et al*. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(19):1624-1634.
9. Giovannella L, Mendoza-Ruiz A, Pilar ACA, *et al*. Universal health system and universal health coverage: assumptions and strategies. *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1763-1776.
10. Doniec K, Dall'Alba R, King L. Austerity threatens universal health coverage in Brazil. *Lancet*. 2016;388(10047):867-868.
11. Massuda A, Hone T, Leles FAG, *et al*. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health*. 2018;3(4):e000829.
12. Watts J. Brazil's health system woes worsen in economic crisis. *Lancet*. 2016;387(10028):1603-1604.
13. Morosini MV, Fonseca AF. Reviewing the Brazilian National Primary Healthcare Policy at such a time? *Cad Saude Publica*. 2017;33(1):e00206316.
14. Galvão TF, Pansani TdSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015;24(2):335-342.
15. Wongpakaran R, Suansanae T, Tan-Khum T, *et al*. Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):329-336.
16. Evers S, Goossens M, de Vet H, *et al*. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-245.
17. Watts RD, Li IW. Use of Checklists in Reviews of Health Economic Evaluations, 2010 to 2018. *Value Health*. 2019;22(3):377-382.
18. Malet-Larrea A, Garcia-Cardenas V, Saez-Benito L, *et al*. Cost-effectiveness of professional pharmacy services in community pharmacy: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(6):747-758.
19. Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al*. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346:f1049.
20. Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al*. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(2):231-250.
21. Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, *et al*. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):66-75.
22. Carnevale RC, de Godoi Rezende Costa Molino C, Visacri MB, *et al*. Cost analysis of pharmaceutical care provided to HIV-infected patients: an ambispective controlled study. *Daru*. 2015;23:13.
23. Goncalves ACO, Cazarim MS, Sanches C, *et al*. Cost-effectiveness analysis of a pharmacotherapeutic empowerment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000647.
24. Cazarim MS, Pereira LRL. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care for hypertensive patients from the perspective of the public health system in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193567.
25. Malfara M, Pernassi M, Aragon D, *et al*. Impact of the clinical pharmacist interventions on prevention of pharmacotherapy related problems in the paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(3):513-519.
26. Aguiar KDS, Santos JMD, Cambrussi MC, *et al*. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(1):eAO4122.
27. Olivera CM, Vianna EO, Bonizio RC, *et al*. Asthma self-management model: randomized controlled trial. *Health Educ Res*. 2016;31(5):639-652.
28. Campos e Reis HPL, Nascimento MLdM, Ribeiro SRL, *et al*. Auditoria farmacêutica: estudo de caso em uma operadora de planos de saúde de Fortaleza (Brasil). *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(2):215-221.
29. Magedanz L, Silliprandi EM, Dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(2):290-294.



30. Borges AP, Guidoni CM, Freitas O, *et al.* Economic evaluation of outpatients with type 2 diabetes mellitus assisted by a pharmaceutical care service. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(9):686-691.
31. Ademi Z, Kim H, Zomer E, *et al.* Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):944-950.
32. Dalton K, Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integr Pharm Res Pract.* 2017;6:37-46.
33. Pitt C, Vassall A, Teerawattananon Y, *et al.* Foreword: Health Economic Evaluations in Low- and Middle-income Countries: Methodological Issues and Challenges for Priority Setting. *Health Econ.* 2016;25 Suppl 1:1-5.
34. Murphy EM, Rodis JL, Mann HJ. Three ways to advocate for the economic value of the pharmacist in health care. *J Am Pharm Assoc.* 2020.
35. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1101-1114.
36. Drovandi A, Robertson K, Tucker M, *et al.* A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients. *Eur J Pediatr.* 2018;177(8):1139-1148.
37. Lin G, Huang R, Zhang J, *et al.* Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis. *BMC health services research.* 2020;20(1):487.
38. Elliott RA, Putman K, Davies J, *et al.* A review of the methodological challenges in assessing the cost effectiveness of pharmacist interventions. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(12):1185-1199.
39. Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):189-197.
40. de Soarez PC, Silva AB, Randi BA, *et al.* Systematic review of health economic evaluation studies of dengue vaccines. *Vaccine.* 2019;37(17):2298-2310.
41. Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, *et al.* Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146381.

Material suplementar 1. Estratégias de busca das bases de dados, realizadas em 25 de novembro de 2019.

PubMed: ("Pharmacists"[Mesh] OR pharmaceutical care OR pharmacy OR pharmacist) AND (intervention OR impact OR contribution) AND (economic OR cost OR financial) AND (evaluation OR analysis OR study) AND (randomized controlled trial OR cohort OR case control OR observational OR cross-sectional) AND (brazil OR brazilian)

EMBASE: (pharmaceutical care OR pharmacy OR pharmacist) AND (intervention OR impact OR contribution) AND (economic OR cost OR financial) AND (evaluation OR analysis OR study) AND (randomized controlled trial OR cohort OR case control OR observational OR cross-sectional) AND (brazil OR brazilian)

LILACS: (pharmaceutical care OR pharmacy OR pharmacist) AND (intervention OR impact OR contribution) AND (economic OR cost OR financial) AND (brazil OR brazilian)