



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GABRIELA ANDRADE CONRADO CARVALHO

**INDICADORES UTILIZADOS PARA AVALIAR DESFECHOS ECONÔMICOS  
EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE CONTRIBUEM PARA O  
RISCO CARDIOVASCULAR ATENDIDOS POR FARMACÊUTICOS EM  
AMBULATÓRIO**

ARACAJU (SE)  
2022

**GABRIELA ANDRADE CONRADO CARVALHO**

**INDICADORES UTILIZADOS PARA AVALIAR DESFECHOS  
ECONÔMICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE  
CONTRIBUEM PARA O RISCO CARDIOVASCULAR ATENDIDOS  
POR FARMACÊUTICOS EM AMBULATÓRIO**

**GABRIELA ANDRADE CONRADO CARVALHO**

**INDICADORES UTILIZADOS PARA AVALIAR DESFECHOS ECONÔMICOS  
EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE CONTRIBUEM PARA O  
RISCO CARDIOVASCULAR ATENDIDOS POR FARMACÊUTICOS EM  
AMBULATÓRIO**

Trabalho de defesa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Jr.

ARACAJU (SE)  
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

C331i Carvalho, Gabriela Andrade Conrado  
Indicadores utilizados para avaliar desfechos econômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório / Gabriela Andrade Conrado Carvalho ; orientador Divaldo Pereira de Lyra Júnior. – Aracaju, 2022.  
104 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2022.

1. Ciências da saúde. 2. Farmacoeconomia. 3. Farmacêutico. 4. Avaliação econômica em saúde. 5. Doenças crônicas. I. Lyra Júnior, Divaldo Pereira de, orient. II. Título.

CDU 615.15:330

# **GABRIELA ANDRADE CONRADO CARVALHO**

## **INDICADORES UTILIZADOS PARA AVALIAR DESFECHOS ECONÔMICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE CONTRIBUEM PARA O RISCO CARDIOVASCULAR ATENDIDOS POR FARMACÊUTICOS EM AMBULATÓRIO**

Trabalho de defesa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_

---

**Orientador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior**

---

**1º Examinador: Prof. Dr. Fabrício Dias Antunes  
Universidade Federal de Sergipe**

---

**2º Examinador: Profa. Dra. Kérlin Stancine Santos Rocha  
Universidade Federal do Espírito Santo**

---

**3º Examinador: Profa. Dra. Rafaella de Oliveira Santos Silva  
LEPFS**

---

**4º Examinador: Profa. Dra. Michelle Santos Menezes  
Universidade Federal de Sergipe**

**PARECER:**

---

---

## RESUMO

### INDICADORES UTILIZADOS PARA AVALIAR DESFECHOS ECONÔMICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE CONTRIBUEM PARA O RISCO CARDIOVASCULAR ATENDIDOS POR FARMACÊUTICOS EM AMBULATÓRIO.

Autora: Gabriela Andrade Conrado Carvalho.

**Introdução.** Nas últimas décadas os gastos com saúde, principalmente, na população idosa têm gerado grande preocupação para os sistemas de saúde ao redor do mundo, que já que sofrem impacto econômico direto com o envelhecimento populacional. As avaliações econômicas fornecem informações aos gestores e tomadores de decisão, para que o destino dos recursos seja utilizado de forma eficiente. Diante disso, a presença do farmacêutico pode evitar alguns gastos desnecessários, bem como melhorar os desfechos em saúde. Para isso, esse estudo fez uma scoping review, a fim de identificar quais os indicadores utilizados para avaliar desfechos econômicos e farmacoeconômicos em pacientes com doenças de risco cardiovasculares e com base nesses indicadores, identificar quais serviços são considerados mais propensos à redução de gastos em saúde. **Objetivo.** Identificar quais os indicadores utilizados para avaliar desfechos econômicos e farmacoeconômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório. **Método.** Este estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada uma scoping review para compreender o ônus financeiro em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório. Na segunda etapa, foi realizada outra scoping review com o objetivo de identificar os indicadores utilizados em estudos farmacoeconômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório. A fim de compreender quais indicadores econômicos estão mais relacionados com os indicadores clínicos e humanísticos. **Resultados.** Na primeira etapa, 13 artigos foram incluídos. A maioria dos estudos foi específica para pacientes com diabetes. Os indicadores mais utilizados foram o acompanhamento farmacoterapêutico, identificação e prevenção de PRMs e educação em saúde. O custo médio por paciente e o custo dos seus medicamentos, foram os indicadores financeiros mais relatados. Na segunda etapa, 12 artigos foram incluídos, a análise de custo-efetividade foi a mais relatada e o principal indicador não-financeiro foi a hemoglobina glicada. O custo de mão-de-obra, custo por intervenção associado a redução de medidas clínicas foram as mais relatadas entre os estudos. **Conclusão.** A revisão evidenciou que a redução de custos foi associada às intervenções farmacêuticas e os principais indicadores estão relacionados aos serviços farmacêuticos de maior complexidade, que é o acompanhamento farmacoterapêutico, associado com a educação em saúde.

**Palavras-chave:** desfechos econômicos, avaliação econômica em saúde, farmacoeconomia, doenças crônicas, intervenções farmacêuticas.

## ABSTRACT

### INDICATORS USED TO EVALUATE ECONOMIC OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES CONTRIBUTING TO CARDIOVASCULAR RISK SEEN BY PHARMACEUTICALS IN OUTDOORS.

Author: Gabriela Andrade Conrado Carvalho. 2022

**Introduction.** In the last decades, health expenditures, mainly in the elderly population, have been a great concern for health systems around the world, which have a direct economic impact with population aging. Economic evaluations provide information to stakeholders and decision makers so that resources are used efficiently. Therefore, the presence of the pharmacist may avoid some unnecessary expenses, as well as improve health outcomes. So, this study carried out a scoping review in order to identify which indicators are used to assess economic and pharmacoeconomic outcomes in elderly patients with cardiovascular risk diseases and, based on these indicators, identify which services are considered more likely to reduce costs in health.

**Objective.** Identify which indicators are used to assess economic and pharmacoeconomic outcomes in elderly patients with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk treated by pharmacists in an outpatient setting. **Method.** This study was divided into two steps. In the first step, a scoping review was carried out to understand the financial burden on elderly patients with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk treated by pharmacists on an outpatient basis. In the second step, another scoping review was performed with the objective of identifying the indicators used in pharmacoeconomic studies in elderly patients with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk treated by pharmacists on an outpatient basis. In order to understand which economic indicators are more related to clinical and humanistic indicators. **Results.** In the first step, 13 articles were included. Most studies were specific to patients with diabetes. The most used indicators were The most used indicators were pharmacotherapeutic monitoring, identification and prevention of drug-related problems and health education. The average cost per patient and the cost of their medications were the most reported financial indicators. In the second step, twelve articles, published in English in four continents: America, Asia, Oceania, and Europe, were included. Most studies have been conducted in the United States. For the cost-effectiveness analysis, the following clinical indicators were used: glycated hemoglobin, cholesterol levels, and blood pressure. For the cost-utility analysis, the quality-adjusted life years (QALY) was considered, and for the cost-benefit analysis, the additional financial benefit for clinical improvement was calculated. The cost category addressed in most articles was direct medical cost, with labor cost and cost per intervention associated with reduction of clinical measures being the most reported among the studies. **Conclusion.** The cost indicators and outcome measures available in the literature were raised in this review and, in general, the clinical benefit of the service outweighed the cost of intervention, especially when associated with more complex pharmaceutical clinical services. In this way, it is hoped that the indicators gathered will help towards a more comprehensive assessment of the financial burden related to the disease and help guide future policies in this area.

**Keywords:** economic outcomes, economic health assessment, pharmacoeconomics, chronic diseases, pharmaceutical interventions.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	16
2.1 Envelhecimento Populacional.....	16
2.4 Economia em saúde .....	20
2.3 Farmacoeconomia .....	21
2.3.1 Perspectiva e Categorização dos custos.....	22
2.3.2 Razão de custo efetividade incremental (Incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER) .....	22
2.3.3 Análise de sensibilidade .....	23
2.3.4 Taxa de desconto .....	23
3. OBJETIVO .....	25
3.1 Objetivo Geral.....	25
3.2 Objetivos específicos .....	25
4. MÉTODOS.....	27
4.1 Delineamento e duração do estudo .....	27
4.2 Primeira etapa .....	27
4.2.1 Delineamento e design.....	27
4.2.2 Pergunta da pesquisa .....	27
4.2.3 Estratégia de busca.....	28
4.2.4 Critérios de elegibilidade .....	28
4.2.5 Processo de seleção dos estudos .....	28
4.3 Segunda etapa .....	29
4.3.1 Design do estudo.....	29
4.3.2 Pergunta da pesquisa.....	29
4.3.4 Estratégia de busca.....	29
4.3.5 Critérios de elegibilidade .....	30

4.3.6 Processo de seleção dos estudos .....	30
4.3.7 Síntese dos dados e desfechos de interesse .....	30
5. RESULTADOS .....	32
5.1 Primeira etapa .....	32
5.1.1 Seleção dos estudos .....	32
5.1.3 Características dos estudos .....	34
5.1.4 Características das intervenções farmacêuticas .....	38
5.2 Segunda etapa .....	45
5.2.1 Seleção dos estudos .....	45
5.2.2 Síntese dos dados e desfechos de interesse .....	47
6. DISCUSSÃO.....	61
6.1 Primeira etapa .....	61
6.2 Segunda etapa .....	62
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
7.1 Conclusão: Primeira etapa.....	67
7.2 Conclusão: Segunda etapa.....	67
8. REFERÊNCIAS .....	69
APÊNDICE 1 .....	76



## **INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

O avanço da ciência é o principal responsável pelo aumento da expectativa de vida e, devido a isso, a população mundial está envelhecendo (LEE; SHIN, 2019; OMS, 2015). Uma das consequências associadas ao envelhecimento é o declínio da função cardiovascular. Portanto, as doenças cardiovasculares são reconhecidas como condições de saúde relacionadas à idade. Dentre as doenças crônicas consideradas fatores de risco cardiovascular de maior impacto estão a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes *mellitus* e a dislipidemia (Affairs, 2017; Martinez e Murad, 2014; United Nations Department of Economic and Social Affairs, 2020).

Nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares têm sido associadas à alta morbimortalidade, sendo responsável por cerca de 30% das mortes no mundo (WHO, 2012). Na Europa, são responsáveis por quase 50% das mortes (FRANCULA-ZANINOVIC; NOLA 2018). Nos Estados Unidos, um a cada três óbitos são devido a doenças cardiovasculares (MENSAH, BROWN, 2007; BANERJEE, 2016). No Brasil, das mortes por doenças crônicas, 30% estão relacionadas a doenças cardiovasculares (PRÉCOMA, 2019).

Ademais, doenças cardiovasculares aumentam os custos em saúde, gerando preocupação para os sistemas de saúde ao redor do mundo (B. Rechel, Y. Doyle, E. Grundy, 2009; Nardi, De *et al.*, 2016). Na União Europeia, cerca de €192 bilhões são gastos anualmente devido a doenças cardiovasculares (REINER, 2011). Nos Estados Unidos, doenças cardiovasculares foram associadas a um custo estimado em mais de US\$ 400 bilhões em 2006. No Brasil, o custo das doenças cardiovasculares corresponde a 1,74% do Produto Interno Bruto (SÁ *et al.*, 2015; BALBINOTTO; NUNES, 2015).

Frente o exposto, tem-se debatido a eficiência na alocação de recursos e gastos em saúde, já que recursos são escassos e finitos, enquanto a saúde não pode ser monetizada (ROTH *et al.*, 2020). Ademais, por meio do conhecimento destes custos, é possível estruturar ações preventivas e de redução de gastos ((Nero, 1995; Piuvezam *et al.*, 2009; Vianna CMM, 2005). Entretanto, essas ações não podem negligenciar a segurança do paciente durante o tratamento, a fim de melhorar a qualidade de vida. (Barros *et al.*, 2004; Hammad *et al.*, 2013; Vianna e Caetano, 2005). Nesse sentido, avaliações econômicas e farmacoeconômicas devem ser realizadas.

As avaliações econômicas fornecem dados a respeito de custos comparados de tratamentos (RUDMIK, DRUMMOND, 2013). Para isso, as avaliações são feitas

por meio de técnicas analíticas que comparam propostas alternativas de ação, tanto em termos de custos como de consequências. (Drummond, 1997). Neste contexto, dentro do conjunto das avaliações econômicas, a farmacoeconomia destaca-se por ser uma análise econômica completa que mede e compara os custos e desfechos de produtos e serviços farmacêuticos (RASCATI, 2021). Com isso, é possível subsidiar gestores e tomadores de decisão para que destinem os recursos no setor da saúde de forma eficiente no tratamento e na cura do maior número de pessoas (YUE et al., 2020).

A fim de fornecer subsídio às análises, indicadores em saúde são instrumentos que permitem acompanhar e avaliar a evolução da situação de saúde dos usuários do sistema, fornecendo dados às análises farmacoeconômicas (PEREIRA, TOMASIL, 2016). Para isso, os indicadores devem refletir com fidelidade os desfechos a serem alcançados (JASPERS et al., 2016). Portanto, na área da saúde são utilizados indicadores de qualidade, já que permitem monitorar e avaliar os serviços de saúde em termos de eficiência e eficácia dos processos e desfechos. Devido a isso, esses indicadores podem ser categorizados em indicadores de estrutura, de processos e de resultados, auxiliando a tomada de decisão (DONABIEDIAN, 1988).

Frente à necessidade de racionalidade na alocação de recursos, o Cuidado Farmacêutico desempenha um importante papel na otimização do tratamento de pacientes e redução de custos (ALVES-CONCEIÇÃO et al., 2017). O Cuidado Farmacêutico é um modelo de prática que objetiva otimizar o tratamento do paciente, tendo em vista sua necessidade, efetividade, segurança e conveniência. Consequentemente, contribui para melhora dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes, além da otimização dos recursos destinados ao tratamento (ANDERSON, 2019; HEPLER; STRAND, 1990).

Assim, os serviços farmacêuticos, realizados no Cuidado Farmacêutico, são diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade. Eles visam a prevenção e resolução de problemas da farmacoterapia, o uso racional e ótimo dos medicamentos, a promoção, proteção e recuperação da saúde, bem como a prevenção de doenças e de outros problemas de saúde. Para isso, são realizados serviços como acompanhamento farmacoterapêutico, gestão de condições crônicas de saúde e revisão da farmacoterapia (CFF, 2016). A partir desses serviços, então, são gerados indicadores que fornecem subsídio às avaliações farmacoeconômicas.

Apesar do exposto, há poucas pesquisas sobre avaliação econômica e farmacoeconômica de serviços farmacêuticos voltados a pacientes com doenças crônicas de risco cardiovascular. Sobretudo, há escassez de revisões que analisem indicadores em saúde relacionados a custos e desfechos de pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular.

Nesse sentido, esse estudo fez uma revisão de escopo, fornecendo uma visão geral das evidências de pesquisa, a fim de identificar quais os indicadores em saúde utilizados para avaliar desfechos econômicos e farmacoeconômicos em pacientes com doenças de risco cardiovasculares e com base nesses indicadores, identificar quais serviços são considerados mais propensos à redução de gastos em saúde sob a perspectiva do ambulatório estudado.



## **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Envelhecimento Populacional**

A expectativa de vida mundial alcançou os 60 anos ou mais na última década e o processo de envelhecimento populacional tem sido observado globalmente (WHO, 2017). Este processo se encontra mais avançado na Europa e América do Norte, entretanto o continente asiático tem igualmente experimentado rápida transição demográfica. A África Subsaariana, deverá experimentar aumento do envelhecimento populacional de 3%, em 2019, para cerca de 5% em 2050. Para a América Latina e o Caribe, o processo de envelhecimento pode aumentar de 9%, em 2019, para 19% em 2050 (NATIONS, 2019; LEE; SHIN, 2019).

Na China, é esperado que a população de idosos ultrapasse 400 milhões de pessoas até 2050, o que representará mais de 30% da população total (Lu e Liu, 2019; Nations, 2019). Nos Estados Unidos, cerca de um em cada sete americanos tem idade acima de 65 anos, equivalente a 14,1% da população. Estima-se que, em 2030, essa proporção aumente para 20% da população do país (CDC, 2013; VINCENT, VELKOFF, 2015). No Brasil, as projeções para o ano de 2045, mostram que a população idosa deve abranger 60 milhões de pessoas, ou seja, o dobro que em 2020 (Patricio e Flores, 2015).

O envelhecimento populacional deve-se principalmente à combinação do aumento da expectativa de vida e quedas na taxa de natalidade, impulsionados especialmente pelo avanço da ciência e tecnologia. Entretanto, apesar dos ganhos advindos de anos extras de vida, é preciso garantir qualidade de vida a esses anos (WHO, 2017).

### **2.2 Doenças Cardiovasculares**

O processo de envelhecimento é comumente caracterizado pela presença de doenças crônicas que afetam a funcionalidade dos indivíduos, de modo a dificultar ou impedir o desempenho de suas atividades cotidianas e que exigem cuidados e medicamentos contínuos. Em 2010, a Organização Mundial da Saúde observou que as doenças crônicas são responsáveis por quase dois terços das mortes em todo o mundo. Nos Estados Unidos, em uma população acima de 65 anos, 32% têm nenhuma ou uma condição crônica, 32% têm duas a três doenças crônicas, 23% têm quatro a cinco e 14% têm seis ou mais.

Dentre as doenças crônicas de maior prevalência, destacam-se a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes *mellitus* e as dislipidemias (Nations, 2019; Nóbrega, 2005). A hipertensão arterial é uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos e epigenéticos, ambientais e sociais, sendo caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial (SBC, 2020) O diabetes *mellitus* consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, ocasionada por deficiência na produção e/ou na ação da insulina (SBD, 2018) . As dislipidemias, por sua vez, são distúrbios lipídicos de origem genética ou decorrente do estilo de vida e são classificadas fenotipicamente com base nos padrões de lipoproteínas associados a concentrações elevadas de colesterol e/ou triglicérides (SBC, 2017).

Em sua fisiopatologia, hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia estão intrinsecamente relacionados. A partir da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, observou-se que ter diabetes e/ou dislipidemia de base estava associado ao desenvolvimento de hipertensão. Ter diabetes e/ou hipertensão de base estava associado ao desenvolvimento de dislipidemia. Enquanto ter dislipidemia e/ou hipertensão de base estava associado ao desenvolvimento de diabetes (FUKUI et al., 2011). Devido a isso, essas doenças compõem o quadro da síndrome circadiana, que está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ZIMMET et al., 2019).

A resistência à insulina predispõe o paciente a alterações no metabolismo das lipoproteínas circulantes, enquanto o desenvolvimento da hipertensão é frequentemente facilitado por obesidade, sobrepeso e sedentarismo (Martinez e Murad, 2014). A obesidade, tem relação linear com a ingestão de gorduras, que promove hiperinsulinemia, aumentando o risco de desenvolver diabetes e hipertensão. A associação entre diabetes, hipertensão e dislipidemia, portanto, é considerada fator de risco interrelacionado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Fukui *et al.*, 2011; Mara *et al.*, 2010; Mullugeta e Chawla, 2012; Qi *et al.*, 2012; Rückert *et al.*, 2012).

Em 2010, o número de pessoas com hipertensão era estimado em aproximadamente 1,4 bilhão de pessoas, e é provável exceder substancialmente 1,6 bilhão em 2025 (Mills *et al.*, 2017). Em 2019, aproximadamente 463 milhões de pessoas viviam com diabetes, representando 9,3% da população adulta global. Espera-se que esse número aumente para 578 milhões em 2030 e 700 milhões em 2045 (Saeedi *et al.*, 2019). Em 2019, aproximadamente 4,4 milhões de mortes foram

atribuídas a níveis elevados de colesterol LDL no plasma (Global Health Data Exchange, 2021). Com isso, estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2019, representando 32% de todas as mortes globais. (WHO, 2021).

Frente ao exposto e tendo em vista o crescimento anual da taxa de envelhecimento populacional no Brasil, observa-se também grande parte da população convivendo com doenças crônicas e limitações funcionais. Em menos de 40 anos, o Brasil passou de um cenário de mortalidade próprio de uma população jovem, para um quadro de enfermidades complexas e onerosas (BRASIL, 2010b; OLIVEIRA et al., 2011; SCHIMIDT, SILVA, 2012a; VERAS, 2009).

Pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares representam um dos segmentos mais necessitados da população, pois cada fator de risco exige tratamento medicamentoso e acompanhamento médico, resultando no aumento da demanda por serviços de saúde a esses pacientes (Boersma, Black e Ward, 2020). Entretanto, o aumento dessa demanda tem refletido em aumento nos gastos financeiros em saúde pública (NFQ, 2010).

O custo total associado a doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral nos Estados Unidos – principalmente relacionados à dislipidemia – foi estimado em mais de \$400 bilhões em 2006 (Thom *et al.*, 2006). Em 2002, os custos diretos e indiretos do diabetes foram estimados em \$132 bilhões, com os custos diretos de cuidados médicos novamente compreendendo dois terços do total. Dito isto, os cuidados com diabetes podem estar relacionados a até \$1 de cada \$5 gastos em saúde no Estados Unidos (American Diabetes Association, 2020).

No Brasil, o custo com doenças cardiovasculares corresponde a 1,74% do Produto Interno Bruto. Os gastos com as internações hospitalares por doenças cardiovasculares sofreram um incremento de 28%, com gastos mais expressivos pagos pelas internações cirúrgicas. O gasto direto total com internações e consultas, em 2015, foi de aproximadamente R\$5,2 bilhões (Balbinotto e Nunes, 2015; Sá *et al.*, 2015).

Em 2018, dados do Sistema Único de Saúde mostram que houve 1.829.779 internações por causas associadas à hipertensão, diabetes e obesidade. Isso corresponde a aproximadamente 16% do total de internações hospitalares no período, resultando em um custo total de R\$3,84 bilhões. Ademais, os custos ambulatoriais totais somaram R\$166 milhões (BRASIL, 2018).

Assim, o debate sobre os gastos em saúde e a busca pela eficiência na alocação dos recursos escassos têm ocupado papel importante na pauta das discussões de políticas públicas sobre o financiamento dos serviços de saúde. (Piuvezam *et al.*, 2009). Portanto, a responsabilidade governamental quando se trata do uso racional dos recursos públicos investidos em saúde, tem por principal objetivo um sistema de saúde sustentável que atenda ao maior número de pessoas.

### **2.3 Cuidado Farmacêutico**

O termo “Cuidado Farmacêutico” é definido como modelo de prática profissional que tem o objetivo de prover a farmacoterapia do paciente de forma responsável ao estabelecer metas para alcançar resultados definidos (HEPLER; STRAND, 1990). Ele proporciona a otimização do tratamento de pacientes e dos recursos destinados a ele ao levar em consideração a necessidade, efetividade, segurança e conveniência do tratamento para o paciente. (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; NICOLETTI, 2017).

Assim, os serviços farmacêuticos visam prevenir e resolver problemas relacionados à farmacoterapia, proporcionando o uso racional e ótimo dos medicamentos, a promoção, proteção e recuperação da saúde, bem como a prevenção de doenças e de outros problemas de saúde (CFF, 2016). Dentre os serviços clínicos farmacêuticos realizados com este propósito, está a revisão da farmacoterapia.

A revisão da farmacoterapia é uma análise crítica e qualificada, fornecida pelo farmacêutico, a fim de avaliar a farmacoterapia dos pacientes para identificar, prevenir e resolver problemas relacionados a medicamentos, além de reduzir o desperdício de recursos (CFF, 2016). Em estudo realizado, a revisão da farmacoterapia foi capaz de reduzir gastos em R\$126,78 por intervenção realizada sobre erros na farmacoterapia, sendo uma economia de R\$33.217,65 por problema relacionado a medicamento interceptado (AGUIAR *et al.*, 2018).

Assim, com este serviço, é possível levantar indicadores de qualidade que reflitam os custos associados ao cuidado direcionado ao paciente, a fim de avaliar o processo de cuidado e os gastos relacionados. Com isso, dados podem ser obtidos para subsidiar a tomada de decisão quanto à alocação de recursos para promoção eficiente da saúde do paciente (PEREIRA, TOMASIL, 2016; JASPERS *et al.*, 2016).

## 2.4 Economia em saúde

Os recursos, de toda e qualquer sociedade, são sempre escassos e finitos, enquanto as necessidades de saúde serão praticamente infinitas. Além disso, a saúde não é o único bem de interesse de uma sociedade, e mesmo conhecendo políticas que garantam o acesso à saúde a toda população, não seria possível implementar todas elas. A avaliação econômica em saúde (AE) é um dos instrumentos que auxilia nas decisões que permeiam o conflito entre o uso de recursos e a escolha de suas alocações (Ferraz e Vieira, 2009).

Segundo *M. F. Drummond et al. 1998*, AES são técnicas analíticas formais para comparar propostas alternativas de ação, tanto em termos de seus custos como de suas consequências, positivas e negativas. As AEs se baseiam no custo de oportunidade, onde existe o conflito dos recursos econômicos utilizados para serem alocados em favor de um objeto de escolha, em detrimento daquilo que deixou de ser escolhido. Ou seja, por este conceito, os tomadores de decisão precisam realizar escolhas que favoreçam o melhor benefício e/ou menor custo associado.

Diferentes AEs podem ser realizadas e dentre elas, são feitas AEs de modo parcial, que se caracterizam por análises de uma única tecnologia, sem que haja comparação dos custos e consequências entre duas ou mais alternativas. Nas AEs parciais, os resultados são medidos em unidades monetárias, ou seja, há a descrição ou a análise dos custos de uma determinada tecnologia, por exemplo, o cálculo do custo em implementar determinado serviço farmacêutico em um ambulatório (Ferraz e Vieira, 2009; Saúde, 2014).

Por outro lado, as avaliações econômicas completas apresentam uma relação de custo/consequência entre diferentes alternativas de intervenção. Por possuir uma análise comparativa entre diferentes tecnologias, as AEs completas são utilizadas como ferramentas para os tomadores de decisão, quando na incorporação ou troca de novas tecnologias no sistema de saúde (Saúde, 2014; Vianna e Caetano, 2005).

As avaliações econômicas completas se classificam de acordo com as unidades de medida relacionadas ao desfecho. Todas as AEs completas utilizam medida de custo, onde a unidade de medida é o valor monetário, e medida de desfecho, que define o tipo de cada avaliação econômica. São denominadas AEs completas as análises de custo-minimização (ACM), análise custo-efetividade (ACE), análise custo-benefício (ACB) e análise custo-utilidade (ACU).

A ACM mede e compara custos e considera que os desfechos são equivalentes. No entanto, os tipos de intervenção que podem ser avaliados por essa análise são limitados. Um exemplo de ACM está em medir os custos em receber o mesmo medicamento em diferentes abordagens. Por exemplo, pesquisadores podem medir os custos em administrar antibióticos intravenoso no hospital e comparar com a administração em casa, através do cuidado de saúde domiciliar (RASCATI, 2021).

Uma ACE mede os custos em unidades monetárias e os desfechos em unidades de saúde, as quais indicam uma melhora como cura, vidas salvas ou redução da pressão arterial, por exemplo. Uma vantagem da ACE é que unidades de saúde são desfechos medidos comumente em ensaios clínicos. A desvantagem da ACE é que as alternativas usadas para comparação precisam apresentar desfechos que possam ser avaliados nas mesmas unidades clínicas (RASCATI, 2021).

Quanto à ACU, a medida de desfecho utilizada mais comum é a qualidade de vida ajustada ao ano (QALY), a qual incorpora tanto a qualidade (morbidade), quanto a quantidade (mortalidade) de vida de um paciente. A principal vantagem na ACU é que diferentes tipos de desfecho em saúde e morbidades com múltiplos desfechos de interesse, podem ser comparados. A desvantagem da ACU está na dificuldade em determinar a precisão da unidade utilidade, já que a QALY é avaliada de forma subjetiva (RASCATI, 2021).

Por fim, a ACB compara os custos e os benefícios em unidades monetárias. A vantagem da ACB está na possibilidade de comparar diferentes desfechos, desde que esses desfechos possam ser transformados em unidades monetárias. A desvantagem da ACB é que valorar economicamente os desfechos médicos não é uma tarefa fácil e não existe um entendimento universal sobre um método padrão para que os desfechos sejam avaliados economicamente (RASCATI, 2021).

### **2.3 Farmacoeconomia**

A farmacoeconomia pode ser definida pelo estudo das implicações econômicas relacionadas à farmácia ou a serviços farmacêuticos. O papel da pesquisa farmacoeconômica é identificar, medir e comparar os recursos consumidos e os custos correspondentes com consequências na forma de resultados clínicos, humanísticos e econômicos dos produtos e serviços farmacêuticos utilizados. Os

resultados desses estudos servem como evidência científica para a tomada de decisão. (Czech M., 2004; Rascati *et al.*, 2004).

### 2.3.1 Perspectiva e Categorização dos custos

A perspectiva adotada para um estudo farmacoeconômico diz quais os custos serão relevantes, sob um determinado ponto de vista, baseados no propósito do estudo. Para o sistema público de saúde brasileiro, a maioria dos estudos adota a perspectiva do setor público. Isso favorece a tomada de decisão quando duas ou mais alternativas estão sendo comparadas, a fim de incorporação ou substituição de novas tecnologias.

Os custos podem ser classificados em quatro tipos: custos diretos médicos, custos não médicos diretos, custos indiretos e custos intangíveis. Os custos diretos médicos estão relacionados ao tratamento, como diária hospitalar, exames, remuneração dos profissionais de saúde, medicamentos. Já os custos não médicos diretos estão associados ao tratamento indiretamente: são custos com alimentação, hospedagem e transporte do paciente. Os custos indiretos são resultado da perda de produtividade por causa de uma morbidade ou morte. Por fim, os custos intangíveis são subjetivos e impossíveis de serem mensurados e tratam dos custos de dor, sofrimento e ansiedade decorrentes de um tratamento. (ADAMIAK G. 2006, RASCATI, 2021).

Os custos adotados em um estudo farmacoeconômico dependem sob qual ponto de vista, ou sob qual perspectiva eles serão mensurados. A perspectiva é um termo econômico que descreve quais custos são importantes, baseado na proposta da pesquisa. Por exemplo, a partir de uma perspectiva social, os custos adotados podem ser os custos pagos pelo paciente como plano de saúde, deslocamento para o local de tratamento e alimentação e a perda da sua produtividade (RASCATI, 2021).

### 2.3.2 Razão de custo efetividade incremental (Incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER)

Uma relação custo-efetividade incremental é uma medida resumida que representa o valor econômico de uma intervenção, em comparação com uma alternativa (comparador). Geralmente é a principal saída ou resultado de uma avaliação econômica. Um ICER é calculado dividindo a diferença nos custos totais (custo incremental) pela diferença na medida escolhida do resultado ou efeito na

saúde (efeito incremental) para fornecer uma razão de 'custo extra por unidade extra de efeito na saúde (York, 2016).

Na tomada de decisão, os ICERs são mais úteis quando a nova intervenção é mais cara, mas gera melhor efeito na saúde. Os ICERs relatados por avaliações econômicas são comparados com um limite financeiro pré-determinado para decidir se a escolha da nova intervenção é um uso eficiente de recursos (Rascati, 2021; York, 2016).

### 2.3.3 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade permite determinar o quanto os resultados de um estudo mudariam quando as estimativas das variáveis mudam. Utilizando um intervalo razoável de valores, a análise de sensibilidade permite ao pesquisador, observar o impacto das suas hipóteses na conclusão dos seus estudos, ou seja, permite avaliar se pequenas mudanças nas estimativas produziriam importantes diferenças nos resultados. A análise de sensibilidade permite determinar a robustez do estudo (Rascati, 2021).

### 2.3.4 Taxa de desconto

O dinheiro está associado ao valor temporal, e, para estudos que avaliem intervenções a longo prazo ou mais de um ano, a taxa de desconto é aplicada sobre os custos e benefícios. No Brasil, a taxa de desconto recomendada pelo Ministério da Saúde é de 5%.



## **OBJETIVO**

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Analisar os indicadores econômicos e farmacoeconômicos de pacientes ambulatoriais com risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar indicadores de custos em saúde do atendimento farmacêutico ambulatorial de pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular.
- Analisar os indicadores em termos de custos e desfechos utilizados em estudos farmacoeconômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório.



## MÉTODOS

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Delineamento e duração do estudo

Este estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada uma revisão de escopo com estudos publicados de janeiro de 2000 a maio de 2021, com o objetivo de identificar os indicadores utilizados em estudos econômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório.

Na segunda etapa, foi realizada outra revisão de escopo com estudos publicados de janeiro de 2000 a maio de 2021, com o objetivo de identificar os indicadores utilizados em estudos farmacoeconômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório. Afim de compreender quais indicadores econômicos estão mais relacionados com os indicadores clínicos e humanísticos.

A seguir, cada uma destas etapas será descrita:

### 4.2 Primeira etapa

#### 4.2.1 Delineamento e design

Foi realizada uma revisão de escopo com a estrutura proposta pelo Instituto Joanna Briggs (“The Joanna Briggs Institute Reviewers’ Manual 2015 Methodology for JBI Scoping Reviews”, 2015). A estrutura proposta recomenda a organização da revisão em pelo menos cinco etapas.

- ▶ Etapa 1. Identificar a pergunta da pesquisa.
- ▶ Etapa 2. Identificar estudos relevantes.
- ▶ Etapa 3. Seleção dos estudos.
- ▶ Etapa 4. Mapear os dados.
- ▶ Etapa 5. Coletar, resumir e reportar os resultados.

#### 4.2.2 Pergunta da pesquisa

Para esclarecer a questão clínica, os critérios de elegibilidade e a estratégia de pesquisa foram baseados em elementos PICO, em que P refere-se a pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (hipertensão, diabetes e/ou dislipidemia); I, a intervenção farmacêutica em ambulatório; C não se aplica; O são desfechos econômicos (Schardt *et al.*, 2007), com a seguinte pergunta de pesquisa: quais os indicadores de custos em saúde do atendimento farmacêutico ambulatorial de pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular?

#### 4.2.3 Estratégia de busca

A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, LILACS, PubMed, SCOPUS, EMBASE e Web of Science. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos. As estratégias de investigação foram adaptadas de acordo com os protocolos de cada base de dados. As palavras-chave foram definidas usando a National Library of Medicine's controlled vocabular thesaurus (MeSH)\*. Além disso, outros termos não padrão foram usados para expandir a estratégia de busca. Desse modo, para identificação dos artigos em cada uma das bases de dados foi utilizada a seguinte combinação de descritores em inglês: *Geriatric Assessment\**; *Economic Evaluation\**; *Pharmaceutical Services\**; *Diabetes*; *Dyslipidemia*; *High Blood Pressure*.

Para abranger a pesquisa e agrupar uma gama maior de publicações, cada palavra-chave descrita anteriormente foi agrupada por meio de operadores booleanos (AND e OR) e seus sinônimos e subcategorias, sendo adaptados para cada base de dados. A estratégia de busca com os descritores e seus sinônimos está destrinchada no APÊNDICE 1.

#### 4.2.4 Critérios de elegibilidade

Foram analisados todos os delineamentos de estudos, publicados até maio de 2021. Os artigos indexados repetidamente em duas ou mais bases de dados foram contabilizados apenas uma vez. Para critérios de elegibilidade, os artigos deveriam: (1) ser realizados em ambulatório; (2) ser um estudo econômico ou farmacoeconômico que avaliasse a intervenção farmacêutica; (3) ser realizado em pacientes que apresentassem pelo menos uma das seguintes morbidades: diabetes, hipertensão e/ou dislipidemia; (4) ser escrito em inglês ou português. Os artigos excluídos compreenderam: (1) revisões sistemáticas ou meta-análises; (2) artigos sem resumos ou sem texto completo disponível na base de dados; (3) cartas ao editor; (4) resumos publicados em congressos; (4) capítulos de livro;

#### 4.2.5 Processo de seleção dos estudos

Dois revisores (G.A.C.C. e F.V.N.S.) selecionaram os artigos de forma independente e conduziram a triagem manual dos títulos potencialmente relevantes, posteriormente os resumos e, por fim, texto completo. As divergências foram analisadas e resolvidas por meio de consenso com um terceiro revisor (V.A.C). Após reunião de consenso, foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios de

elegibilidade. O grau de concordância entre os avaliadores foi medido por meio do índice Kappa de Cohen (Landis e Koch, 1977) .

### **4.3 Segunda etapa**

#### **4.3.1 Design do estudo**

Esta metodologia fornece uma estrutura ideal para mapear, consolidar e divulgar evidências sobre indicadores de custos e medidas de resultados usados para medir um tópico tão complexo quanto o encargo financeiro, por incluir estudos de diversos designs e metodologias. Deste modo, as revisões de escopo podem fornecer uma ampla visão descritiva da natureza e características da pesquisa disponível e suas descobertas.

#### **4.3.2 Pergunta da pesquisa**

Para esclarecer a questão clínica, os critérios de elegibilidade e a estratégia de pesquisa foram baseados em elementos PICO. Em que P se refere a pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular (hipertensão, diabetes e/ou dislipidemia); I, a intervenção farmacêutica em ambulatório; C não se aplica; O são desfechos farmacoeconômicos, com a seguinte pergunta de pesquisa: quais os indicadores em termos de custos e desfechos utilizados em estudos farmacoeconômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório?

#### **4.3.4 Estratégia de busca**

Foram pesquisados títulos e resumos nas bases de dados: Cochrane Library, LILACS, PubMed, SCOPUS, EMBASE e Web of Science. As estratégias de investigação foram adaptadas de acordo com os protocolos de cada base de dados. As palavras-chave foram definidas usando a National Library of Medicine's controlled vocabular thesaurus (MeSH)\*. Além disso, outros termos não padrão foram usados para expandir a estratégia de busca. Desse modo, para identificação dos artigos em cada uma das bases de dados foi utilizada a seguinte combinação de descritores em inglês: *Geriatric Assessment\**; *Economic Evaluation\**; *Pharmaceutical Services\**; *Diabetes*; *Dyslipidemia*; *High Blood Pressure*. Os operadores booleanos AND e OR foram usados para combinar termos de pesquisa. Foram analisados todos os delineamentos de estudos publicados até maio de 2021. Os artigos indexados repetidamente em duas ou mais bases de dados foram contabilizados apenas uma vez.

#### 4.3.5 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos que apresentarem os seguintes critérios:

- Ser realizado em ambulatório;
- Ser um estudo farmacoeconômico que avaliasse a intervenção farmacêutica;
- Ser realizado em pacientes que apresentassem pelo menos uma das seguintes morbidades: diabetes, hipertensão e/ou dislipidemia;
- Ser escrito em inglês ou português.

Foram excluídos artigos que apresentarem os seguintes critérios:

- Revisões sistemáticas ou meta-análises;
- Artigos sem resumos ou sem texto completo disponível na base de dados;
- Cartas ao editor;
- Resumos publicados em congressos;
- Capítulos de livro.

#### 4.3.6 Processo de seleção dos estudos

Dois revisores (G.A.C.C. e F.V.F.) selecionaram os artigos de forma independente e conduziram a triagem manual dos títulos potencialmente relevantes, posteriormente os resumos e, por fim, texto completo. As divergências foram analisadas e resolvidas por meio de consenso com um terceiro revisor (V.A.C). Após reunião de consenso, foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade.

#### 4.3.7 Síntese dos dados e desfechos de interesse

Dois revisores (G.A.C.C. e F.V.F.) extraíram de forma independente os dados dos artigos que preencheram os critérios de elegibilidade e realizaram a análise. As informações extraídas incluíram: identificação dos estudos (autor, ano, país de origem, idioma de publicação, local de realização); tipo de estudo farmacoeconômico; objetivo do estudo; metodologia empregada (delineamento e duração do estudo, número de pacientes, perspectiva, tempo de estudo, características da intervenção farmacêutica, indicadores financeiros e não financeiros, critérios de inclusão, critérios de exclusão, características clínicas dos pacientes, características sociodemográficas dos pacientes, desconto ou inflação e análise de sensibilidade); resultados e limitações.



## **RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

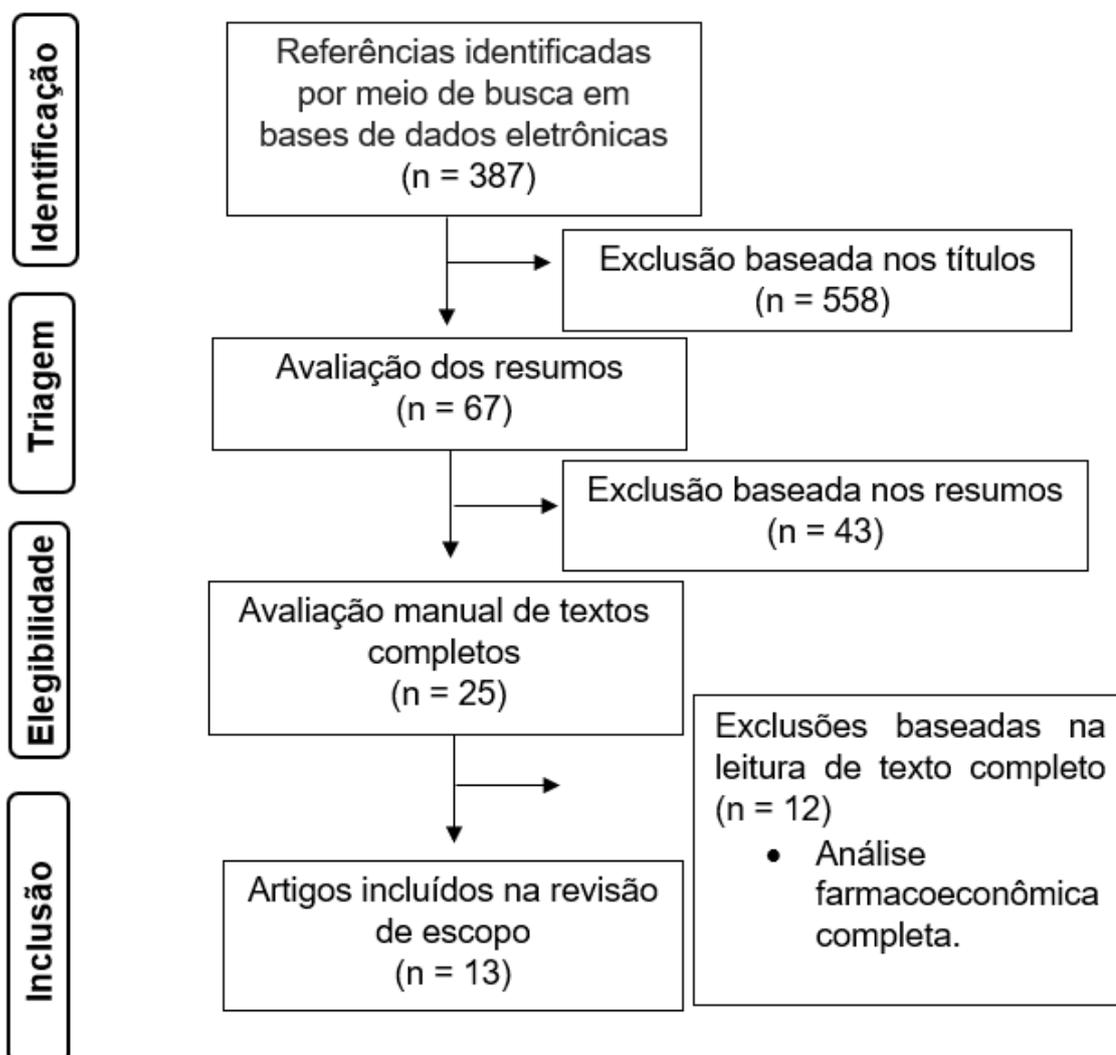
### 5.1 Primeira etapa

#### 5.1.1 Seleção dos estudos

Na primeira etapa deste trabalho foi realizada uma revisão de escopo. Para isso, foi feita a busca inicial nas bases de dados selecionadas que identificou 387 estudos nas seguintes bases: PubMed, Lilacs, Scopus, Web of Science, Embase e Cochrane. Após a exclusão de artigos duplicados ou irrelevantes com base em títulos e resumos, 67 artigos foram considerados potencialmente relevantes para a análise dos textos completos. Destes, 42 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 25, destes 13 estudos possuíam a análise parcial de custos (Anaya *et al.*, 2008; Caro e Lee, 2002; Chen *et al.*, 2016; Chung *et al.*, 2011; Edwards *et al.*, 2017; Gonçalves *et al.*, 2019; Haby *et al.*, 2020; Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004; Hirsch *et al.*, 2017; Houle *et al.*, 2012; Isetts *et al.*, 2008; J.L., M.K. e M., 2008; Ko *et al.*, 2017; Machado-Alba, Torres-Rodriguez e Vallejos-Narvaez, 2011; Malone *et al.*, 2000; Quinones *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2010; Siaw *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2010; Twigg *et al.*, 2019; Upadhyay *et al.*, 2016; Warden, Shapiro e Fazio, 2019; Wu *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2013). O fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos está representado abaixo.

As referências dos estudos incluídos após leitura na íntegra foram revisadas manualmente, bem como a literatura cinzenta por meio do google scholar, sendo que não foram identificadas referências relevantes. O grau de concordância entre os dois avaliadores primários (G.A.C.C e F.V.N.S.) foi excelente para a triagem de títulos e resumos ( $k_1 = 0,845$ ) e boa para os artigos avaliados na íntegra ( $k_3 = 0,733$ ), indicando um acordo substancial entre os avaliadores. Em todas as etapas, a intervenção de um terceiro avaliador (V.A.C) foi necessária para resolver as divergências.

**Fluxograma 1.** Processo de seleção dos artigos incluídos na análise.



### 5.1.2 Síntese dos dados e desfechos de interesse

Dois revisores (G.A.C.C e F.V. N.S.) extraíram de forma independente os dados dos artigos que preencheram os critérios de elegibilidade e realizaram a análise. As informações extraídas incluíram: identificação dos estudos (autor, ano, país de origem, idioma de publicação, local de realização); tipo de estudo econômico (avaliação econômica parcial); objetivo do estudo; metodologia empregada (delineamento e duração do estudo, número de pacientes, perspectiva, tempo de estudo, características da intervenção farmacêutica, indicadores financeiros e não financeiros, critérios de inclusão, critérios de exclusão, características clínicas dos

pacientes, características sociodemográficas dos pacientes, desconto ou inflação e análise de sensibilidade); resultados e limitações.

### 5.1.3 Características dos estudos

O número de pacientes nos estudos incluídos nesta revisão variou de 130 (Scott *et al.*, 2010) a 974 (Warden, Shapiro e Fazio, 2019), com um total de 5442 pacientes. A média de idade e o desvio padrão dos participantes variaram de 40 (Warden, Shapiro e Fazio, 2019) a 85,27 (Scott *et al.*, 2010) anos de idade, porém um estudo (Hilleman, Faulkner, and Monaghan 2004) não traz informações quanto à média de idade. Já no que se refere ao gênero, a maioria dos estudos (seis estudos) apresentou prevalência do gênero masculino, que variou de 63,6% (Anaya *et al.*, 2008) a 96% (Malone *et al.*, 2000). Em dois estudos, os dados sobre gênero dos participantes não foram relatados (Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004; Warden, Shapiro e Fazio, 2019).

Todos os 13 estudos foram publicados em inglês, entre 2000 e 2019, em dois continentes, América e Ásia, sendo 10 estudos realizado nos Estados Unidos (Edwards *et al.* 2017; Warden, Shapiro, and Fazio 2019; Tan *et al.* 2017; Wu *et al.* 2018; Quinones *et al.* 2016; Anaya *et al.* 2008; Malone *et al.* 2000; J.L., M.K., and M. 2008; Hilleman, Faulkner, and Monaghan 2004), um estudo na Colômbia (Machado-Alba, Torres-Rodriguez e Vallejos-Narvaez, 2011), um estudo no Nepal (Upadhyay *et al.*, 2016) e um estudo em Singapura (Ko *et al.*, 2017).

Quanto às características dos pacientes, a maioria dos estudos foi específico para pacientes com diabetes, totalizando 11 estudos (Edwards *et al.* 2017; Warden, Shapiro, and Fazio 2019; Tan *et al.* 2017; Wu *et al.* 2018; Upadhyay *et al.* 2016; Quinones *et al.* 2016; Anaya *et al.* 2008; Malone *et al.* 2000; Machado-Alba, Torres-Rodriguez, and Vallejos-Narvaez 2011; J.L., M.K., and M. 2008; Ko *et al.* 2017) um estudo foi específico para dislipidemia (Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004) e um estudo foi específico para hipertensão (Scott *et al.*, 2010).

Outras características incluíram: pacientes polimedicados, síndromes coronárias agudas, história de enfarte do miocárdio, angina estável ou instável, revascularização coronária ou outra arterial, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e doença arterial periférica presumivelmente de origem aterosclerótica, pacientes com múltiplas comorbidades, com sobrepeso, doença renal, doença na tireoide, neuropatia, insuficiência cardíaca, retinopatia, pacientes fumantes, presença de risco cardiovascular e hipotireoidismo.

Dentre os estudos observacionais, oito deles são de coorte (Edwards et al. 2017; J.L., M.K., and M. 2008; Tan et al. 2017; Machado-Alba, Torres-Rodriguez, and Vallejos-Narvaez 2011; Upadhyay et al. 2016; Anaya et al. 2008; Hilleman, Faulkner, and Monaghan 2004; Warden, Shapiro, and Fazio 2019) e dois estudos transversais (Quinones *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2010). Quanto aos estudos experimentais, três estudos foram classificados como ensaio clínico (Wu et al. 2018; Ko et al. 2017; Malone et al. 2000). A caracterização dos estudos incluídos está descrita na TABELA

1

TABELA 1. Características dos estudos de avaliação econômica incluídos.

Autor, ano de publicação	Local do estudo	Delineamento/ Tempo do estudo	Amostra	Idade dos pacientes/morbidade	Características da intervenção farmacêutica
Warden BA, Shapiro MD, Fazio S., 2019	EUA	Estudo prospectivo observacional, um ano	974	40 anos/ Pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e diabetes.	Início (381), mudança (104) e descontinuação da medicação (83). Mudança de dose (210), detecção de evento adverso a medicamento (161), reconciliação (664) e educação do paciente (611).
Wu et al., 2018	EUA	Ensaio clínico randomizado, um ano	250	65 anos/ Diabetes, hipertensão e dislipidemia	Desenvolvimento do plano terapêutico, início da medicação, solicitação e interpretação de exames laboratoriais. (não traz a quantidade das intervenções)
Malum et al., 2000	EUA	Ensaio prospectivo, multicêntrico, controlado randomizado, um ano	931	67 anos/ Diabetes	Identificação e prevenção de PRM (3048 intervenções e 2019 PRM resolvidos).
Altavela J.L., M.K., M. 2008	EUA	Coorte, um ano	343	63,9 anos/ Diabetes	Identificação e prevenção de PRM (189 intervenções). Reação adversa, iniciação, otimização, substituição, adesão, interação, sub-dose, supra-dose e falta de necessidade de medicamento
Quinums et al., 2016	EUA	Retrospective chart review, três anos	915	56 anos/ Diabetes	Mudanças de medicação, educação sobre o estado da doença, solicitação e interpretação de pedidos de laboratório, adesão à medicação e encaminhamentos. Não traz o número de intervenções.
Tan et al., 2017	EUA	Coorte, dois anos	142	66,35 anos/ Diabetes, hipertensão e hiperlipidemia	Identificar PRM, adesão a medicamentos, fornecem recomendações na seleção da terapia medicamentosa apropriada e realizam a titulação da dose da medicação. Educação em saúde. Não traz o número de intervenções.
Edwards et al., 2017	EUA	Coorte, cinco anos	153	60,4 anos/ Diabetes	Avaliação e recomendações do histórico de medicamentos, juntamente com o acompanhamento adequado, com base nas diretrizes da prática clínica. Não traz o número de intervenções
Ko et al., 2017	Singapura	Ensaio clínico randomizado, seis meses	411	60 anos/ Diabetes, hipertensão e hiperlipidemia	Otimização da farmacoterapia. Não traz o número de intervenções.

**TABELA 1. Características dos estudos de avaliação econômica incluídos.**

Upadhyay et al., 2016	Nepal	Coorte, 18 meses	162	49 anos/ Diabetes	A educação e aconselhamento sobre os diferentes aspectos do diabetes e seu manejo e o uso correto dos medicamentos antidiabéticos foram as informações importantes abordadas pelo farmacêutico durante a intervenção.
Anaya et al. 2008	EUA	Coorte, quatro anos	579	60 anos/ Diabetes	Educação em diabetes; iniciar, trocar e monitorar medicamentos; solicitar todos os exames laboratoriais apropriados; fazer encaminhamentos para outros profissionais de saúde conforme necessário (por exemplo, oftalmologia, nefrologia) em conjunto com o médico principal do paciente.
Hilleman, Faulkner, Monaghan, 2004	EUA	Coorte, dois anos	309	Não cita, porém compara os resultados com um estudo feito em idosos/ Hiperlipidemia	Telefonemas de acompanhamento foram feitos e cartas foram enviadas aos médicos da atenção primária para fazer mais recomendações e confirmar o cumprimento das metas de tratamento do NCEP.
Scott et al., 2010	EUA	Estudo transversal, 12 meses	130	85,27/ Hipertensão, dyslipidemia e diabetes	Identificação e prevenção de PRM (total de 304 PRM identificados)
Machado-Alba, Torres-Rodriguez, and Vallejos-Narvaez, 2011	Colômbia	Coorte, 19 meses	143	64 anos/ Diabetes hipertensão e hiperlipidemia	Acompanhamento farmacoterapêutico (otimização dos resultados clínicos da terapia medicamentosa, melhora da qualidade de vida do paciente, contribuição para o uso racional de medicamentos e detecção, prevenção e solução de PRM)

#### 5.1.4 Características das intervenções farmacêuticas

Os termos sobre os serviços farmacêuticos realizados nos grupos intervenção utilizados nos artigos incluídos foram padronizados em relação aos seus sinônimos, ou seja, os trabalhos que se autointitularam como gestão da terapia medicamentosa ou manejo da farmacoterapia, ou manejo da condição de saúde, foram padronizados para acompanhamento farmacoterapêutico, pois são adotados como sinônimos segundo o arcabouço do CFF (2016).

Nesta revisão, o acompanhamento farmacoterapêutico foi a principal intervenção farmacêutica reportada (seis estudos). As intervenções resultaram em um aumento do número de medicamentos por paciente desde a consulta inicial até a consulta final em cerca de +0,3 medicamentos (Quinones et al. 2016). Quanto às características da intervenção, o estudo de Machado-Alba, Torres-Rodriguez, and Vallejos-Narvaez 2011 seguiu a metodologia DADER, um estudo forneceu suporte aos provedores de cuidados primários, equipes e pacientes a melhorar o uso de medicamentos e os resultados clínicos Edwards et al. 2017.

Em outro estudo, os farmacêuticos realizaram revisões de medicamentos para identificar problemas relacionados a medicamentos, forneceram recomendações na seleção da terapia medicamentosa apropriada e realizaram a titulação da dose da medicação com base nas metas de tratamento individualizadas dos pacientes. (Tan *et al.*, 2017). Em outro estudo, a intervenção farmacêutica consistiu na educação e aconselhamento sobre diferentes aspectos do diabetes e seu manejo e o uso correto de medicamentos Upadhyay et al. 2016. No entanto, o tipo de intervenção farmacêutica não está detalhado no estudo de (Ko *et al.*, 2017).

A identificação e prevenção de PRM foi a intervenção presente em cinco estudos. As intervenções se caracterizaram em: início da medicação, mudança de medicação, melhora da adesão, otimização da terapia (J.L., M.K. e M., 2008). (Warden, Shapiro e Fazio, 2019) Wu et al. 2018 Scott et al. 2010. O estudo de (Malone et al. 2000) registrou 1855 contatos com pacientes e 3.048 intervenções farmacêuticas, onde foram resolvidos 2.109 problemas relacionados a medicamentos.

No estudo de Anaya et al. 2008, a intervenção consistiu na educação do paciente e incluiu definições básicas associadas ao DM (por exemplo, definições de DM tipos 1 e 2), complicações do diabetes, revisão e explicação de medicamentos usados para diabetes e recomendações de dieta e exercícios.

### 5.1.5 Indicadores

Os indicadores financeiros encontrados nesta revisão foram:

- custos com medicamentos, exames e internações; Visitas de emergência ou pronto-socorro; Custo de atendimento médico do paciente por ano; Custo de cirurgia; Salários farmacêuticos; Ligações telefônicas.

Apenas um estudo utilizou indicadores financeiros sob a perspectiva do paciente (Upadhyay *et al.*, 2016). Nesse estudo os indicadores foram:

- Custo com transporte, refeição, atendimento médico, exames, internação e medicamentos.

Os indicadores não financeiros encontrados nesta revisão foram:

- Adesão a medicamento; Redução de HbA1c; Redução da pressão arterial; Redução nos níveis de LDL; Número de consultas ambulatoriais; Número de internações; Número de visitas à emergência; Recomendações farmacêuticas aceitas; Satisfação do paciente; Identificação e resolução de PRM; Número de exames laboratoriais; Visitas a diversas especialidades médicas devido a complicações no tratamento.

Um estudo utilizou os custos de pacientes tratados pelo farmacêutico clínico, representando uma redução de custo anual de \$852 por paciente. No total, 98% das intervenções iniciadas pelo farmacêutico para reduzir despesas do próprio paciente resultaram em economia para o paciente, com reduções de \$ 217 antes para \$ 5 depois da intervenção farmacêutica (Warden, Shapiro e Fazio, 2019).

Já em outro estudo os custos incluíram consultas ambulatoriais, medicamentos prescritos, exames, internações, visitas ao pronto-socorro e custo de cirurgia. O custo anual médio total por paciente para o grupo de intervenção foi significativamente menor em comparação com o grupo de cuidados habituais (US\$ 8.667,03 [US\$ 17.416,20] vs US\$ 56.665,02 [US\$ 127.250,10]) (Tan *et al.*, 2017).

O estudo de Wu *et al.* 2018 avaliou os custos com consultas, medicamentos, hospitalizações, visitas ao pronto-socorro, exames laboratoriais e procedimentos. No entanto, não houve diferença entre o grupo controle e intervenção no que se refere aos custos do serviço e também não houve mudança clínica quando avaliada a hemoglobina A1c, pressão arterial e níveis de LDL.

Malone et al. 2000 calculou os custos das consultas médicas, suprimento de medicamentos, internações e exames laboratoriais. Os aumentos médios nos custos totais de saúde foram de \$ 1.020 para o grupo de intervenção e \$ 1.313 para o grupo controle ( $p = 0,06$ ). A diferença nos custos, não foi significativamente diferente para os pacientes do grupo intervenção em comparação com o grupo controle ( $p = 0,06$ ).

Outro estudo calculou o custo médico por paciente por ano, com base na responsabilidade do plano, excluindo o custo de medicamentos prescritos. No entanto, o custo avaliado não diferiu significativamente entre os grupos ( $P = 0,711$ ). (J.L., M.K. e M., 2008).

No estudo de Quinones et al. 2016, a mudança média no número total de suprimentos para diabetes por paciente desde a consulta inicial até a consulta final aumentou ligeiramente, cerca de 0,5 suprimentos e o custo médio dos suprimentos para diabetes aumentou US\$ 4,59.

No estudo de Edwards et al. 2017 o desfecho primário foi a porcentagem de pacientes atingindo a meta de hemoglobina A1c (HbA1c) de  $<8$  e economia de custos. Um total de 96 pacientes foram incluídos na análise de redução de custos e há uma economia de aproximadamente US\$ 309,86 para cada paciente que atinge uma meta de HbA1c  $<8\%$ .

Já em outro estudo os custos incluíram consultas (incluindo visitas aos médicos, farmacêuticos clínicos, enfermeiros e nutricionistas), exames e procedimentos laboratoriais e medicamentos e o resultado apontou uma economia média de custos de U\$ 91,01 por paciente no braço de intervenção ao longo de 6 meses. (Ko *et al.*, 2017).

No estudo de Upadhyay et al. 2016, a estimativa de custos da perspectiva do paciente foi feita para calcular suas despesas desembolsadas no tratamento da diabetes durante o período do estudo (12 meses) com uma economia de \$3 dólares por paciente.

O estudo de Anaya et al. 2008 calculou os custos para internação e serviços de pronto-socorro e os custos foram significativamente maiores no período pré-intervenção do que no período pós-intervenção para pacientes com DM (\$ 2.434 versus \$ 636, respectivamente;  $p = 0,015$ ). O custo total foi de \$ 1.576.898 e \$ 1.968.674, respectivamente, para pacientes nos grupos de intervenção e controle. A economia líquida foi de US\$ 1.394/paciente durante o período de 2 anos. (Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004).

No estudo de Scott et al. 2010, o custo avaliado foi o tempo do farmacêutico que prestou serviços para pacientes com hipertensão (80,0%), hiperlipidemia (37,7%) e diabetes (20,8%). Os custos diretos da intervenção foram de US\$ 20.372,96, o que foi considerado um valor modesto para o autor.

Por fim, o estudo de Machado-Alba, Torres-Rodriguez, and Vallejos-Narvaez 2011 avaliou os custos da terapia farmacológica, custos de cuidados de saúde em consulta médica, consulta especializada, internamento e custo de internamento por mil habitantes/dia. O custo direto médio por paciente do grupo 1,4 vezes maior do que no grupo intervenção, sugerindo que os custos médicos dos pacientes do grupo intervenção foram menores.

Tabela 2. Descrição dos principais resultados dos artigos incluídos.

Autor, Ano, Título	Perspectiva	Indicadores financeiros	Indicadores não financeiros	Resultados	Análise de sensibilidade
Warden BA, Shapiro MD, Fazio S., 2019	Paciente	Estimativa do custo por paciente	-	3.725 intervenções em 974 pacientes. Economia anual de intervenções clínicas: \$ 149.566 Economia anual de redução de despesas do paciente: \$681.182.	Não realizou
Wu et al., 2018	Hospital	Medicamentos, hospitalizações, visitas ao pronto-socorro, exames laboratoriais,	HbA1c, PAS, LDL, qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36).	Redução no risco de evento coronariano. Não houve diferenças significativas entre a hemoglobina A1c, pressão arterial sistólica ou níveis de LDL. Custo por paciente: \$ 370±192 (Não houve mudança significativa)	Não alterou qualitativamente os resultados de custo.
Malone et al., 2000	Plano de saúde (medicare)	Visitas clínicas, recargas de medicamentos, internações e exames laboratoriais.	Qualidade de vida (SF-36) e satisfação do paciente.	O número de consultas clínicas aumentou no grupo de intervenção (p=0,003), mas não houve diferença nos custos clínicos. Não houve diferença na satisfação do paciente com os prestadores de cuidados de saúde primários ou entre os grupos no início ou ao longo do tempo.	Pouco impacto nos resultados globais.
Altavella J.L., M.K., M., 2008	Plano de saúde	Medida de resultado primário: custo médico por paciente por ano, excluindo o custo de medicamentos prescritos.	Números de consultas ambulatoriais, internações hospitalares, atendimentos de emergência e porcentagem de recomendações aceitas.	Desfecho primário: mudança no custo médio médico do paciente por ano (excluindo farmácia), não diferiu significativamente entre os grupos (p = 0,711). A diferença entre os grupos na mudança nas visitas ao pronto-socorro por 1.000 pacientes aproximou-se da significância estatística (p = 0,054). Não adesão à medicação (GI: 85,7%; GC: 40,0%, p= 0,032). Indicação de não tratamento (GI: 72,6%; GC: 11,5%, p <0,001). Entre os pacientes em risco de eventos cardiovasculares, os pacientes do grupo de intervenção foram mais de 8 vezes mais propensos do que os pacientes do grupo de comparação a iniciar aspirina diária (90,9% vs. 11,1%, P <0,001)	Não realizou
Quinones et al., 2016,	Sistema de saúde	O número total de medicamentos e suprimentos para diabetes	HbA1c, PAS, e LDL.	A porcentagem de pacientes com diabetes atingindo HbA1C inferior a 7% aumentou significativamente a cada ano: em -2,1% em 2010, -2,7% em 2011, -2,7% em 2012 e -3,1% em 2014 (P <0,001).	Não realizou

				<p>As médias de PAS e PAD melhoraram em -8 mmHg e -4 mmHg, respectivamente.</p> <p>Os principais parâmetros de LDL melhoraram, com média de -23 mg/dL.</p> <p>A mudança média no número de medicamentos por paciente desde a consulta inicial até a consulta final aumentou ligeiramente em cerca de +0,3 medicamentos, e o custo médio aumentou em US\$ 1,07.</p> <p>A mudança média no número total de suprimentos para diabetes por paciente desde a consulta inicial até a consulta final aumentou ligeiramente, cerca de 0,5 suprimentos e o custo médio dos suprimentos para diabetes aumentou US\$ 4,59.</p> <p>A diferença absoluta na adesão à medicação melhorou no momento da alta em 42,8% em 2010, 43,5% em 2011, 42,8% em 2012 e 49% em 2013.</p>	
Tan et al., 2017,	Hospital	Os custos médicos diretos totais incluíram consultas ambulatoriais, medicamentos prescritos, exames gerais e exames laboratoriais, internações, visitas ao pronto-socorro e custo de cirurgia.	HbA1c, PAS, LDL e TG.	<p>Hb1Ac: Redução em 0,78%.</p> <p>GC: tiveram um risco significativamente maior de internações hospitalares nos 12 meses a partir da linha de base em comparação com o GI (odds ratio, 3,84 [IC 95%, 1,17–12,57]; P = 0,026).</p> <p>Custos médicos diretos anuais médios significativamente mais baixos também foram observados no GI (US \$ 8.667,03 [US \$ 17.416,20] vs US \$ 56.665,02 [US \$ 127.250,10]; P = 0,001).</p> <p>O custo médico direto anual médio total por paciente foi significativamente menor para o GI em comparação ao GC (US\$ 8.667,03 [US\$ 17.416,20] vs US\$ 56.665,02 [US\$ 127.250,10]; P ¼ 0,001).</p>	Não realizou
Edwards et al., 2017	Plano de saúde	Economia de custos	<p>Resultado primário: HbA1c&lt;8%.</p> <p>Resultado secundário: HbA1c&lt;7%, Tempo para atingir as metas de HbA1c &lt;8% e &lt;7%</p>	<p>20,8% dos pacientes GI e 19,2% dos pacientes GC atingiram a meta de HbA1c &lt;7%.</p> <p>GC atingiu a meta de HbA1c &lt;7% em 8,5 meses, em média, GI atingiu a meta em 7,5 meses, em média.</p> <p>Número médio de visitas às clínicas durante o período de coleta de dados, a compensação total de viagem para cada paciente foi de US\$ 227 e US\$ 486 nos grupos GI e GC, respectivamente.</p> <p>O reembolso total de viagem foi de US\$ 21.792 no grupo GC e US\$ 46.656 GI, resultando em economia de custos de US\$ 24.864 para o plano de saúde.</p> <p>GI economiza aproximadamente US\$ 309,86 para cada paciente que atinge a meta de HbA1c &lt;7%.</p> <p>Potencial economia total de custos de US\$ 350.292 por paciente em 6 anos.</p>	Não realizou

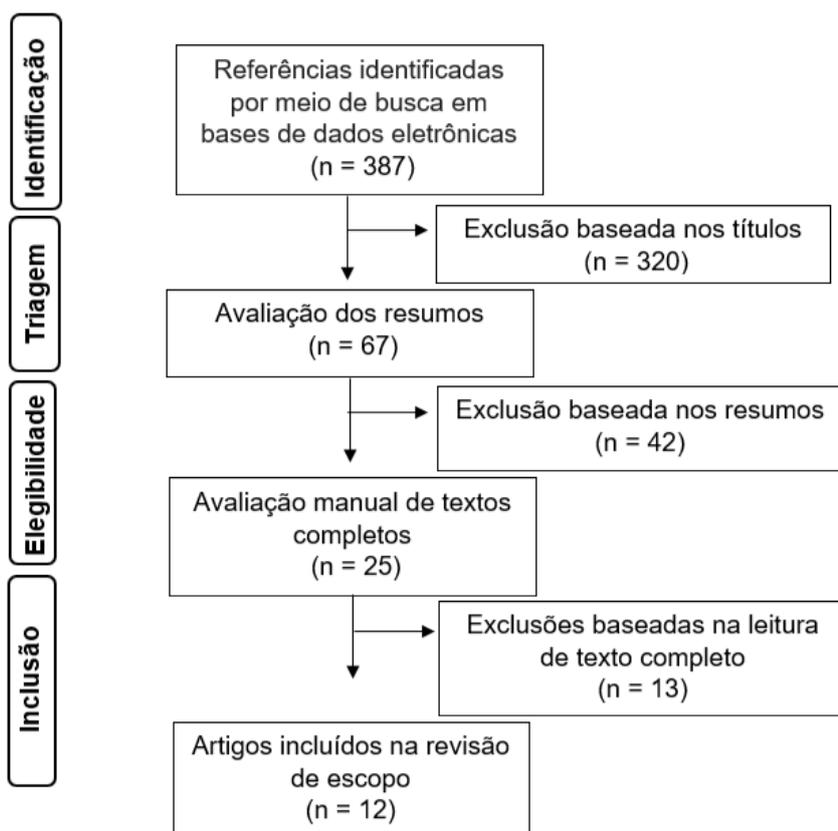
Ko et al., 2017	Hospital	Consultas (aos médicos, farmacêuticos clínicos, enfermeiros e nutricionistas), Exames e procedimentos laboratoriais e medicamentos.	HbA1c, PAS, LDL e TG	GI: melhora média da HbA1c de 0,8% em pacientes com níveis de glicemia não controlada. GC: HbA1c média permaneceu inalterada (8,5%±1,4%). Redução na carga de trabalho do médico Economia média de custos por paciente: U\$ 91,01.	Não realizou
Upadhyay et al., 2016	Paciente	Custos médicos diretos: custo de atendimento de registro, custo laboratorial e custo de hospitalização e medicamento.	Diabetes	A intervenção fornecida pelo farmacêutico reduziu a carga de custos médicos diretos e não diretos em pacientes nos grupos de teste com maior redução no custo do tratamento antidiabético em acompanhamentos subsequentes	Não realizou
Anaya et al., 2008	Hospital	Custo de internação e serviços de pronto-socorro.	HbA1c, LDL, microalbuminúria e Glicemia plasmática de jejum.	HbA1c: redução de 8,9% para 8,2% ( $p \leq 0,001$ , $n = 93$ ) Glicemia de jejum: redução média de 26,4 mg/dL ( $p \leq 0,001$ , $n = 99$ ). Custos médios de hospitalização e admissões de emergência pré-intervenção: \$ 2.434, pós intervenção: \$ 636 ( $p = 0,015$ ).	Não realizou
Hilleman, Faulkner, Monaghan, 2004.	Hospital	Salários farmacêuticos, ligações telefônicas, custo da terapia com estatinas, custo de consultas clínicas e exames laboratoriais, custo de desfechos de doenças coronarianas.	LDL	Consultas clínicas, exames laboratoriais e estatinas prescritas foi maior para o grupo de intervenção. Atingiu o nível de LDL: GI: 55%, GC: 18%. O custo da intervenção: US\$ 102.941. Custo da terapia com estatinas: GI: US\$ 352.365, GC: US\$ 200.087 Custo de visitas clínicas e exames laboratoriais: GI: US\$ 48.097, GC: US\$ 27.367 Custo de desfechos de doença coronariana: GI: \$ 1.073.495, GC: \$ 1.741.220. Custo total: GI: \$ 1.576.898, GC: \$ 1.968.674. A economia líquida: US\$ 1.394/paciente.	Não realizou
Scott et al., 2010.	Associação Americana de Farmacêuticos	Tempo do farmacêutico, custos diretos	Identificação e resolução de PRM Satisfação do paciente	304 PRM identificados (média de 2,3 por paciente). Alto nível médio de satisfação com o farmacêutico e os serviços prestados. Alguns PRM evitados pela intervenção farmacêutica são necessários para garantir a viabilidade econômica do programa.	Não realizou

## 5.2 Segunda etapa

### 5.2.1 Seleção dos estudos

A busca inicial nas bases de dados selecionadas identificou 387 estudos nas seguintes bases: *PubMed*, *Lilacs*, *Scopus*, *Web of Science*, *Embase* e *The Cochrane Library*. Após a exclusão de artigos duplicados ou irrelevantes com base em títulos e resumos, 67 artigos foram considerados potencialmente relevantes para a análise dos textos completos. Destes, 42 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 25. Destes, 12 eram estudos com análise farmacoeconômica (Anaya *et al.*, 2008; Caro e Lee, 2002; Chen *et al.*, 2016; Chung *et al.*, 2011; Edwards *et al.*, 2017; Gonçalves *et al.*, 2019; Haby *et al.*, 2020; Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004; Hirsch *et al.*, 2017; Houle *et al.*, 2012; Isetts *et al.*, 2008; J.L., M.K. e M., 2008; Ko *et al.*, 2017; Machado-Alba, Torres-Rodriguez e Vallejos-Narvaez, 2011; Malone *et al.*, 2000; Quinones *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2010; Siaw *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2010; Twigg *et al.*, 2019; Upadhyay *et al.*, 2016; Warden, Shapiro e Fazio, 2019; Wu *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2013). O fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos está representado abaixo. As referências dos estudos incluídos após leitura na íntegra foram revisadas manualmente, porém não foram identificadas referências relevantes. Em todas as etapas, a intervenção de um terceiro avaliador (V.A.C) foi necessária para resolver as divergências.

**Fluxograma 1.** Processo de seleção dos artigos incluídos na análise.



### Características dos estudos

O número de pacientes nos estudos incluídos nesta revisão variou de 99 (Taylor *et al.*, 2010) a 683 (Twigg *et al.*, 2019), com um total de 3.420 pacientes. A média de idade dos participantes variaram de 53 (Yu *et al.*, 2013) a 72 anos de idade (Haby *et al.*, 2020) e apenas um estudo não relatou a idade dos pacientes incluídos (Isetts *et al.*, 2008). Quanto ao gênero, cinco estudos apresentaram prevalência do gênero masculino, que variou de 59% (Siaw *et al.*, 2018) a 98% (Hirsch *et al.*, 2017). Em três estudos não foram relatados os dados sobre gênero (Haby *et al.* 2020; Yu *et al.* 2013; Isetts *et al.* 2008).

Todos os estudos foram publicados em inglês, entre 2002 e 2019, em quatro continentes: América, Ásia, Oceania e Europa. A maior parte dos estudos foram realizados nos Estados Unidos (Chen *et al.* 2016; Taylor *et al.* 2010; Hirsch *et al.* 2017; Yu *et al.* 2013; Caro and Lee 2002; Haby *et al.* 2020; Isetts *et al.* 2008; Siaw *et al.* 2018), um estudo foi realizado no Canadá (Houle *et al.*, 2012), um estudo na Inglaterra (Twigg *et al.*, 2019), um foi realizado em Hong Kong (Chung *et al.*, 2011), outro em Taiwan (Chen *et al.*, 2016), outro estudo na Austrália (Taylor *et al.*, 2010) e um foi realizado no Brasil (Gonçalves *et al.*, 2019).

Quanto aos estudos experimentais, sete estudos foram classificados como ensaio clínico (Caro and Lee 2002; Taylor et al. 2010; Chung et al. 2011; Chen et al. 2016; Siaw et al. 2018; Gonçalves et al. 2019; Houle et al. 2012). Dentre os estudos observacionais, cinco foram de coorte (Hirsch et al. 2017; Haby et al. 2020; Twigg et al. 2019; Yu et al. 2013; Isetts et al. 2008).

### **Características dos pacientes**

A diabetes foi a doença crônica que contribuiu para o risco cardiovascular mais analisada nos estudos, totalizando nove estudos (Chen et al. 2016; Taylor et al. 2010; Gonçalves et al. 2019; Hirsch et al. 2017; Chung et al. 2011; Yu et al. 2013; Twigg et al. 2019; (Houle *et al.*, 2012); Siaw et al. 2018). Destes, dois estudos também incluíram pacientes com Hipertensão arterial sistêmica (Houle et al. 2012; Gonçalves et al. 2019). Do total, dois incluíram pacientes com hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (Caro and Lee 2002; Isetts et al. 2008) e um estudo incluiu apenas pacientes com dislipidemia (Haby et al. 2020).

Outras complicações associadas incluíram: pacientes polimedicados, síndromes coronárias agudas, história de infarte do miocárdio, angina estável ou instável, revascularização coronária ou outra arterial, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e doença arterial periférica presumivelmente de origem aterosclerótica, pacientes com múltiplas comorbidades, com sobrepeso, doença renal, doença na tireoide, neuropatia, insuficiência cardíaca, retinopatia, pacientes fumantes, presença de risco cardiovascular e hipotireoidismo.

#### **5.2.2 Síntese dos dados e desfechos de interesse**

Dois revisores (G.A.C.C e F.V. N.S.) extraíram de forma independente os dados dos artigos que preencheram os critérios de elegibilidade e realizaram a análise. As informações extraídas incluíram: identificação dos estudos (autor, ano, país de origem, idioma de publicação, local de realização); tipo de estudo farmacoeconômico; objetivo do estudo; metodologia empregada (delineamento e duração do estudo, número de pacientes, perspectiva, tempo de estudo, características da intervenção farmacêutica, indicadores financeiros e não financeiros, critérios de inclusão, critérios de exclusão, características clínicas dos pacientes, características sociodemográficas

dos pacientes, desconto ou inflação e análise de sensibilidade); resultados e limitações.

A caracterização dos estudos incluídos está descrita na TABELA 1.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos.

<b>Tabela. Características dos estudos incluídos</b>					
<b>Autor, ano de publicação</b>	<b>Local do estudo</b>	<b>Delineamento, duração</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade, Sexo, morbidade</b>	<b>Características da intervenção farmacêutica</b>
Hirsch et al., 2017	EUA	Coorte retrospectiva, 4 anos e 7 meses	155 (GI: 99, GC: 56)	62 anos, masculino, Diabetes	Acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde
Chung et al., 2011	Hong Kong	Ensaio clínico prospectivo, 24 meses	300 (GI: 150, GC: 150)	57 anos, masculino, Diabetes	Gestão da condição de saúde
Haby et al., 2020	EUA	Coorte retrospectiva, três meses	510 (GI: 307, GC: 203)	53 anos masculino, Dislipidemia	Gestão da condição de saúde e educação em saúde
Caro and Lee, 2002	EUA	Ensaio clínico randomizado comparativo, três meses	330 (GI: 164, GC: 166)	62 anos, Masculino, Hipertensão e Dislipidemia	Acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde
Twigg et al., 2019	Inglaterra	Coorte, um ano e quatro meses	683	68 anos, Diabetes	Revisão da farmacoterapia
Siaw et al., 2018	EUA	Ensaio clínico randomizado paralelo, seis meses	330 (GI: 141, GC: 189)	60 anos, Diabetes	Acompanhamento farmacoterapêutico
Yu et al., 2013	EUA	Coorte, 10 anos	294 (GI: 147, GC: 147)	55 anos, Diabetes	Acompanhamento farmacoterapêutico
Taylor et al., 2010	Austrália	Ensaio clínico. nove meses.	99 (GI: 53, GC: 46)	65,5 anos, Diabetes	Revisão da farmacoterapia
Chen et al., 2016	Taiwan	Ensaio clínico randomizado, seis meses	100 (GI: 50, GC: 50)	72 anos, Diabetes	Acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde
Gonçalves et al., 2019	Brasil	Ensaio clínico randomizado, um ano	107	54 anos, Hipertensão e diabetes	Consultas com revisão da farmacoterapia e educação em saúde
Houle et al., 2012	Canadá	Ensaio clínico randomizado, seis meses	227 (GI: 115, GC: 112)	63 anos, Hipertensão e diabetes	Acompanhamento farmacoterapêutico
Isetts et al., 2008	EUA	Coorte prospectiva, seis meses	285	Não relata, Hipertensão e Dislipidemia	Acompanhamento farmacoterapêutico

### **Tipo de estudos farmacoeconômicos**

Um estudo fez três tipos de análises farmacoeconômicas, sendo: análise de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício (Hirsch *et al.*, 2017). Um estudo

fez análise de custo-utilidade (Twigg *et al.*, 2019) e os demais estudos fizeram de custo-efetividade (Anaya *et al.*, 2008; Caro e Lee, 2002; Chen *et al.*, 2016; Chung *et al.*, 2011; Edwards *et al.*, 2017; Gonçalves *et al.*, 2019; Haby *et al.*, 2020; Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004; Hirsch *et al.*, 2017; Houle *et al.*, 2012; Isetts *et al.*, 2008; J.L., M.K. e M., 2008; Ko *et al.*, 2017; Machado-Alba, Torres-Rodriguez e Vallejos-Narvaez, 2011; Malone *et al.*, 2000; Quinones *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2010; Siaw *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2010; Twigg *et al.*, 2019; Upadhyay *et al.*, 2016; Warden, Shapiro e Fazio, 2019; Wu *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2013).

Quanto à perspectiva dos estudos, um único estudo avaliou os desfechos econômicos por três perspectivas diferentes: a perspectiva do ambulatório, do sistema de saúde e da perspectiva do paciente (Hirsch *et al.*, 2017), um estudo adotou a perspectiva do hospital (Chung *et al.*, 2011), três estudos adotaram a perspectiva do ambulatório (Caro e Lee, 2002; Haby *et al.*, 2020; Siaw *et al.*, 2018), quatro estudos adotaram a perspectiva do sistema público de saúde (Gonçalves *et al.*, 2019; Houle *et al.*, 2012; Taylor *et al.*, 2010; Twigg *et al.*, 2019) e três estudos adotaram a perspectiva do plano de saúde privado (Chen *et al.*, 2016; Isetts *et al.*, 2008; Yu *et al.*, 2013).

### **Intervenção farmacêutica**

O serviço clínico farmacêutico mais realizado nos estudos incluídos foi o acompanhamento farmacoterapêutico (Anaya *et al.*, 2008; Caro e Lee, 2002; Chen *et al.*, 2016; Chung *et al.*, 2011; Edwards *et al.*, 2017; Gonçalves *et al.*, 2019; Haby *et al.*, 2020; Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004; Hirsch *et al.*, 2017; Houle *et al.*, 2012; Isetts *et al.*, 2008; J.L., M.K. e M., 2008; Ko *et al.*, 2017; Machado-Alba, Torres-Rodriguez e Vallejos-Narvaez, 2011; Malone *et al.*, 2000; Quinones *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2010; Siaw *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2010; Twigg *et al.*, 2019; Upadhyay *et al.*, 2016; Warden, Shapiro e Fazio, 2019; Wu *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2013). O segundo serviço mais abordado foi a Revisão da farmacoterapia (Twigg *et al.*, 2019; Taylor *et al.*, 2010; Gonçalves *et al.*, 2019), seguido da Gestão da condição de saúde (Chung *et al.*, 2011; Haby *et al.*, 2020). Destes, cinco estudos também realizaram a Educação em saúde (Hirsch *et al.*, 2017; Haby *et al.*, 2020; Caro and Lee 2002; Chen *et al.*, 2016; Gonçalves *et al.*, 2019). Importante ressaltar que os estudos que trouxeram o termo gestão da terapia medicamentosa ou manejo da terapia

medicamentosa foram adotados como sinônimo de acompanhamento farmacoterapêutico (CFF, 2016).

As consultas farmacêuticas foram presenciais em todos os estudos e em dois, além da consulta presencial, também houve o acompanhamento dos seus pacientes por meio de ligações telefônicas (Chen *et al.*, 2016). Nos estudos de Hirsch e colaboradores (2017) e Chung e colaboradores (2011) foi realizada três consultas de 60 minutos. Nos outros estudos essa relação não ficou clara.

### **Categorias de custo**

No que diz respeito aos indicadores gerais de custo, cinco estudos calcularam o tempo de consulta farmacêutica (Chen *et al.*, 2016; Chung *et al.*, 2011; Haby *et al.*, 2020; Hirsch *et al.*, 2017; Twigg *et al.*, 2019), que faz parte da categoria de custo mais relatada nos estudos, o custo direto médico. Nesse sentido, sete estudos deixaram claro a mensuração de custo para esta categoria e trouxeram os dados de custos com medicamentos, custo relacionado ao tempo do farmacêutico, custo com consultas a outros profissionais da saúde, custo médio de internação com exames e hospitalização (Yu *et al.* 2013; (Gonçalves *et al.*, 2019)(Caro e Lee, 2002);(Siaw *et al.*, 2018);(Taylor *et al.*, 2010); (Houle *et al.*, 2012) (Isetts *et al.*, 2008). Não foram citadas outras categorias de custo, como custos direto não médico, custos indiretos e custos intangíveis, mesmo nos estudos que declaram a perspectiva do paciente.

Nesse sentido, outras categorias de custos abordados foram: gastos totais com saúde, economia total líquida e gastos em saúde. Os custos médicos ambulatoriais diretos médios foram mais baixos por paciente no grupo intervenção US\$ 516,77 ( $\pm$  222,10  $P < 0,001$ ) do que no grupo controle US\$ 607,78 ( $\pm$  268,39;  $P < 0,001$ ) (Siaw *et al.*, 2018). Não houve diferença significativa no estudo de Chen e colaboradores (2016) (-624,06 vs.-418,75,  $P=0,767$ ).

Os gastos totais com saúde foram reduzidos em 31,5% de \$ 2.225.540 para \$ 1.524.703 no ano pós-intervenção e o total de gastos anuais em saúde foi de US\$ 700.837 (ou cerca de US\$ 3.678 por pessoa por ano) (Isetts *et al.*, 2008). No estudo de Houle e colaboradores (2012), a economia total líquida anual de custos por paciente estimada foi de US\$ 131 (6 meses) ou US\$ 115 para (1 ano).

### **Indicadores em saúde não financeiros**

O indicador em saúde não financeiro mais relatado foi a hemoglobina glicada (Anaya *et al.*, 2008; Caro e Lee, 2002; Chen *et al.*, 2016; Chung *et al.*, 2011; Edwards *et al.*, 2017; Gonçalves *et al.*, 2019; Haby *et al.*, 2020; Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004; Hirsch *et al.*, 2017; Houle *et al.*, 2012; Isetts *et al.*, 2008; J.L., M.K. e M., 2008; Ko *et al.*, 2017; Machado-Alba, Torres-Rodriguez e Vallejos-Narvaez, 2011; Malone *et al.*, 2000; Quinones *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2010; Siaw *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2010; Twigg *et al.*, 2019; Upadhyay *et al.*, 2016; Warden, Shapiro e Fazio, 2019; Wu *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2013)

Tabela. Indicadores não financeiros relatados nos estudos incluídos

<b>Autor, ano de publicação</b>	<b>Indicadores clínicos não financeiros</b>
Hirsch <i>et al.</i> , 2017 Siaw <i>et al.</i> , 2018 Taylor <i>et al.</i> , 2010 Chen <i>et al.</i> , 2016 Gonçalves <i>et al.</i> , 2019	Hemoglobina glicada
Yu <i>et al.</i> , 2013 Houle <i>et al.</i> , 2012 Haby <i>et al.</i> , 2020	Eventos adversos evitados
Caro and Lee, 2002 Houle <i>et al.</i> , 2012 Isetts <i>et al.</i> , 2008	Pressão arterial sistólica e/ou diastólica
Yu <i>et al.</i> , 2013 Caro and Lee, 2002 Twigg <i>et al.</i> , 2019	Qualidade de vida ou estado de saúde do paciente
Chung <i>et al.</i> , 2011 Isetts <i>et al.</i> , 2008	Medidas de colesterol (HDL e/ou LDL e/ou triglicerídeos e/ou Colesterol Total)

### **Desfechos farmacoeconômicos**

- **Hemoglobina glicada**

A relação custo-benefício foi calculada em cinco estudos (Anaya *et al.*, 2008; Caro e Lee, 2002; Chen *et al.*, 2016; Chung *et al.*, 2011; Edwards *et al.*, 2017; Gonçalves *et al.*, 2019; Haby *et al.*, 2020; Hilleman, Faulkner e Monaghan, 2004; Hirsch *et al.*, 2017; Houle *et al.*, 2012; Isetts *et al.*, 2008; J.L., M.K. e M., 2008; Ko *et al.*, 2017; Machado-Alba, Torres-Rodriguez e Vallejos-Narvaez, 2011; Malone *et al.*, 2000; Quinones *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2010; Siaw *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2010; Twigg *et al.*, 2019; Upadhyay *et al.*, 2016; Warden, Shapiro e Fazio,

2019; Wu *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2013)Gonçalves et al. 2019). No estudo de Hirsch e colaboradores (2017) a razão benefício/custo por um ponto percentual de melhora de hemoglobina glicada adicional foi de U\$ 21 na perspectiva do sistema de saúde, a média estimada do custo evitado por paciente devido aos níveis aprimorados de hemoglobina glicada foi 2,5 vezes maior do que no grupo intervenção e resultou em um retorno substancial sobre o investimento de \$ 9,01 por dólar investido. No estudo de Chen e colaboradores (2016) foi observado que o custo incremental por 1% de redução no nível médio de hemoglobina glicada para cuidados farmacêuticos em comparação com cuidados padrão foi de NTD 1.451,69 (ou U\$ 49,94, convertido em abril de 2022).

No estudo de Siaw e colaboradores (2018) a análise foi positiva, sendo alocada no quadrante dominante mesmo quando houve a variação de diferentes níveis de hemoglobina glicada na análise de sensibilidade, ou seja mesmo que haja variação no valor de U\$ 165,21 a U\$ 5000 por melhora glicêmica, o serviço ainda seria benéfico em termos de custos. No estudo de Gonçalves e colaboradores (2019) para redução de 0,359 na hemoglobina glicada custou US\$ 708,47 no grupo intervenção e no grupo controle para haver a redução de 0,170 na hemoglobina glicada custou US\$ 1927,13. A relação custo/benefício incremental foi de US\$ 387,66/paciente/ano. Em outro estudo, para obter a redução de 0,43% em hemoglobina glicada alcançada pelo serviço especializado, o custo para o setor de saúde foi de \$ A383 (dólares australianos; IC de 95% \$ A46,16-717,46) por paciente por nove meses (Taylor *et al.*, 2010).

- **Pressão arterial**

Em alguns estudos houve a redução da unidade clínica da pressão arterial quando foi inserido o serviço clínico farmacêutico (Caro and Lee, 2002; Houle et al., 2012; Isetts et al., 2008). Porém, não realizaram análises farmacoeconômicas desses indicadores. Destes, apenas um realizou a análise de custo-efetividade propriamente dita, que foi o estudo de Caro e Lee (2002), este avaliou a relação custo-efetividade para clínica de hipertensão administrada por farmacêutico e os grupos de clínica administrada por médico. Essa relação foi de \$ 27 e \$ 93 por mmHg reduzido, respectivamente. O custo de diminuir a pressão arterial diastólica em 1 mmHg foi de \$ 48 para o grupo da clínica de hipertensão administrado por farmacêutico vs \$ 151 para o grupo de clínica administrado por médico. O custo incremental para as taxas

de eficácia para as pressões sanguíneas sistólica e diastólica foram de US \$ 1,18 e US \$ 2,51 por mmHg, respectivamente.

- **Medidas de colesterol**

Dois estudos incluídos avaliaram a redução nas medidas de colesterol como indicador clínico de redução do risco cardiovascular (Chung et al., 2011; Isetts et al., 2008). No entanto, nenhum desses fizeram a análise farmacoeconômica individual dos indicadores e avaliaram de maneira independente. A melhora dessa medida clínica e os custos da análise farmacoeconômica foi realizada de maneira geral, pelo benefício atribuído ao serviço como no estudo de Isetts e colaboradores (2008) em que o controle do Colesterol no grupo intervenção foi maior [52% (GI) vs 30% (GC)], houve benefício atribuível da redução no total de gastos anuais com saúde: \$ 99.066. A economia líquida de custos resultou no retorno de investimento de US\$ 12,15 por US\$ 1 investido no serviço.

Chung e colaboradores (2011) avaliaram a melhora ao atingir a metas recomendadas para o controle da dislipidemia. A implementação do serviço, custaria cerca de US\$ 9,68/paciente por mês para contratar um farmacêutico clínico e US\$ 52.635/ano. Esse dado foi extrapolado para gerenciar a população de 5.500 pacientes com dislipidemia que visitam o hospital anualmente e a redução das medidas de LDL reduziriam o risco de desenvolver o infarto agudo do miocárdio, ao avaliar o custo médico anual médio para o manejo do infarto agudo do miocárdio em Hong Kong, no ano 2000, que foi de US\$ 8.010 por paciente. O custo potencial para tratar 770 pacientes com infarto agudo do miocárdio seria de US\$ 6.167.700 por ano. Portanto, ter o farmacêutico clínico seria benéfico em termos de custos evitados e desfechos clínicos controlados.

- **Eventos evitados**

Em um estudo realizado em 2012, a economia anual estimada de custos (em dólares canadenses de 2011) de eventos cardiovasculares evitados (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hospitalização por insuficiência cardíaca) foi de \$ 265/paciente (IC 95%, \$ 63-467) se o cuidado farmacêutico em pacientes com hipertensão durou um ano ou \$ 221/paciente (IC 95% \$ 72-371) se o cuidado cessou após seis meses. Os custos estimados do cuidado farmacêutico foram de \$90/paciente por seis meses ou \$150/paciente por um ano, sugerindo que os

programas administrados por farmacêuticos economizam \$131 para um programa de seis meses ou \$115 para um programa com duração de um ano (Houle *et al.*, 2012).

Também foi mensurado o custo por evento evitado quando os pacientes foram atendidos pelo farmacêutico, que foi de \$3110 (Haby *et al.*, 2020). No estudo de YU houve a redução do risco absoluto de desenvolver doenças cardiovasculares e esse resultado era mais drástico ao longo do tempo, portanto seria necessário que a intervenção ocorra por quatro a cinco anos de maneira consistente para que seja custo-efetiva, feitos pela análise de Markov.

- **Qualidade de vida**

Em relação ao indicador de qualidade de vida, (Yu *et al.*, 2013) encontraram que a opção “mais anos de vida” foi maior no grupo intervenção do que no controle (8,9 vs 8,1), assim como o QALY foi maior também (5,51 vs 5,02) principalmente, quando foi adotado um intervalo de dez anos, indicando que o grupo intervenção dominou o grupo controle, inclusive nos custos para obter cada desfecho descrito (\$ 35745 vs \$ 44528).

Assim como encontrado no estudo de Hirsch e colaboradores (2017) na perspectiva do pagador, o grupo intervenção foi dominante em relação ao QALY (ou seja, menor custo total e maior número de QALY). Em um estudo de 2019 que avaliou o custo-efetividade de um plano de cuidado farmacêutico, em relação ao aumento da qualidade de vida dos pacientes. O custo total da intervenção foi estimado em £ 160,67. A razão de custo efetividade incremental (ICER) foi estimado em £ 8.495 por QALY (IC 95%) para o benefício líquido incremental estimado em £ 20.000 por valor limite do QALY (Twigg *et al.*, 2019).

- **Custo de intervenção**

O custo da intervenção foi abordado em sete estudos (Isetts *et al.*, 2008; Taylor *et al.*, 2010; Chung *et al.*, 2011; Houle *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2016; Hirsch *et al.*, 2017; Haby *et al.*, 2020), esse custo variou de US\$ 21,95 (Haby *et al.*, 2010) a \$ 198 (Hirsch *et al.*, 2017) por paciente. No estudo de Chung *et al.*, 2011 foi calculado o custo de mão-de-obra mensal de US\$ 9,57 por paciente. O custo dos serviços de saúde/paciente/intervenção foi calculado no estudo de Taylor e colaboradores (2010), que foi de \$ 155,56 pra o grupo intervenção e \$ 197,56 para o grupo controle e o custo para o setor de saúde foi de \$A383 (\$A 46,16–717,46, IC: 95%). No estudo de Chen

e colaboradores (2016) mostrou que o custo médio por paciente foi de NTD 1.336,9, para o grupo intervenção e NTD 132 para o grupo controle.

Outro estudo avaliou o custo por intervenção farmacêutica e a iniciação bem-sucedida de estatina por pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica foi de US \$ 114,27 por iniciação bem-sucedida de estatina pelo farmacêutico (Haby *et al.*, 2020). No estudo de Isetts e colaboradores (2008) o custo total da intervenção foi de \$ 49.490 (ou \$ 266,08 por pessoa por ano). Porém, o estudo de Houle e colaboradores (2012) mostra que o custo da intervenção foi considerado como o custo médio do farmacêutico que foi de \$ 63,04 por hora, com uma alocação adicional de 30% para benefícios. Assim como em outro estudo, os custos farmacêuticos estimados foram de US\$ 90 por paciente (6 meses) ou US\$ 150 por paciente (1 ano) e o benefício atribuível aos serviços foram calculados subtraindo copagamentos de pacientes, cosseguro e valores dedutíveis para os 186 pacientes do grupo de intervenção (\$ 99.066) da redução nos gastos anuais totais com saúde resultando em um retorno sobre o investimento de \$ 12,15 por \$ 1 em custos do serviço (Isetts *et al.*, 2008). Em todos esses, o benefício clínico do serviço compensou o custo de intervenção.

**Tabela 2. Descrição dos principais resultados farmacoeconômicos dos artigos incluídos.**

Autor/ Ano/ País	Tipo de estudo farmacoeconômico	Perspectiva/ Desconto	Indicadores financeiros	Indicadores não financeiros	Resultados	Análise de sensibilidade
Hirsch et al., 2017  Estimated Cost-Effectiveness, Cost Benefit, and Risk Reduction Associated with an Endocrinologist-Pharmacist Diabetes Intense Medical Management “Tune-Up” Clinic	Custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade	Clínica, sistema de saúde e do ambulatório / Taxa de desconto usada para converter os custos médicos e QALY ao longo do tempo para valor presente foi de 3%	Custos de intervenção Perspectiva clínica: Custo por Benefício de HbA1c Adicional. Perspectiva do sistema de saúde: Prevenção de Custos Médicos de Três Anos/Paciente e Retorno do Investimento (\$). Perspectiva do pagador: Custo por Benefício Adicional de QALY nos prazos de 2, 5 e 10 anos	Hb1Ac	Perspectiva clínica: custo da intervenção/paciente: GI: \$ 198, GC: \$ 165 Benefício de HbA1c: US\$ 21 por ponto percentual adicional de melhora Custo/paciente adicional tratado até a meta em 6 meses variou de US\$ 115 para A1c <8%, US\$ 151 para A1c<7% a US\$ 164 para A1c<9% Perspectiva sistema de saúde: Redução de custos associados a HbA1c foi 2,5 vezes maior (GI); retorno do investimento: \$ 9,01 por dólar investido na clínica. Perspectiva do ambulatório: GI foi dominante, menor custo total e maior número de QALY.	
Chung et al., 2011  Clinical and Economic Impact of Clinical Pharmacy Service on Hyperlipidemic Management in Hong Kong	Custo-efetividade	Hospital, N/A	Custo de mão-de-obra	HDL, LDL, TG, Colesterol total, adesão	Custo de mão-de-obra mensal US\$ 9,57/paciente. 80 pacientes são atendidos a cada mês, total=US\$ 766/mês. LDL: redução de 26.4%. Colesterol total: redução de 17.4% TG: redução de 30.0% Adesão GI: 77,5%	Não realizou
Haby et al., 2020  Population health model for pharmacist assessment and independent prescribing of statins in an ambulatory care setting	Custo-efetividade	Ambulatório, N/A	Custo por intervenção, custo de mão-de-obra	Eventos adversos evitados	Custo por intervenção: US\$ 21,95 (ou US\$ 114,27 por iniciação bem-sucedida de estatina pelo farmacêutico). Custo do farmacêutico foi assumido como sendo uma média de \$ 63,04 por hora, com uma alocação adicional de 30% para benefícios. 3,6 eventos adversos evitados e 1,2 mortes Custo do programa por evento evitado= \$ 3110.	Não realizou
Caro, Lee, 2002  Pharmacoeconomic Evaluation of a Pharmacist-Managed Hypertension Clinic (2001)	Custo-efetividade	Ambulatório, Taxa de desconto usada para converter custos médicos e QALYs ao longo do tempo para valor presente foi de 3%	Custo de medicamentos, custo de consultas clínicas, consultas de emergência e hospitalizações.	PAS e PAD, qualidade de vida	Relação custo-efetividade qualidade de vida: GI: US\$ 27/mmHg e GC: US\$ 93/mmHg. Custo para diminuir a PAD em 1 mmHg: GI US\$ 48, GC US\$ 151. Relação custo/efetividade incremental PAS e PAD: GI: \$ 1,18 e GC: \$ 2,51/mmHg. Não houve diferenças estatisticamente significativas no custo médio de medicamentos/paciente, custo de hospitalização, custos totais/paciente entre os grupos ou qualidade de vida.	Os resultados não foram sensíveis a essas diferentes estruturas de custos.

Twigg et al., 2019  The Pharmacy Care Plan Service: service evaluation and estimate of cost-effectiveness	Custo-utilidade	Sistema público de saúde/ N/A	Custo por hora de trabalho, custo estimado por consulta, custos por dias no hospital, consultas de enfermagem e médicas	Adesão à medicação, qualidade de vida, Estado da condição de saúde.	Melhora de 46,7% na qualidade de vida Melhora de 36,8% no quadro de saúde Redução das queixas dos sintomas em 12,7% Custo total estimado: £160,67 ICER estimado por QALY: £ 8.495 (valor limite de £ 20.000 por QALY)	Probabilidade de 97% de que a intervenção fosse custo-efetiva no valor limite de £ 20.000 por QALY
Siaw et al., 2018  Cost-effectiveness of multidisciplinary collaborative care versus usual care in the management of high-risk patients with diabetes in Singapore: Short-term results from a randomized controlled trial	Custo-efetividade	Ambulatório / N/A	Custos médicos ambulatoriais diretos (consultas com médico relacionadas ao diabetes, farmacêutico clínico, enfermeiro e nutricionista; exames e procedimentos laboratoriais; e medicamentos), custos de visitas a outros profissionais de saúde	HbA1c	Custos de visitas a outros profissionais de saúde: US\$ 33,40 por consulta médica, US\$ 6,41 a US\$ 12,01 por consulta de farmacêutico clínico, US\$ 25,87 por consulta de enfermeira e US\$ 20,02 por consulta de nutricionista Melhora na HbA1c Média de custo médico ambulatorial total médio para cuidados relacionados ao diabetes por paciente ao longo de 6 meses: GI: -0,4% [IC 95% -0,6 a -0,2] GC: GC: -0,1% [IC 95% -0,2 a 0,1]; P = 0,014) GI: custos médicos ambulatoriais diretos médios mais baixos por paciente: GI: US\$ 516,77 ± 222,10, GC: US\$ 607,78 ± 268,39; P < 0,001); GI: estratégia dominante em diferentes níveis de HbA1c. Uma faixa de limites de disposição a pagar (US\$ 165,21a U S\$ 5.000,00 por melhora glicêmica).	O custo-benefício permaneceram robustas mesmo depois de abordar a incerteza das estimativas
Yu et al., 2013  A markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: Evidence from kaiser permanente northern california	Custo-efetividade	Sistema de saúde privado, Taxa de desconto de 3% aplicada a todos os custos	Custo da mão-de-obra (salário por hora do farmacêutico e taxa de visita médica), custo médio do medicamento por mês	Qualidade de vida, Eventos de Doença cardiovascular; Uso de medicamentos	Redução do risco absoluto entre GI e GC aumentou ao longo do tempo pela análise de Markov GI dominou GC em relação aos custos por paciente (\$ 35.740 vs. \$ 44.528) e mais anos de vida (8,9 vs. 8,1) e QALY (5,51 vs. 5,02) durante o período de 10 anos.	Diagrama de tornado: variável de maior impacto no benefício monetário líquido foi o horizonte de tempo desta análise, seguido pela utilidade do estado de saúde para pacientes diabéticos livres de eventos cardiovasculares
Taylor et al., 2010  A cost-effectiveness analysis of a community pharmacist-initiated state management service for type 2 diabetes mellitus	Custo-efetividade	Sistema público de saúde / N/A	Custo de mão-de-obra; custo do serviço de saúde; uso e custo de medicamentos	HbA1c	Custo por prestação de serviços e cuidados de saúde relacionados ao diabetes: CG: \$ 1.437,81, GI: \$ 1.821,12. Custo dos serviços de saúde/paciente/intervenção: GI: \$ 155,56, GC: \$ 197,56 HbA1c: GI: redução de 0,46% (P=0,02), GC: 0,03% (P=0,81), (IC: 0,34-0,52) Custo para o setor de saúde foi de \$A383 (\$A 46,16-717,46, IC: 95%)	Melhor cenário: nenhuma diferença significativa no custo dos medicamentos entre GI e GC. Pior cenário: preço mais alto dos medicamentos seria pago pelo governo.

Chen et al., 2016  Pharmaceutical care of elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial.	Custo-efetividade	Sistema de saúde privado, N/A	Custo de intervenção farmacêutica e taxas de hospitalização antes e depois da intervenção. Custo de mão-de-obra, as taxas de telefone, custo dos suprimentos; relação custo-efetividade e de segurança da intervenção	HbA1c	Níveis de HbA1c: GI: diminuíram significativamente (-0,83%, P=0,001), GC: aumentou significativamente (0,43%, P=0,001). Despesas médicas GI e GC não foram significativamente diferentes (-624,06 vs. -418,75, P=0,767). Taxa de hospitalização diminuiu, mas não significativamente (-0,14 vs. -0,02%, P=0,654). Custo médio por paciente: GI: NTD 1.336,9, GC: NTD 132. Custo incremental por 1% de redução no nível médio de HbA1c para cuidados farmacêuticos em comparação com cuidados padrão: NTD 1.451,69.	Não realizou
Gonçalves et al., 2019  Cost-effectiveness analysis of a pharmacotherapeutic empowerment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus	Custo-efetividade	Sistema público de saúde / N/A	Custos dos medicamentos, com consultas médicas na atenção básica, com especialistas, com a enfermagem, custos com urgência, emergência e internação, custo de mão-de-obra e relação custo-efetividade e segurança da intervenção do farmacêutico.	Hb1Ac	Análise de custo-efetividade: GI: redução de 0,359 na HbA1c custa US\$ 708,47, GC: redução de 0,170 custa US\$ 1927,13. Relação custo-benefício incremental: US\$ 387,66 por paciente/ano	GI: dominante em 19,8% dos cenários simulados e custo-benefício em 80,2%
Houle et al., 2012  Effect of a Pharmacist-Managed Hypertension Program Health System Costs: An Evaluation of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacist: Hypertension (SCRIP-HTN)	Custo-efetividade	Sistema público de saúde, N/A	Custos médios de internação por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hospitalização por insuficiência cardíaca obtido em banco de dados; custos diretos para a hospitalização inicial (enfermagem, exames laboratoriais, diagnóstico por imagem, produtos farmacêuticos, profissionais de saúde aliados e despesas gerais), custo de mão-de-obra	PAS, eventos cardiovasculares evitados	Economia anual de custos estimada de eventos cardiovasculares evitados: \$ 265/paciente (IC 95% \$ 63-467) (1 ano) ou \$ 221/paciente (IC 95% \$ 72-371) (6 meses). Custos farmacêuticos estimados: US\$ 90/paciente (6 meses) ou US\$ 150/paciente (1 ano). Economia total líquida anual de custos/paciente estimada: US\$ 131 (6 meses) ou US\$ 115 para (1 ano). Redução geral do risco absoluto: 2,00% (IC 95% 0,65–3,44%) Para infarto do miocárdio: 2,40% (IC 95% 1,11–3,70%) Para acidente vascular cerebral e 2,20% (IC 95% 0,86–3,57%) Redução PAS média: 5,7 mmHg	Não realizou
Isetts et al., 2008  Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: the Minnesota experience	Custo-benefício	Sistema de saúde privado, N/A	Gastos totais com saúde, custo incremental com retorno de investimento	Identificação e resolução de PRM, PAS e LDL.	637 PRM foram resolvidos Controle da Hipertensão: GI 71%, GC: 59% Controle do Colesterol: GI: 52%, GC: 30%. Gastos totais com saúde diminuíram de \$ 11.965 para \$ 8.197 por pessoa (n = 186, P < 0,0001). Custo total da intervenção: \$ 49.490 (ou \$ 266,08 por pessoa por ano) Gastos totais com saúde: GI: foram reduzidos em 31,5% de \$ 2.225.540 para \$ 1.524.703 no ano pós-intervenção.	Não realizou

					<p>Total de gastos anuais em saúde GI: US\$ 700.837 (ou cerca de US\$ 3.678 por pessoa por ano)</p> <p>Benefício atribuível da redução no total de gastos anuais com saúde: \$ 99.066 (ou seja, \$ 700.837 – \$ 99.066 = \$ 601.771).</p> <p>Economia líquida de custos resultou em um retorno de investimento de US\$ 12,15 por US\$ 1 investido no serviço</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Legenda: ICER: Razão de custo-efetividade incremental; N/A: Não se aplica; PRM: Problema relacionado a medicamento, mmHg: unidade de medida clínica para mensuração de valores pressóricos; LDL: Lipoproteína de baixa densidade, QALY: Custo incremental pela qualidade, NTD: New Taiwan Dollar



## **DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 Primeira etapa

Foram revisadas 13 publicações, destes 11 foram realizados nos EUA, demonstrando sua preocupação constante com a economia do seu país. Não só na saúde, mas em vários outros cenários. Além disso, o serviço farmacêutico mais relatado foi o acompanhamento farmacoterapêutico (Quinums et al., 2016, Tan et al., 2017; Ko et al., 2017, Machado-Alba, Torres-Rodriguez, and Vallejos-Narvaez, 2011), que é o serviço farmacêutico de maior complexidade, nele o farmacêutico foca na avaliação dos resultados alcançados pela farmacoterapia com foco na manutenção dos resultados e na continuidade do cuidado com o paciente. Neste serviço, o farmacêutico realiza uma revisão de toda a farmacoterapia, avaliando os resultados terapêuticos e construção do plano de cuidado.

Nestes estudos houveram redução dos valores clínicos para hemoglobina glicada e de LDL. Em um, os custos aumentaram, porém nenhuma análise adicional foi realizada, como análise farmacoeconômica e/ou análise de sensibilidade para que fosse possível compreender se a redução do parâmetro clínico compensa o custo da intervenção. No entanto, nos outros três estudos, os custos diretos médicos e a economia de custo calculada por paciente foi positiva. As medidas financeiras usadas para quantificar os encargos financeiros se encaixam nas seguintes categorias: custos diretos médicos, custo evitado por erro de medicação e economia de custos em geral. A maioria dos estudos abordaram a primeira categoria.

Além disso, os estudos mostraram pouca consistência ou padronização quanto aos indicadores de custos aplicados e medidas de resultados. Muitos custos foram subestimados ou não ficou claro como foram mensurados. Isso é particularmente evidente em avaliações de despesas médicas e não médicas, com a maioria dos estudos medindo custos relacionados a tratamento (especialmente medicamentos) e diagnósticos, cuidados infantis e ajuda domiciliar, alimentação, acomodação e viagens e transporte. A economia de custos foi abordada de maneira geral.

Dado que não existe consenso em relação à padronização da medição dos encargos financeiros, com muitas categorias de custos e medidas de resultados avaliadas de forma inconsistente entre os estudos, sugerimos que deve-se utilizar avaliações farmacoeconômicas para avançar na pesquisa sobre encargos financeiros

e melhorar a redução de custos consistência metodológica dos estudos sobre a doença.

A principal limitação foi a inclusão de poucos artigos que obedeceram aos critérios de inclusão estabelecidos. No entanto, isto demonstra a escassez de estudos que se preocupam com o ônus financeiro da população idosa para o sistema de saúde ou para o seu próprio bolso.

## **6.2 Segunda etapa**

Esta revisão de escopo reuniu indicadores que relacionaram custos e desfechos por meio de estudos farmacoeconômicos dos pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos por farmacêuticos em ambulatório, a maioria dos estudos incluídos possuía delineamento experimental e concluíram que o serviço era benéfico em termos de custos e desfechos. Importante ressaltar que foram incluídos artigos de quatro continentes existentes: América, Ásia, Oceania e Europa. Sendo que, a maioria foram de estudos realizados no continente Americano: EUA, Canadá e Brasil, principalmente no primeiro. Corroborando com o histórico da farmacoeconomia que foi conceituada inicialmente no final da década de 1970 na universidade de Minnesota, com os conceitos de análise custo-benefício e custo-efetividade na área de Farmácia (Bootman et al., 1979; Rascati, 2020).

A Austrália, por sua vez, foi o primeiro país a aplicar e elaborar diretrizes para a avaliação econômica de medicamentos, porém o número de trabalhos na área ainda é baixo quando comparado com os EUA, assim como os achados nesta revisão de escopo (VIEIRA, 2009) Nos Estados Unidos da América os custos com a saúde são alarmantes, chegando a 2 trilhões no ano de 2006, equivalendo a 16% do Produto Interno Bruto. A partir da exigência dos fabricantes para a aprovação de novas tecnologias e serviços de saúde ocorreu o aumento no número de estudos de custo-efetividade e segurança nos EUA (LINDSLEY, 2014). Logo, percebe-se o avanço da farmacoeconomia, principalmente no cenário clínico como previsto por Bootman, Rowland e McGhanm em 2006.

Nesse sentido, o acompanhamento farmacoterapêutico é o serviço farmacêutico mais realizado e de maior complexidade que visa prevenir e resolver problemas da farmacoterapia, a fim de alcançar resultados clínicos, reduzir riscos e contribuir para melhora da eficiência e da qualidade da atenção à saúde (CFF, 2017).

A educação em saúde é o serviço mais relatado visto que o farmacêutico é o profissional da saúde mais próximo a população. A educação em saúde compreende diferentes estratégias educativas que integram os saberes popular e científico, aumentando conhecimentos, habilidades e atitudes sobre problemas de saúde e seus tratamentos (Lacerda, Silva-Sampaio; Dourado, 2021). Ademais, a doença crônica mais analisada foi o diabetes, seguido por hipertensão arterial e dislipidemia. Este estudo foi corroborado pela *overview* de Jokanovic e colaboradores (2016) que reuniu 35 revisões sistemáticas de serviços clínicos farmacêuticos de maior complexidade que evidenciaram resultados positivos no controle do diabetes (78% dos estudos), pressão arterial (74%) e colesterol (63%). Portanto, estes serviços podem reduzir o risco cardiovascular associado às doenças crônicas, auxiliando no seu controle, principalmente nos pacientes que tem diabetes.

A perspectiva estabelece quais são os custos importantes e de quem são esses custos. Nesse sentido, três perspectivas foram abordadas: a do serviço de saúde, do plano de saúde e do próprio paciente. A perspectiva social não foi abordada em nenhum estudo mesmo sendo a mais adequada segundo Rascati (2010), por ser mais completa e abranger custos do seguro-saúde, custos para o paciente, custos de outros setores e custos indiretos, que relata que esta é a perspectiva ideal, no entanto é a menos utilizada nos estudos. Porém, mesmo não adotando a perspectiva social, os estudos deixaram claro sua abordagem e definir de quem são os custos antes de execução do tipo do estudo farmacoeconômico é um componente primordial na avaliação da qualidade.

Para a análise farmacoeconômica, o tipo de estudo mais relatado foi custo-efetividade que é o tipo de análise mais usual e exige a quantificação e a associação de custos e desfechos das intervenções. Neste, os custos são medidos em unidades monetárias e a efetividade, em unidades clínicas (Rascati, 2010). Também houve estudos com custo-utilidade e custo-benefício. Para realizar a análise, os indicadores não financeiros mais relatados foram: hemoglobina glicada, taxas de colesterol em geral, pressão arterial e qualidade de vida. Ademais, a razão benefício-custo da redução de hemoglobina glicada associada ao custo do serviço clínico farmacêutico foram benéficos em termos de custos e desfechos na maioria dos estudos incluídos (Hirsch et al, 2017; Chen et al., 2016; Siaw et al., 2018; Gonçalves et al., 2019; (Taylor et al., 2010). Assim como relatado na revisão sistemática de Eikenhorst e colaboradores (2017), o cuidado farmacêutico pode otimizar parâmetros clínicos de

doenças crônicas e custos da saúde, principalmente se serviços de maior complexidade forem realizados e os pacientes forem acompanhados por mais tempo.

Na maioria dos estudos houve redução da unidade clínica e os custos também foram reduzidos. Quando os custos aumentaram, a análise de sensibilidade foi realizada e mostrou que o benefício da intervenção compensava o custo adicional. Quanto ao desconto aplicado, houve padronização em relação ao desconto aplicado quando necessário, bem como ao valor de corte por QALY. Porém é necessário um consenso internacional para desenvolver orientações sobre quais métodos farmacoeconômicos usar para avaliar, quando e como realizar avaliações mais adequadas a cada cenário. Dessa forma, os achados deste trabalho corroboram com a revisão de escopo de Mitterer e colaboradores (2021) que enfatiza que as intervenções farmacêuticas influenciam positivamente na tomada de decisões terapêuticas e resultados farmacoeconômicos dos pacientes. Da mesma forma, a implementação bem-sucedida de cuidados farmacêuticos a partir de pesquisas farmacoeconômicas tem evidenciado que os benefícios dos serviços superam os custos associados.

Apesar disso, ainda não existe consenso em relação à padronização da medida dos encargos financeiros, com muitas categorias de custos e medidas de resultados avaliadas de forma consistente entre os estudos sobre o cuidado farmacêutico (Elliot et al., 2016). Outro desafio é a aplicação da farmacoeconomia nas questões cotidianas da prática farmacêutica, bem como a dificuldade em superar dificuldades metodológicas que, particularmente, estão relacionadas ao estudo da efetividade dos serviços farmacêuticos. No entanto, estas poderão ser amenizadas com a realização de ensaios clínicos que reflitam a realidade clínica, e que utilizem como unidade de medida de desfechos indicadores relevantes levantados nesta revisão. Por isso, recomenda-se que sejam realizados futuros estudos que abordem categorias financeiras relevantes: custos diretos, custos diretos não médicos e apoio financeiro, associando com os indicadores em saúde não financeiros.

### **Pontos fortes e limitações**

Utilizou-se a metodologia de revisão de escopo para identificar uma grande variedade de artigos sobre custos relacionados as doenças crônicas que contribuem para o fator de risco cardiovascular. Esta metodologia permitiu incluir estudos de

vários desenhos, fornecendo assim uma base ideal para mapear, consolidar e disseminar evidências sobre indicadores de custos e medidas de resultados existentes, bem como foi possível avaliar se a intervenção farmacêutica era benéfica em termos de custos e desfechos. No entanto, não foi possível determinar a relevância de cada indicador e medida de resultado em contextos e configurações específicas. Porém, os resultados obtidos podem facilitar o desenvolvimento e implementação de políticas de saúde eficazes que levem em consideração o impacto financeiro de determinados indicadores em saúde na população proposta.

Outra limitação do estudo foi o fato da busca inicial ter sido realizada com o termo “Geriatrics” e na avaliação dos textos completos foi percebido que a maioria dos artigos tinham idosos incluídos. No entanto, na média de idade dos pacientes incluídos foi inferior a 65 anos, que é a idade considerada para classificação dos idosos pela Organização Mundial de Saúde. Entretanto foi decidido que os artigos que tinham incluídos idosos em sua maioria seriam mantidos nesta revisão.



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

### **7.1 Conclusão: Primeira etapa**

O ônus financeiro do cuidado para população com doenças crônicas existe, porém ele pode ser otimizado tanto para o sistema de saúde quanto para o paciente por meio de serviços clínicos farmacêuticos. No entanto, são necessários mais estudos que associem os desfechos clínicos com os econômicos afim de serem usados pelos gestores ou tomadores de decisão.

### **7.2 Conclusão: Segunda etapa**

Foi possível identificar os desfechos clínicos que mais estão associados aos desfechos econômicos em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular, que são comparados por meio da farmacoeconomia. Para análise de custo-efetividade, os seguintes indicadores clínicos foram utilizados: hemoglobina glicada, taxas de colesterol em geral e pressão arterial. Para análise de custo-utilidade, o QALY foi considerado e na análise de custo-benefício foi calculado o benefício financeiro adicional por melhora clínica.

No geral, em todos os estudos incluídos, o benefício clínico do serviço compensou o custo de intervenção. No entanto, é necessário políticas baseadas em evidências que reduzam a carga de custos relacionados a doenças e estimativas consistentes e precisas da carga financeira devem ser realizadas, pois além dos desafios de ter uma doença crônica, os pacientes e o sistema de saúde enfrentam sérias consequências financeiras contínuas. Deste modo, espera-se que a estrutura apresentada neste artigo contribua para orientar a construção de políticas futuras nessa área.



## **REFERÊNCIAS**

## 8. REFERÊNCIAS

ADAMIAK G. Reaching the poor with health, nutrition, and population services: What works, what doesn't, and why. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 60, n. 9, p. 823, 2006.

AFFAIRS, S. Aging: the next cardiovascular disease? **European Heart Journal (2017)**, v. 38, p. 1621–1623, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U . S . in 2002. v. 26, n. 3, p. 917–932, 2020.

ANAYA, J. P.; RIVERA, J. O.; LAWSON, K.; GARCIA, J.; LUNA, J.; ORTIZ, M. Evaluation of pharmacist-managed diabetes mellitus under a collaborative drug therapy agreement. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 19, p. 1841–1845, 2008.

ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: Towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005.

B. RECHEL, Y. DOYLE, E. GRUNDY, M. M. **How can health systems respond to population ageing?** Disponível em: <[https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/64966/E92560.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/64966/E92560.pdf)>. Acesso em: 14 dez. 2021.

BALBINOTTO, G.; NUNES, E. The Costs of Cardiovascular Disease in Brazil : a Brief Economic Comment. **Arq Bras Cardiol**, p. 198–199, 2015.

BARROS, A.; CEREDA, R.; RODRIGUES, M.; RAMOS, R. Impacto funcional da internação hospitalar de pacientes idosos Functional impact of hospitalization among elderly patients. v. 38, n. 5, 2004.

BOERSMA, P.; BLACK, L. I.; WARD, B. W. Prevalence of multiple chronic conditions among US adults, 2018. **Preventing Chronic Disease**, v. 17, p. 2–5, 2020.

CARO, J. J.; LEE, K. Pharmacoeconomic evaluation of a pharmacist-managed hypertension clinic. **Current Hypertension Reports**, v. 4, n. 6, p. 418, 2002.

CHEN, J. H.; OU, H. T.; LIN, T. C.; LAI, E. C. C.; YANG KAO, Y. H. Pharmaceutical care of elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, n. 1, p. 88–95, 2016.

CHUNG, J. S. T.; LEE, K. K. C.; TOMLINSON, B.; LEE, V. W. Y. Clinical and economic impact of clinical pharmacy service on hyperlipidemic management in Hong

Kong. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, n. 1, p. 43–52, 2011.

CZECH M. Farmakoekonomika we współczesnej medycynie [Pharmacoeconomics in contemporary medicine]. **PoI Merkur Lekarski.**, v. May;16, n. 1, p. 16–9, 2004.

DRUMMOND, M. F. Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programmes. *In*: [s.l: s.n.]. .

DRUMMOND, M. F.; O'BRIEN, B.; STODDART, G. L.; TORRANCE, G. W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Edition. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 14, n. 3, p. 243, 1998.

EDWARDS, K. L.; HADLEY, R. L.; BABY, N.; YEARY, J. C.; CHASTAIN, L. M.; BROWN, C. D. Utilizing Clinical Pharmacy Specialists to Address Access to Care Barriers in the Veteran Population for the Management of Diabetes. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 30, n. 4, p. 412–418, 2017.

FERRAZ, O. L. M.; VIEIRA, F. S. Direito à saúde, recursos escassos e equidade: os riscos da interpretação judicial dominante. **Dados**, v. 52, n. 1, p. 223–251, 2009.

FUKUI, M.; TANAKA, M.; TODA, H.; SENMARU, T. Risk factors for development of diabetes mellitus , hypertension and dyslipidemia. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 94, n. 1, p. e15–e18, 2011.

GLOBAL HEALTH DATA EXCHANGE. **Institute for Health Metrics and Evaluation**. Disponível em: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>>. Acesso em: 11 dez. 2021.

GONÇALVES, A. C. O.; CAZARIM, M. D. S.; SANCHES, C.; PEREIRA, L. R. L.; CAMARGOS, A. M. T.; AQUINO, J. A.; OLIVEIRA BALDONI, A. Cost-effectiveness analysis of a pharmacotherapeutic empowerment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 7, n. 1, 2019.

HABY, H. E.; ALM, R. A.; CORONA, A. R.; HALL, A. C. Population health model for pharmacist assessment and independent prescribing of statins in an ambulatory care setting. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 60, n. 1, p. 130–137, 2020.

HACKING, I. Introduction: Rationality. **Representing and Intervening**, p. 1–18, 2012.

HAMMAD, T. A.; NEYARAPALLY, G. A.; PINHEIRO, S. P.; IYASU, S.;

ROCHESTER, G.; PAN, G. D. Reporting of meta-analyses of randomized controlled trials with a focus on drug safety : An empirical assessment. **Clinical Trials**, p. 389–397, 2013.

HILLEMANN, D. E.; FAULKNER, M. A.; MONAGHAN, M. S. Cost of a pharmacist-directed intervention to increase treatment of hypercholesterolemia. **Pharmacotherapy**, v. 24, n. 8, p. 1077–1083, 2004.

HIRSCH, J. D.; BOUNTHAVONG, M.; ARJMAND, A.; HA, D. R.; CADIZ, C. L.; ZIMMERMAN, A.; OURTH, H.; MORREALE, A. P.; EDELMAN, S. V.; MORELLO, C. M. Estimated Cost-Effectiveness, Cost Benefit, and Risk Reduction Associated with an Endocrinologist-Pharmacist Diabetes Intense Medical Management “Tune-Up” Clinic. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 23, n. 3, p. 318–326, mar. 2017.

HOULE, S. K. D.; CHUCK, A. W.; MCALISTER, F. A.; TSUYUKI, R. T. Effect of a pharmacist-managed hypertension program on health system costs: An evaluation of the study of cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN). **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 6, p. 527–537, 2012.

ISETTTS, B. J.; SCHONDELMEYER, S. W.; ARTZ, M. B.; LENARZ, L. A.; HEATON, A. H.; WADD, W. B.; BROWN, L. M.; CIPOLLE, R. J. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: The Minnesota experience. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 48, n. 2, p. 203–214, 2008.

J.L., A.; M.K., J.; M., R. A prospective trial of a clinical pharmacy intervention in a primary care practice in a capitated payment system. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 14, n. 9, p. 831–843, 2008.

KO, Y.; MMED, D. C. M. K. Y. K. T.; FCFP, S.; MMED, Y. L.; MBBS, F. S. D. F.; TAN, F. E.; CHAN, M. S. C.; MPHARM, A. C.; GOH, S. S. S. K. C.; LEE, D. N. J. Y. Impact of pharmacist- - involved collaborative care on the clinical , humanistic and cost outcomes of high- - risk patients with type 2 diabetes ( IMPACT ): a randomized controlled trial. n. January, p. 1–8, 2017.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159, 1977.

LU, J.; LIU, Q. Four decades of studies on population aging in China. **China Population and Development Studies**, v. 3, n. 1, p. 24–36, 2019.

MACHADO-ALBA, J. E.; TORRES-RODRIGUEZ, S.; VALLEJOS-NARVAEZ, A. Effectiveness the pharmaceutical care in diabetic patients. **COLOMBIA MEDICA**,

v. 42, n. 1, p. 72–80, 2011.

MALONE, D. C. *et al.* An economic analysis of a randomized, controlled, multicenter study of clinical pharmacist interventions for high-risk veterans: The IMPROVE study. **Pharmacotherapy**, v. 20, n. 10 I, p. 1149–1158, 2000.

MARA, D.; REIS, N. A.; DIAS, F. A.; AUGUSTA, F.; LOPES, M. Diabetes mellitus : fatores de risco , ocorrência e cuidados entre trabalhadores de enfermagem. **Acta Paul Enferm**, v. 23, n. 5, p. 671–676, 2010.

MARTINEZ, L. R. C.; MURAD, N. Hipertensão, diabetes e dislipidemia - mecanismos envolvidos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 21, n. 2, p. 92–97, 2014.

MILLS, K. T.; BUNDY, J. D.; KELLY, T. N.; REED, J. E.; KEARNEY, P. M.; REYNOLDS, K.; CHEN, J. HHS Public Access. v. 134, n. 6, p. 441–450, 2017.

MULLUGETA, Y.; CHAWLA, R. Dyslipidemia Associated with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus and the Protective Effect of Metformin Supplementation. **Indian J Clin Biochem**, v. 27, n. 4, p. 363–369, 2012.

NAGHAVI, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1151–1210, 2017.

NARDI, M. DE; FRENCH, E.; JONES, J. B.; MCCAULEY, J. Medical Spending of the US Elderly. **Fiscal Studies**, v. 37, n. 3–4, p. 717–747, 2016.

NATIONS, U. World Population Prospects 2019. **Department of Economic and Social Affairs, Population Division**, 2019.

NERO, C. R. DEL. O que é Economia da Saúde. *In*: [s.l: s.n.]. p. 5–23.

NFQ. Safe Practices for Better Healthcare – 2010 Update: A Consensus Report. **National Quality Forum**, 2010.

NÓBREGA, O. D. T. A terapia medicamentosa no idoso : cuidados na medicação Pharmacotherapy in the elderly : precautions with medication. **CIENCIA & SAUDE COLETIVA**, v. 10(2), p. 309–313, 2005.

PATRICIO, L.; FLORES, O. O Envelhecimento Da População Brasileira. **Revista Eletrônica do Departamento de Ciências Contábeis & Departamento de Atuária e Métodos Quantitativos (REDECA)**, v. 2, n. 1, p. 86–100, 2015.

PIUVEZAM, G.; FREITAS, M. R. DE; COSTA, J. V.; FREITAS, P. A. DE; MARISE, P.; CARDOSO, D. O.; CLAUDIA, A.; MEDEIROS, M.; CAMPOS, R. O.; XAVIER, G.; MESQUITA, B. Fatores associados ao custo das internações

hospitalares por doenças infecciosas em idosos em hospital de referência na cidade do Natal , Rio Grande do Norte diseases in the elderly in a hospital in Natal , Rio Grande do Norte. v. 23, n. 1, p. 63–68, 2009.

QI, Q.; LIANG, L.; DORIA, A.; HU, F. B.; QI, L. Genetic Predisposition to Dyslipidemia and Type 2 Diabetes Risk in Two Prospective Cohorts. **Diabetes**, v. 61, n. March, 2012.

QUINONES, M. E.; PIO, M. Y.; CHOW, D. H.; MOSS, E.; HULSTEIN, J. L.; BOATRIGHT, S. M.; MATHEW, A. Impact of clinical pharmacy services on outcomes and costs for indigent patients with diabetes. **American Journal of Managed Care**, v. 22, n. 4, p. e147–e152, 2016.

RASCATI, K. L. **Essentials of Pharmacoeconomics**. Third ed. [s.l.: s.n.].

RASCATI, K. L.; DRUMMOND, M. F.; ANNEMANS, L.; DAVEY, P. G. Education in pharmacoeconomics: An international multidisciplinary view. **PharmacoEconomics**, v. 22, n. 3, p. 139–147, 2004.

RÜCKERT, I. *et al.* Blood pressure and lipid management fall far short in persons with type 2 diabetes : results from the DIAB-CORE Consortium including six German population-based studies. **Cardiovascular Diabetology**, v. 11, n. 50, p. 1–14, 2012.

SÁ, A. DE; SIQUEIRA, E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. DE; GERARDIN, M.; LAND, P. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2015.

SAEEDI, P. *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 : Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas , 9 th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, p. 107843, 2019.

SAÚDE, M. **Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. [s.l.] Ministério da Saúde, 2014.

SCHARDT, C.; ADAMS, M. B.; OWENS, T.; KEITZ, S.; FONTELO, P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 7, p. 1–6, 2007.

SCOTT, D. M.; DEWEY, M. W.; JOHNSON, T. A.; KESSLER, M. L.; FRIESNER, D. L. Preliminary evaluation of medication therapy management services in assisted living facilities in rural Minnesota. **Consultant Pharmacist**, v. 25, n. 5, p. 305–319, 2010.

SIAW, M. Y. L.; MALONE, D. C.; KO, Y.; LEE, J. Y. C. Cost-effectiveness of multidisciplinary collaborative care versus usual care in the management of high-risk patients with diabetes in Singapore: Short-term results from a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 43, n. 6, p. 775–783, 2018.

TAN, S. H.; KNG, K. K.; LIM, S. M.; CHAN, A.; LOH, J. K. K.; LEE, J. Y. C. Long-term Clinical and Cost Outcomes of a Pharmacist-managed Risk Factor Management Clinic in Singapore: An Observational Study. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 12, p. 2355–2365, 2017.

TAYLOR, S. J.; MILANOVA, T.; HOURIHAN, F.; KRASS, I.; COLEMAN, C.; ARMOUR, C. L. A cost-effectiveness analysis of a community pharmacist-initiated disease state management service for type 2 diabetes mellitus. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 13, n. 1, p. 33–40, 2010.

The Joanna Briggs Institute Reviewers ' Manual 2015 Methodology for JBI Scoping Reviews. 2015.

THOM, T. *et al.* **Heart Disease and Stroke Statistics — 2006 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Members of the Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee \*\***. [s.l: s.n.]. v. 6083

TWIGG, M. J.; WRIGHT, D.; BARTON, G.; KIRKDALE, C. L.; THORNLEY, T. The pharmacy care plan service: Evaluation and estimate of cost-effectiveness. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 15, n. 1, p. 84–92, 2019.

UNITED NATIONS DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, P. D. (2020). **World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons (ST/ESA/SER.A/451)**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7\\_6](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6)>.

UPADHYAY, D. K.; IBRAHIM, M. I. M.; MISHRA, P.; ALURKAR, V. M.; ANSARI, M. Does pharmacist-supervised intervention through pharmaceutical care program influence direct healthcare cost burden of newly diagnosed diabetics in a tertiary care teaching hospital in Nepal: A non-clinical randomised controlled trial approach. **DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 1, 2016.

VIANNA, C. M. DE M.; CAETANO, R. Economic analyses as a tool in the process of health technology incorporation. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 13, n. 3, p. 747–766, 2005.

VIANNA CMM, C. R. Avaliações econômicas como um instrumento no

processo de incorporaçãotecnológica em saúde. **Cad Saúde Col.**, v. 13, n. 3, p. 747–66, 2005.

WARDEN, B. A.; SHAPIRO, M. D.; FAZIO, S. The Role of the Clinical Pharmacist in a Preventive Cardiology Practice. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 12, p. 1214–1219, 2019.

WU, W. C.; TAVEIRA, T. H.; JEFFERY, S.; JIANG, L.; TOKUDA, L.; MUSIAL, J.; COHEN, L. B.; UHRLE, F. Costs and effectiveness of pharmacist-led group medical visits for type-2 diabetes: A multi-center randomized controlled trial. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–14, 2018.

YORK. **Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) [online]**. Disponível em: <<https://yhec.co.uk/glossary/incremental-cost-effectiveness-ratio-icer/>>.

YU, J.; SHAH, B. M.; IP, E. J.; CHAN, J. A markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: Evidence from kaiser permanente northern california. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 19, n. 2, p. 102–114, 2013.

## APÊNDICE 1

### APÊNDICE 1 – Estratégia de busca completa nas bases de dados pesquisadas.

<i>Pub Med</i>	
<b>#1</b>	Search (("Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]) OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH Terms]) OR ("Quality-Adjusted Life Years" OR "Life Year, Quality-Adjusted" OR "Life Years, Quality-Adjusted" OR "Quality-Adjusted Life Year" OR "Year, Quality-Adjusted Life" OR "Years, Quality-Adjusted Life" OR "Quality Adjusted Life Years" OR "QALY" OR "Cost Effectiveness Analysis")
<b>#2</b>	Search ("Pharmaceutical Services"[MeSH Terms]) OR ("Pharmacotherapy Review" OR "Pharmacotherapeutic Follow-up" OR "Pharmacy Service, Clinical" OR "Pharmacy Services" OR "Pharmacy Service" OR "Service, Pharmacy" OR "Pharmaceutical Care" OR "Care, Pharmaceutical")
<b>#3</b>	Search (((((((("Diabetic Angiopathies"[MeSH Terms]) OR "Hypertension"[MeSH Terms]) OR "Vascular Diseases, Diabetic" OR "Diabetic Vascular Complications" OR "Dyslipidemia" OR "Dyslipoproteinemias" OR "Dyslipoproteinemia")
<b>#4</b>	Search ("Ambulatory Care"[MeSH Terms]) OR ("Ambulatory Care" OR "Care, Ambulatory" OR "Outpatient Services" OR "Hospital Outpatient Clinics" OR "Clinic, Hospital Outpatient" OR "Clinics, Hospital Outpatient" OR "Hospital Outpatient Clinic" OR "Outpatient Clinic, Hospital")
<b>#5</b>	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
<i>Scopus</i>	
<b>#1</b>	ALL ( "Pharmacotherapy Review" OR "Pharmacotherapeutic Follow-up" OR "Pharmacy Service, Clinical" OR "Service, Clinical

	Pharmacy" OR "Clinical Pharmacy Services" OR "Pharmacy Services, Clinical" OR "Services, Clinical Pharmacy" OR "Clinical Pharmacy Service" OR "Services, Pharmaceutic" OR "Services, Pharmacy" OR "Pharmacy Service" OR "Service, Pharmacy" OR "Pharmaceutical Care" OR "Care, Pharmaceutical")
<b>#2</b>	ALL ( "Angiopathies, Diabetic" OR "Angiopathy, Diabetic" OR "Diabetic Angiopathy" OR "Diabetic Vascular Diseases" OR "Diabetic Vascular Disease" OR "Diabetes, Maturity-Onset" OR "Maturity Onset Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset" OR "Hyperlipidemias" OR "Dyslipidemia" OR "Dyslipoproteinemias" OR "Dyslipoproteinemia"
<b>#3</b>	ALL ("Quality-Adjusted Life Years" OR "Life Year, Quality-Adjusted" OR "Life Years, Quality-Adjusted" OR "Quality-Adjusted Life Year" OR "Year, Quality-Adjusted Life" OR "Years, Quality-Adjusted Life" OR "Cost-Effectiveness Analysis" OR "Analysis, Cost-Effectiveness" OR "Cost Effectiveness Analysis")
<b>#4</b>	(ALL ( "Ambulatory Care" OR "Care, Ambulatory" OR "Outpatient Care" OR "Care, Outpatient" OR "Health Services, Outpatient" OR "Health Service, Outpatient" OR "Clinic, Hospital Outpatient" OR "Clinics, Hospital Outpatient" OR "Hospital Outpatient Clinic" OR "Outpatient Clinic, Hospital" )
<b>#6</b>	#1 AND #2 AND #3 AND #4
<b><i>Embase</i></b>	
<b>#1</b>	'quality-adjusted life years'/exp OR 'quality-adjusted life years' OR 'life year, quality-adjusted' OR 'quality-adjusted life year' OR 'year, quality-adjusted life' OR 'years, quality-adjusted life' OR 'quality adjusted life years'/exp OR 'quality 'cost effectiveness analysis'

#2	'ambulatory care'/exp OR 'ambulatory care' OR 'care, ambulatory' OR 'outpatient care'/exp OR 'hospital outpatient clinics' OR 'clinic, hospital outpatient' OR 'clinics, hospital outpatient' OR 'hospital outpatient clinic' OR 'outpatient clinic, hospital'
#3	'pharmacotherapy review' OR 'pharmacotherapeutic follow-up' OR 'pharmacy service, clinical' OR 'service, clinical pharmacy' OR 'clinical pharmacy services' OR 'pharmacy services, clinical' OR 'services, clinical pharmacy' OR 'clinical pharmacy service' OR 'services, pharmaceutical' OR 'care, pharmaceutical'/exp OR 'care, pharmaceutical'
#4	'angiopathies, diabetic' OR 'angiopathy, diabetic' OR 'diabetic angiopathy'/exp OR 'diabetic angiopathy' OR 'diabetic vascular diseases' OR 'diabetic vascular disease' OR 'vascular disease, diabetic' OR 'vascular diseases, diabetic' OR 'diabetic vascular complications' OR 'diabetic vascular complication' OR 'vascular complication, diabetic' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent'/exp OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus'/exp OR 'maturity onset diabetes'/exp OR 'maturity onset diabetes' OR 'type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes' OR 'diabetes, type 2'/exp OR 'diabetes, type 2' OR 'diabetes mellitus, adult-onset' OR 'hyperlipidemias'/exp OR 'hyperlipidemias' OR 'dyslipidemia'/exp OR 'dyslipidemia' OR 'dyslipoproteinemias' OR 'dyslipoproteinemia'/exp OR 'dyslipoproteinemia'
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
<b>Cochrane</b>	
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

---

#6 MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees

#8 ("Quality-Adjusted Life Years" OR "Life Year, Quality-Adjusted" OR "Life Years, Quality-Adjusted" OR "Quality-Adjusted Life Year" OR "Analysis, Marginal" OR "Marginal Analyses" OR "Cost Benefit" OR "Costs and Benefits" OR "Benefits and Costs" OR "Cost-Effectiveness Analysis" OR "Analysis, Cost-Effectiveness" OR "Cost Effectiveness Analysis")  
(Word variations have been searched)

---

**#9** #6 OR #7 OR #8

---

#10 MeSH descriptor: [Ambulatory Care] explode all trees

#11 ("Ambulatory Care" OR "Care, Ambulatory" OR "Outpatient Care" OR "Care, Outpatient" OR "Health Services, Outpatient" OR "Health Service, Outpatient" OR "Outpatient Health Service" OR "Service, Outpatient Health" OR "Clinic, Hospital Outpatient" OR "Clinics, Hospital Outpatient" OR "Hospital Outpatient Clinic" OR "Outpatient Clinic, Hospital") (Word variations have been searched)

---

**#12** #10 OR #11

---

#13 MeSH descriptor: [Pharmaceutical Services] explode all trees

#14 ("Pharmacotherapy Review" OR "Pharmacotherapeutic Follow-up" OR "Pharmacy Service, Clinical" OR "Service, Clinical Pharmacy" OR "Clinical Pharmacy Services" OR "Pharmacy Services, Clinical" OR "Services, Clinical Pharmacy" OR "Clinical

---

---

Pharmacy Service" OR "Pharmacy Service" OR "Service, Pharmacy" OR "Pharmaceutical Care" OR "Care, Pharmaceutical") (Word variations have been searched)

---

**#15** #13 OR #14

---

#16 MeSH descriptor: [Diabetic Angiopathies] explode all trees

#17 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees

#18 MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees

#19 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees

#20 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees

#21 MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees

#22 ("Angiopathies, Diabetic" OR "Angiopathy, Diabetic" OR "Diabetic Angiopathy" OR "Diabetic Vascular Diseases" OR "Diabetic Vascular Disease" OR "Vascular Disease, Diabetic" OR "Vascular Diseases, Diabetic" OR "Diabetic Vascular Complications" OR "Diabetic Vascular Complication" OR "Vascular Complication, Diabetic" OR "Vascular Complications, Diabetic" OR "Microangiopathy, Diabetic" OR "Diabetic Microangiopathies" OR "Diabetic Microangiopathy" OR "Microangiopathies, Diabetic" OR "Blood Pressure, High" OR "Blood Pressures, High" OR "Maturity Onset Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset" OR "Hyperlipidemias" OR "Dyslipidemia" OR

---

---

"Dyslipoproteinemias" OR "Dyslipoproteinemia") (Word variations have been searched)

---

**#23** #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22

---

**#24** #5 AND #9 AND #12 AND #15 AND #23

---

**Web of Science**

---

**#1** TS=("Frail Elderly" OR "Elderly, Frail" OR "Frail Elders" OR "Elder, Frail" OR "Elders, Frail" OR "Frail Elder" OR "Functionally-Impaired Elderly" "Nonagenarians" OR "Nonagenarian" OR "Octogenarians" OR "Octogenarian" OR "Centenarians" OR "Centenarian")

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH,  
ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

---

**#2** TS=("Quality-Adjusted Life Years" "Evaluations, Economic" OR "Marginal Analysis" OR "Analyses, Marginal" OR "Analysis, Marginal" OR "Marginal Analyses" OR "Cost Benefit" OR "Costs and Benefits" OR "Benefits and Costs" OR "Cost-Effectiveness Analysis" OR "Analysis, Cost-Effectiveness" OR "Cost Effectiveness Analysis")

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH,  
ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

---

**#3** TS=("Pharmacotherapy Review" OR "Pharmacotherapeutic Follow-up" OR "Pharmacy Service, Clinical" OR "Service, Clinical Pharmacy" OR "Clinical Pharmacy Services" OR "Pharmacy Services, Clinical" OR "Services, Clinical Pharmacy" OR "Clinical Pharmacy Service" OR "Pharmaceutical Services" OR "Services, Pharmaceutic" OR "Services, Pharmacy" OR "Pharmaceutic Services" OR "Pharmaceutic Service" OR "Service, Pharmaceutic" OR "Services, Pharmaceutical" OR "Pharmaceutical Service" OR "Service, Pharmaceutical" OR

---

---

"Pharmacy Services" OR "Pharmacy Service" OR "Service, Pharmacy" OR "Pharmaceutical Care" OR "Care, Pharmaceutical")

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

---

**#4** TS=("Ambulatory Care" OR "Care, Ambulatory" OR "Outpatient Care" OR "Care, "Ambulatory Health Center" OR "Ambulatory Health Centers" OR "Center, Ambulatory Health" OR "Centers, Ambulatory Health" OR "Health Center, Ambulatory" OR "Ambulatory Care Facilities, Non-Hospital" OR "Clinics, Hospital Outpatient" OR "Hospital Outpatient Clinic" OR "Outpatient Clinic, Hospital")

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

---

**#5** TS=("Angiopathies, Diabetic" OR "Angiopathy, Diabetic" OR "Diabetic Angiopathy" OR "Diabetic Vascular Diseases" OR "Diabetic Vascular Disease" OR "Vascular Disease, Diabetic" OR "Vascular Diseases, Diabetic" OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "Dyslipoproteinemia")

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

---

**#6** #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

---

---

## ANEXO 1

Artigo submetido a revista *Value in Health* fator de impacto: 5.725. Qalis: A1  
(clique no ícone abaixo e tenha acesso ao arquivo completo formato PDF)

Value in Health



**INDICATORS RELATED TO PHARMACOECONOMIC  
OUTCOMES IN OUTPATIENTS WITH CHRONIC DISEASES  
THAT CONTRIBUTE TO CARDIOVASCULAR RISK SEEN BY  
PHARMACISTS: A SCOPE REVIEW**

Journal:	<i>Value in Health</i>
Manuscript ID:	Draft
Article Type:	Systematic Literature Review
Health Areas List:	Diabetes < Health Areas, Heart diseases < Health Areas, Hypertension < Health Areas, Patient-Centered Care < Health Areas, Patient Education < Health Areas
Methods of Interest List:	Clinical Outcomes Assessment: Outcomes = Clinical < Methods of Interest, Clinical Outcomes Assessment: Outcomes = Economic < Methods of Interest, Systematic Literature Reviews < Methods of Interest
Keywords Enter Your Own:	chronic diseases, pharmaceutical services, diabetes, dyslipidemia, pharmacoeconomics, economical evaluation

SCHOLARONE™  
Manuscripts

<https://mc.manuscriptcentral.com/valueinhealth>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Title:** Indicators related to pharmaco-economic outcomes in outpatients with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk seen by pharmacists: a scope review.

**Running title:** Indicators pharmaco-economic of chronic diseases.

**Precis:** There is little research on the economic evaluation of pharmaceutical services aimed at patients with chronic cardiovascular disease. Above all, there is a lack of reviews identifying indicators that can influence the reduction of expenses and improve resource allocation.

**Word count:** 4164

**Number of pages:** 20

**Number of figures:** 1

**Number of tables:** 3

**Appendices/supplemental materials:** 2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

## INDICATORS RELATED TO PHARMACOECONOMIC OUTCOMES IN OUTPATIENTS WITH CHRONIC DISEASES THAT CONTRIBUTE TO CARDIOVASCULAR RISK SEEN BY PHARMACISTS: A SCOPE REVIEW

### Summary

13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

**Goal.** To analyze the indicators in terms of costs and outcomes used in pharmaco-economic studies in outpatients with cardiovascular risk assisted by pharmacists. **Methods.** A scoping review was conducted to map the existing literature and provide an overview of the available cost indicators and outcome measures. The following databases were searched: Cochrane Library, LILACS, PubMed, SCOPUS, EMBASE, and Web of Science, with the following combinations of descriptors in English: *Geriatric Assessment\**; *Economic Evaluation\**; *Pharmaceutical Services\**; *Diabetes*; *Dyslipidemia*; *High Blood Pressure*. **Results.** Twelve articles, published in English in four continents: America, Asia, Oceania, and Europe, were included. Most studies have been conducted in the United States. For the cost-effectiveness analysis, the following clinical indicators were used: glycated hemoglobin, cholesterol levels, and blood pressure. For the cost-utility analysis, the quality-adjusted life years (QALY) was considered, and for the cost-benefit analysis, the additional financial benefit for clinical improvement was calculated. The cost category addressed in most articles was direct medical cost, with labor cost and cost per intervention associated with reduction of clinical measures being the most reported among the studies. **Conclusion.** The cost indicators and outcome measures available in the literature were raised in this review. Overall, the clinical benefit of the service outweighed the cost of the intervention. Thus, it is anticipated that the indicators gathered in this study will contribute to more comprehensive assessments and future policies on the financial burden related to diseases that contribute to cardiovascular risk.

38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Keywords:** chronic diseases, pharmaceutical services, diabetes, dyslipidemia, pharmaco-economics, economical evaluation.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## HIGHLIGHTS

- Patients and the healthcare system face serious consequences related to chronic diseases, including ongoing financial problems. However, evidence-based policies that reduce the burden of disease-related costs are needed; and consistent and accurate estimates of finance charges must be made.
- This study provides a comprehensive overview of existing cost indicators and outcome measures used to measure the financial burden related to chronic diseases that contribute to cardiovascular risk factors. Thus, it is expected that the framework presented in this article will contribute to guide the construction of future evidence-based policies.
- Based on our findings, it was possible to identify the clinical outcomes most associated with economic outcomes in patients with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk, which were compared using pharmacoeconomics. We hope that our findings will help you understand consistently and accurately about the impact of clinical pharmaceutical services.

## INTRODUCTION

The increase in life expectancy brought about by the advancement of science is evident worldwide. As a consequence, the population aging process has accelerated not only in developed countries but also in developing countries<sup>1,2</sup>. The natural decline in cardiac and vascular functions in individuals is related to this process. Cardiovascular diseases are recognized as health conditions related to aging<sup>3-5</sup>.

Cardiovascular diseases are the main causes of morbidity and mortality worldwide, and are associated with decreased productivity throughout life<sup>1</sup>. However, these diseases are associated with risk factors that contribute to their development. Among the main related risk factors are chronic diseases, such as systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia, in addition to lifestyle habits related to food, physical exercise, and consumption of substances harmful to the body<sup>6,7</sup>.

In the United States, cardiovascular disease was associated with an estimated cost of more than US\$400 billion in 2006<sup>8</sup>. In 2002, the direct and indirect costs of diabetes mellitus were estimated at US\$132 billion, with direct medical care costs comprising two-thirds of the total costs. Additionally, diabetes mellitus care may account for up to US\$1 of every US\$5 spent on healthcare in the United States<sup>9</sup>.

In Brazil, the cost of cardiovascular disease corresponds to 1.74% of the gross domestic product (GDP). Additionally, expenses related to hospital admissions for cardiovascular diseases increased by 28%, with higher expenses paid for surgical admissions. In 2015, the total direct expenditure on hospitalizations and consultations for cardiovascular diseases was approximately R\$5.2 billion. In 2018, there were 1,829,779 hospitalizations for causes associated with arterial hypertension, diabetes, and dyslipidemia in the Unified Health System. This corresponds to approximately 16% of total hospital admissions in the period, resulting in a total cost of R\$3.84 billion. In addition, the total outpatient costs for the same diseases in the Unified Health System totaled R\$166 million in 2018<sup>10,11</sup>.

Therefore, in recent decades, public health expenditures related to chronic diseases that contribute to cardiovascular risk have generated greater concern for health systems worldwide<sup>12</sup>. Thus, knowledge of the costs of patient-related morbidities is of great relevance to health system managers. With this knowledge, it is possible to structure preventive and cost-reducing actions to efficiently allocate health system resources, without compromising patient safety, to improve the quality of life<sup>13-15</sup>.

Patients with a combination of chronic diseases live with complex and continuous treatments, requiring follow-up and professional help to manage their health conditions<sup>7,16,17</sup>.

1  
2  
3 Thus, pharmaceutical care is a component of practice that aims to optimize patient treatment  
4 considering its necessity, efficacy, and safety. It also contributes to the improvement of clinical  
5 outcomes and patients' quality of life in addition to optimizing resources for treatment<sup>18,19</sup>.  
6  
7

8 Despite this, there is little research on the economic evaluation of pharmaceutical  
9 services aimed at patients with chronic cardiovascular disease. Above all, there is a lack of  
10 reviews identifying indicators that can influence the reduction of expenses and improve  
11 resource allocation. Thus, the objective of this scoping review was to identify health cost  
12 indicators of outpatient pharmaceutical care for patients with chronic diseases that contribute  
13 to cardiovascular risk.  
14  
15  
16  
17

## 18 19 **METHODS**

### 20 **Research question**

21  
22 To clarify the clinical issue, the eligibility criteria and search strategy were based on  
23 PICO elements, where P refers to patients with chronic diseases that contribute to  
24 cardiovascular risk (hypertension, diabetes, and/or dyslipidemia); I refers to outpatient  
25 pharmaceutical intervention; C refers to comparison and is not applicable in this issue; and O  
26 refers pharmaco-economic outcomes, with the following research question: What are the  
27 indicators used to assess pharmaco-economic outcomes in outpatients with risk factors for  
28 cardiovascular disease seen by pharmacists?  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

### 38 **Search strategy**

39  
40 Titles and abstracts were searched using the following databases: Cochrane Library,  
41 LILACS, PubMed, SCOPUS, EMBASE, and Web of Science. The investigation strategies were  
42 adapted according to the protocols in each database. Keywords were defined using the National  
43 Library of Medicine's controlled vocabulary thesaurus (MeSH)\*; other non-standard terms  
44 were used to expand the search strategy. Thus, to identify the articles in each database, the  
45 following combination of descriptors in English was used: *Geriatric Assessment\**; *Economic*  
46 *Evaluation\**; *Pharmaceutical Services\**; *Diabetes*; *Dyslipidemia*; *High Blood Pressure*. The  
47 Boolean operators AND and OR were used to combine the search terms.  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 All study designs published until May 2021 were analyzed. Articles that were repeatedly  
4 indexed in two or more databases were counted only once.  
5  
6

### 7 **Eligibility Criteria**

8  
9  
10 Articles that met the following criteria were included:  
11

- 12 • Be performed on an outpatient basis;
- 13 • Be a pharmacoeconomic study that evaluates the pharmaceutical intervention;
- 14 • Be performed in patients who have at least one of the following morbidities:  
15 diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia;
- 16 • Be written in English or Portuguese.  
17

18  
19  
20 Articles that met the following criteria were excluded:  
21

- 22 • Systematic reviews or meta-analyses;
- 23 • Articles without abstracts or full text available in the database;
- 24 • Letters to the editor;
- 25 • Abstracts published in congresses;
- 26 • Book chapters.  
27

### 28 **Study selection process**

29  
30  
31 Two reviewers (GACC and FVF) independently selected the articles and conducted a  
32 manual screening of potentially relevant titles, abstracts, and full texts. Discrepancies were  
33 analyzed and resolved by consensus with a third reviewer (VAC). After the consensus meeting,  
34 articles that did not meet the eligibility criteria were excluded.  
35

### 36 **Synthesis of data and outcomes of interest**

37  
38  
39 Two reviewers (GACC and FVF) independently extracted data from the articles that  
40 met the eligibility criteria and performed the analysis. The information extracted included the  
41 following: identification of studies (author, year, country of origin, language of publication, and  
42 place of performance), type of pharmacoeconomic study, study objective, methodology used  
43 (study design and duration, number of patients, perspective, study time, characteristics of the  
44 pharmaceutical intervention, financial and non-financial indicators, inclusion and exclusion  
45 criteria, clinical and sociodemographic characteristics of patients, discount or inflation, and  
46 sensitivity analysis), results, and limitations.  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## RESULTS

### Study selection

The initial search of the selected databases identified 387 studies in the following databases: PubMed, Lilacs, Scopus, Web of Science, Embase, and The Cochrane Library. After excluding duplicate or irrelevant articles based on their titles and abstracts, 67 articles were considered potentially relevant for full-text analysis. Of these, 42 were excluded because they did not meet the eligibility criteria, resulting in a total of 25 articles. Of these, 12 were pharmacoeconomic analyses<sup>20-44</sup>. A flowchart 1 of the selection process for the included articles is presented. The references of the studies included after reading them in full were manually reviewed, but no relevant references were identified. At all stages, the intervention of a third evaluator (VAC) was necessary to resolve discrepancies.

### Study characteristics

The number of patients in the studies included in this review ranged from 99<sup>35</sup> to 683<sup>38</sup>, with a total of 3,420 patients. The mean age of participants ranged from 53<sup>37</sup> to 72 years<sup>22</sup> and only one study did not report the age of the included patients<sup>25</sup>. Regarding sex, five studies showed a prevalence of male participants ranging from 59%<sup>42</sup> to 98%<sup>32</sup>. In three studies, no data on sex were reported<sup>22,25,37</sup>.

All studies were published between 2002 and 2019 in English on four continents: America, Asia, Oceania, and Europe. Most studies were conducted in the United States<sup>22,23,25,32,35,37,42,44</sup>, and one study was carried out in the following countries: Canada<sup>28</sup>, England<sup>38</sup>, Hong Kong<sup>40</sup>, Taiwan<sup>44</sup>, Australia<sup>35</sup> and Brazil<sup>41</sup>.

Seven of the experimental studies were classified as clinical trials<sup>23,28,35,40-42,44</sup>, whereas five of the observational studies were cohort studies<sup>22,25,32,37,38</sup>.

### Patient characteristics

In nine studies<sup>32,35,37,38,40-42,44</sup>, the most analyzed chronic disease that contributed to cardiovascular risk was diabetes. Of these, two studies also included patients with systemic arterial hypertension<sup>28,41</sup>. Of the total, two studies included patients with systemic arterial hypertension and dyslipidemia<sup>23,25</sup> and one study included only patients with dyslipidemia<sup>22</sup>. The characterization of the included studies is described in Table 1.

### Type of pharmacoeconomic studies

1  
2  
3  
4 One study performed three types of pharmacoeconomic analyses: cost-effectiveness,  
5 cost-utility, and cost-benefit <sup>32</sup>. One study performed a cost-utility analysis <sup>38</sup>and the other  
6 studies performed a cost-effectiveness analysis <sup>20-44</sup>.  
7

8 Regarding the perspective of the studies, a single study evaluated economic outcomes  
9 from three different perspectives: the perspective of the clinic, health system, and patient <sup>32</sup> One  
10 study adopted the hospital perspective <sup>40</sup>; three studies adopted the perspective of the outpatient  
11 clinic <sup>22,23,42</sup>; four studies adopted the perspective of the public health system <sup>28,35,38,41</sup>and three  
12 studies adopted the private health plan perspective <sup>25,37,44</sup>.  
13  
14  
15  
16

### 17 **Pharmaceutical intervention**

18  
19 The most frequently performed pharmaceutical care services in the included studies  
20 were pharmacotherapeutic follow-ups <sup>20-44</sup>), followed by pharmacotherapy review <sup>35,38,41</sup> and  
21 health condition management <sup>22,40</sup>. Of these, five studies also conducted health education  
22 <sup>22,23,32,41,44</sup>. It is important to note that studies that reported the term drug therapy management  
23 were adopted as synonymous with pharmacotherapeutic follow-up <sup>45</sup>.  
24  
25  
26

27 Face-to-face pharmaceutical consultations were done in all studies. In two studies, the  
28 patients were also monitored through telephone calls<sup>42</sup>, and in another two studies, in addition  
29 to face-to-face consultation and telephone monitoring, a 60-min consultation was also  
30 conducted<sup>32,40</sup>. In the other studies, the method of consultation done was not clear.  
31  
32  
33

### 34 **Cost categories**

35  
36 Concerning general cost indicators, five studies calculated the time of pharmaceutical  
37 consultation<sup>22,32,38,40,44</sup>, which is part of the cost category most reported in the studies, the direct  
38 medical cost. In this sense, seven studies clarified the measurement of cost for this category and  
39 presented data on drug costs, costs related to the pharmacist's time, cost of consultations with  
40 other health professionals, the average cost of hospitalization with examinations, and  
41 hospitalization<sup>23,25,28,35,37,41,42</sup>. Other cost categories, such as direct non-medical, indirect, and  
42 intangible costs, were not mentioned, even in studies that stated the patient's perspective.  
43  
44  
45  
46

47 In this sense, other cost categories addressed were total health expenditure, total net savings,  
48 and health expenditure. The mean direct outpatient medical costs were lower per patient in the  
49 intervention group (US\$516.77 ( $\pm 222.10$  P < 0.001) than in the control group US\$607.78  
50 ( $\pm 268.39$ ; P < 0.001) <sup>42</sup>. There was no significant difference in the study by Chen et al. (2016)  
51 <sup>44</sup> (-624.06 vs. -418.75, P = 0.767).  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Total health expenditures were reduced by 31.5% from US\$2,225,540 to US\$1,524,703 in the post-intervention year, and the total annual health expenditures were US\$700,837 (or about US\$3,678 per person per year) (Isetts et al., 2008). In the study by Houle et al. 2012, the estimated total annual net cost savings per patient was US\$131 (6 months) or US\$115 (1 year).

#### **Non-financial health indicators**

The most commonly reported non-financial health indicator was glycated hemoglobin<sup>32,35,41,42,44</sup>, followed by systolic and/or diastolic blood pressure<sup>23,25,28,38</sup>. In addition to the aforementioned indicators, quality of life<sup>23,38</sup>, cholesterol measurements<sup>25,38</sup>, adherence<sup>38</sup>, and avoidance of cardiovascular events<sup>28</sup> were also reported. The indicators are listed in the Table 2.

#### **Pharmacoeconomic outcomes**

- **Glycated hemoglobin**

The cost-benefit ratio was calculated in five studies<sup>32,35,41,42,44</sup>. In the study by<sup>32</sup>, the cost-benefit ratio per percentage point of improvement in additional glycated hemoglobin was US\$21. From a healthcare system perspective, the estimated mean cost averted per patient because of improved glycated hemoglobin levels was 2.5 times higher than in the intervention group and resulted in a substantial return on investment of US\$9.01 per dollar invested. In the study by Chen et al. (2016)<sup>44</sup>, it was observed that the incremental cost per 1% reduction in the mean level of glycated hemoglobin for pharmaceutical care compared to standard care was NTD1,451.69 (or US\$49.94, converted into April 2022).

In the study by Siaw et al. (2018)<sup>42</sup>, the analysis was positive, being allocated in the dominant quadrant even when there was a variation in different levels of glycated hemoglobin in the sensitivity analysis; that is, even if there is a variation in the value of US\$165.21 to \$5000 for blood glucose improvement, the service would still be cost-effective. In the study by Gonçalves et al. (2019)<sup>41</sup>, a reduction of 0.359 in glycated hemoglobin costs US\$708.47 in the intervention group and a reduction of 0.170 in glycated hemoglobin costs US\$1927.13 in the control group. The incremental cost-benefit ratio was US\$387.66/patient per year. In another study, to obtain the 0.43% reduction in glycated hemoglobin achieved by the specialized service, the cost to the health sector was \$A383 (Australian dollars; 95% CI \$A46.16–717.46) per patient for 9 months<sup>35</sup>.

- **Blood pressure**

1  
2  
3  
4 In some studies, there was a reduction in the clinical blood pressure unit when clinical  
5 pharmaceutical services were introduced <sup>23,25,28</sup>. However, they did not perform a  
6 pharmaco-economic analysis of these indicators. Of these, only one performed the cost-  
7 effectiveness analysis itself, which was the study by Caro and Lee (2002) <sup>23</sup>, who evaluated the  
8 cost-effectiveness of pharmacist-administered hypertension clinic and physician-administered  
9 clinic groups. These ratios were US\$27 and US\$93 per mmHg, respectively. The cost of  
10 lowering diastolic blood pressure by 1 mmHg was US\$48 for the pharmacist-administered  
11 hypertension clinic group vs US\$151 for the physician-administered clinic group. The  
12 incremental cost to efficacy rates for systolic and diastolic blood pressures were \$1.18 and \$2.51  
13 per mmHg, respectively.  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

21  
22 **• Cholesterol measurements**  
23

24 Two of the included studies evaluated the reduction in cholesterol levels as a clinical  
25 indicator of cardiovascular risk reduction <sup>25,40</sup>. However, none of these studies performed an  
26 individual pharmaco-economic analysis of the indicators and independently evaluated them. The  
27 improvement in this clinical measure and the costs of the pharmaco-economic analysis was  
28 generally achieved by the benefit attributed to the service. In the study by Isetts et al. (2008) <sup>25</sup>  
29 in which cholesterol control in the intervention group was greater (52% [GI] vs. 30% [GC]),  
30 there was an attributable benefit from the reduction in total annual health expenditures:  
31 US\$99,066. The net cost savings resulted in a return on investment of US\$12.15 per US\$1 for  
32 the service.  
33  
34  
35  
36  
37  
38

39 Chung et al. (2011)<sup>40</sup> evaluated the improvements in reaching the recommended goals  
40 for dyslipidemia control. Implementing the service would cost approximately US\$9.68/patient  
41 per month to hire a clinical pharmacist and US\$52,635/year. These data were extrapolated to  
42 manage the population of 5,500 patients with dyslipidemia who visited the hospital annually.  
43 Reducing low density lipoprotein (LDL) measurements would reduce the risk of developing  
44 acute myocardial infarction when assessing the average annual medical cost for the  
45 management of acute myocardial infarction in Hong Kong in 2000, which was US\$8,010 per  
46 patient. The potential cost to treat 770 patients with acute myocardial infarction would be  
47 US\$6,167,700 per year. Therefore, having a clinical pharmacist would be beneficial in terms  
48 of avoiding costs and controlling clinical outcomes.  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55

56  
57 **• Avoided events**  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4 In a 2012 study, the estimated annual cost savings (in 2011 Canadian dollars) from  
5 avoiding cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, and hospitalization for heart  
6 failure) was \$265/patient (95% CI, 63–467) if pharmaceutical care in patients with hypertension  
7 lasted 1 year or \$221/patient (95% CI \$72–371) if care ceased after six months. The estimated  
8 cost of pharmaceutical care was \$90/patient for 6 months or \$150/patient for 1 year, suggesting  
9 that pharmacist-run programs save \$131 for a six-month program or \$115 for a one-year  
10 program<sup>28</sup>.

11  
12 The cost per event avoided when patients were seen by pharmacist was also measured  
13 at \$3,110<sup>22</sup>. In the Yu study (2013)<sup>37</sup>, there was a reduction in the absolute risk of developing  
14 cardiovascular diseases, which were more drastic over time, so it would be necessary for the  
15 intervention to occur for 4 to 5 years in a consistent way to be cost-effective, made by the  
16 analysis from Markov.

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25 • **Quality of life**

26  
27 Found that the option ‘more years of life’ was higher in the intervention group than in  
28 the control group (8.9 vs 8.1)<sup>37</sup>, and the QALY was also higher (5.51 vs 5.02), mainly when a  
29 ten-year interval was adopted, indicating that the intervention group dominated the control  
30 group, including the costs to obtain each outcome (\$35,745 vs \$44,528).

31  
32 As observed in the study by Hirsch et al. (2017)<sup>32</sup>, from the payer's perspective, the  
33 intervention group was dominant in relation to QALY (i.e., lower total cost and higher number  
34 of QALYs). A 2019 study evaluated the cost-effectiveness of a pharmaceutical care plan in  
35 terms of improving patients' quality of life. The total cost of the intervention was estimated at  
36 £160.67. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was estimated to be £8,495 per  
37 QALY (95% CI) to the estimated incremental net benefit of £20,000 per QALY threshold value  
38<sup>38</sup>.

39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47 • **Intervention cost**

48  
49 The cost of the intervention was addressed in seven studies<sup>22,25,28,32,35,40,44</sup>, and this cost  
50 ranged from US\$21.95<sup>22</sup> to US\$198<sup>32</sup> per patient. In the study by Chung et al. (2011)<sup>40</sup>, a  
51 monthly labor cost of US\$9.57 per patient was calculated. The cost of health  
52 services/patient/intervention was calculated in the study by Taylor et al. (2010)<sup>35</sup>, which was  
53 \$155.56 for the intervention group and \$197.56 for the control group and the cost to the health  
54 sector was \$A383 (\$A46.16–717.46, IC: 95%). Chen et al. (2016)<sup>44</sup> showed that the mean cost  
55 per patient was NTD1,336.9 for the intervention group and NTD132 for the control group.  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4 Another study evaluated the cost per pharmaceutical intervention, and successful statin  
5 initiation by patients with atherosclerotic cardiovascular disease was \$114.27 per successful  
6 pharmacist initiation of statin <sup>22</sup>. In the study by Isetts et al (2008) <sup>25</sup>, the total cost of the  
7 intervention was \$49,490 (or \$266.08 per person per year). However, the study by Houle et al.  
8 (2012)<sup>28</sup> showed that the cost of the intervention was considered the average pharmacist cost at  
9 \$63.04 per hour, with an additional 30% allocation for benefits. In another study, the estimated  
10 pharmaceutical costs were US\$90 per patient (6 months) or US\$150 per patient (1 year).  
11 Additionally, the benefits attributable to services were calculated by subtracting patient co-  
12 payments, co-insurance, and deductible amounts for 186 patients in the intervention group  
13 (\$99,066) from the reduction in total annual health care expenditures resulting in a return on  
14 investment of \$12.15 for \$1 in service costs <sup>25</sup>. In all of these cases, the clinical benefit of the  
15 service outweighed the cost of intervention. Table 3 addresses the description of the main  
16 pharmaco-economic results of the included articles.

## 26 DISCUSSION

27  
28 This scope review gathered indicators related to costs and outcomes through  
29 pharmaco-economic studies of patients with chronic diseases that contribute to cardiovascular  
30 risk treated by pharmacists in an outpatient setting. Most of the included studies had an  
31 experimental design and concluded that the service was beneficial in terms of cost and outcome.  
32 It is important to note that articles from four continents were included: America, Asia, Oceania,  
33 and Europe. Most of the studies were carried out in the USA, followed by Canada and Brazil,  
34 corroborating the history of pharmaco-economics that was initially conceptualized in the late  
35 1970s at the University of Minnesota with the concepts of cost-benefit and cost-effectiveness  
36 analyses in the field of pharmacy <sup>46,47</sup>.

37  
38 Australia, in turn, was the first country to apply and develop guidelines for the economic  
39 evaluation of medicines, but the number of works in the area is still low when compared to the  
40 USA, as well as the findings in this scope review <sup>48</sup>. In the USA, healthcare costs are alarming,  
41 reaching up to US\$2 trillion in 2006, equivalent to 16% of the gross domestic product. As a  
42 result of manufacturers' requirements for the approval of new technologies and health services,  
43 there has been an increase in the number of cost-effectiveness and safety studies in the USA<sup>49</sup>.  
44 Therefore, advances in pharmaco-economics can be observed, especially in the clinical scenario,  
45 as predicted by Bootman et al. (2006)<sup>50</sup>.

46  
47 In this sense, pharmacotherapeutic monitoring is the most performed and complex  
48 pharmaceutical service that aims to prevent and solve pharmacotherapy problems to achieve  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4 clinical results, reduce risks, and contribute to improving the efficiency and quality of health  
5 care <sup>45</sup>. Health education is the most reported service since the pharmacist is the health  
6 professional closest to the population. This service comprises different educational strategies  
7 that integrate popular and scientific knowledge, increasing knowledge, skills, and attitudes  
8 about health problems and their treatment<sup>51</sup>.

9  
10  
11 Furthermore, the most frequently analyzed chronic disease was diabetes, followed by  
12 arterial hypertension and dyslipidemia. This study was corroborated by an overview by <sup>52</sup>,  
13 which brought together 35 systematic reviews of more complex pharmaceutical clinical  
14 services that showed positive results in the control of diabetes (78% of studies), blood pressure  
15 (74%), and cholesterol (63%). Therefore, these services can reduce the cardiovascular risk  
16 associated with chronic diseases, and help control them, particularly in patients with diabetes.

17  
18  
19 This perspective establishes what is the important costs and whose costs are they. In this  
20 sense, three perspectives were addressed: health services, health plans, and patients. According  
21 to Rascati (2021) <sup>47</sup>, the social perspective, least used in studies and not addressed in any study,  
22 is the most appropriate and ideal perspective as it covers the costs for health insurance, patient,  
23 other sectors, and indirect costs. However, even without adopting the social perspective, the  
24 studies made their approach clear by defining the costs before carrying out the type of  
25 pharmaco-economic study, which is a key component in quality assessment.

26  
27  
28 For pharmaco-economic analysis, the most reported type of study was cost-effectiveness,  
29 which requires the quantification and association of costs and outcomes of interventions. Here,  
30 the costs are measured in monetary units and effectiveness in clinical units<sup>47</sup>. Cost-utility and  
31 cost-benefit studies were also conducted. To perform the analysis, the most reported non-  
32 financial indicators were glycated hemoglobin, cholesterol levels in general, blood pressure,  
33 and quality of life. Furthermore, the benefit-cost ratio of the reduction in glycated hemoglobin  
34 associated with the cost of pharmaceutical clinical services was beneficial in terms of costs and  
35 outcomes in most of the included studies <sup>32,35,41,42,44</sup>. As reported in a systematic review by  
36 Eikenhorst et al. (2017)<sup>53</sup>, pharmaceutical care can optimize the clinical parameters of chronic  
37 diseases and health costs, especially if more complex services are performed and patients are  
38 followed up for a longer duration.

39  
40  
41 In most studies, there was a reduction in the clinical unit and costs. When costs  
42 increased, a sensitivity analysis was performed and showed that the benefit of the intervention  
43 outweighed the additional costs. As for the discount, there is standardization regarding the  
44 discount applied when necessary as well as the cut-off value per QALY. However, an  
45 international consensus is needed to develop guidance on which pharmaco-economic methods  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

can be used to assess when and how to carry out assessments that are most appropriate for each scenario. Thus, the findings of this study corroborate the scope review by Mitterer et al. (2021)<sup>54</sup>, which emphasizes that pharmaceutical interventions positively influence therapeutic decision-making and patients' pharmacoeconomic outcomes. Similarly, the successful implementation of pharmaceutical care based on pharmacoeconomic research has shown that the benefits of the services outweigh the associated costs.

Despite this, there is still no consensus regarding the standardization of financial burden measurements, with many cost categories and outcome measures evaluated consistently across studies on pharmaceutical care<sup>55</sup>. Another challenge is the application of pharmacoeconomics to everyday issues of pharmaceutical practice, as well as the difficulty in overcoming methodological difficulties that, in particular, are related to the study of the effectiveness of pharmaceutical services. However, these may be mitigated by conducting clinical trials that reflect the clinical reality and using relevant indicators raised in this review as a measurement unit for outcomes.

Overall, based on the included studies, the clinical benefit of the service outweighed the cost of the intervention. However, evidence-based policies that reduce the burden of disease-related costs are needed and consistent and accurate estimates of the financial burden must be carried out. Thus, the structure presented in this article is expected to contribute to guiding the construction of future policies in this area and recommended that future studies address relevant financial categories, such as direct and non-medical direct costs, and financial support, associating them with non-financial health indicators.

### **Strengths and limitations**

The scope review methodology was used to identify a wide variety of studies on costs related to chronic diseases that contribute to cardiovascular risk factors. This methodology allowed the inclusion of studies of various designs, thus providing an ideal basis for mapping, consolidating, and disseminating evidence on existing cost indicators and outcome measures, as well as assessing whether a pharmaceutical intervention was beneficial in terms of costs and outcomes. However, it is not possible to determine the relevance of each indicator and outcome measure in specific contexts and settings. The results can facilitate the development and implementation of effective health policies that consider the financial impact of certain health indicators on the proposed population.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Another limitation of the study was the fact that the initial search was carried out with the term “Geriatrics” and in the evaluation of the full texts, it was noticed that most of the articles had elderly people included. However, the mean age of the included patients was <65 years, which is the age considered for the classification of the elderly by the World Health Organization. It was decided that articles that mostly included elderly people would be retained in this review.

## CONCLUSION

It was possible to identify the clinical outcomes that are most associated with economic outcomes in patients with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk, which were compared through pharmacoeconomics. For the cost-effectiveness analysis, the following clinical indicators were used: glycosylated hemoglobin, cholesterol levels, and blood pressure. For the cost-utility and cost-benefit analyses, QALY was considered and additional financial benefit for clinical improvement was calculated, respectively.

### Article and author information

Author contributions: Concept and design: Gabriela Andrade Conrado Carvalho, Rafaella de Oliveira Santos Silva, Vanessa Alves Conceição and Divaldo Pereira de Lyra Júnior.

Data acquisition: Gabriela Andrade Conrado Carvalho, Rafaella de Oliveira Santos Silva and Fernanda Valença Feitosa

Data analysis and interpretation: Gabriela Andrade Conrado Carvalho and Fernanda Valença Feitosa

Writing of the manuscript: Gabriela Andrade Conrado Carvalho, Fernanda Valença Feitosa and Fernanda Oliveira Prado

Critical review of the article for important intellectual content: Divaldo Pereira de Lyra Júnior.

### Obtaining funding

Gabriela Andrade Conrado Carvalho, Fernanda Valença Feitosa, Fernanda Oliveira Prado and Vanessa Alves Conceição

### Supervision

Gabriela Andrade Conrado Carvalho, Fernanda Valença Feitosa and Divaldo Pereira de Lyra Júnior

### Disclosures of Conflicts of Interest

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

### Funding/Support

We thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Financial Code 001, for partially funding this study in the form of a scholarship to the authors Gabriela Andrade Conrado Carvalho, Fernanda Valença Feitosa, Fernanda Oliveira Prado, Vanessa Alves Conceição and Rafaella de Oliveira Santos Silva.

We also thank the researchers of the Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS).

### Role of Funder/Sponsor

The funder/sponsor had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of data; manuscript preparation; and decision to submit the manuscript for publication.

### Recognition

We would like to thank Dr. Karen Rascati (University of Texas) for her teaching in pharmacoeconomics.

### REFERÊNCIAS

1. Lee H, Shin K. Nonlinear Effects of Population Aging on Economic Growth. *Japan World Econ*. 2019:100963. doi:10.1016/j.japwor.2019.100963
2. Organização Mundial da saúde. *Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde*.; 2015. <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>.
3. United Nations Department of Economic and Social Affairs PD (2020). *World*

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- Population Ageing 2020 Highlights: Living Arrangements of Older Persons (ST/ESA/SER.A/451).*; 2020. [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7\\_6](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6).
4. Affairs S. Aging: the next cardiovascular disease? *Eur Hear J.* 2017;38:1621-1623. doi:10.1093/eurheartj/ehx239
  5. Martinez LRC, Murad N. Hipertensão, diabetes e dislipidemia - mecanismos envolvidos. *Rev Bras Hipertens.* 2014;21(2):92-97. <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/rwgy4>.
  6. Coca A, Burnier M. Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(February):1-2. doi:10.3389/fcvm.2021.645580
  7. Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, et al. Updated geriatric cardiology guidelines of the Brazilian society of cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(5):649-705. doi:10.5935/abc.20190086
  8. Gatwood J, Bailey J. Improving medication adherence in hypercholesterolemia: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* November 2014:615. doi:10.2147/VHRM.S56056
  9. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U . S . in 2002. *Diabetes Care.* 2003;26(3):917-932.
  10. Balbinotto G, Nunes E. The Costs of Cardiovascular Disease in Brazil : a Brief Economic Comment. *Arq Bras Cardiol.* 2015:198-199.
  11. Sá A De, Siqueira E, Siqueira-filho AG De, Gerardin M, Land P. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. *Soc Bras Cardiol.* 2015. doi:10.5935/abc.20170068
  12. McPhail SM. Multimorbidity in chronic disease: Impact on health care resources and costs. *Risk Manag Healthc Policy.* 2016;9:143-156. doi:10.2147/RMHP.S97248
  13. Barros A, Cereda R, Rodrigues M, Ramos R. Impacto funcional da internação hospitalar de pacientes idosos Functional impact of hospitalization among elderly patients. 2004;38(5).
  14. Hammad TA, Neyarapally GA, Pinheiro SP, Iyasu S, Rochester G, Pan GD. Reporting of meta-analyses of randomized controlled trials with a focus on drug safety : An empirical assessment. *Clin Trials.* 2013:389-397.
  15. Vianna CM de M, Caetano R. Economic analyses as a tool in the process of health technology incorporation. *Cad Saúde Coletiva.* 2005;13(3):747-766.
  16. Alves-Conceição V, Tenório D, Santana VL De, Guimarães E. Evaluation of

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60
- pharmacotherapy complexity in residents of long-term care facilities : a cross-sectional descriptive study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;3-10. doi:10.1186/s40360-017-0164-3
17. Galvão M, Wildes W, Ribeiro C, Oliveira B. Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Perigosos. *Geriatr Gerontol Aging*. 2016;10. doi:10.5327/Z2447-211520161600054
18. Anderson C. *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care*. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-319-92576-9
19. Heplhr CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47:533-543.
20. Warden BA, Shapiro MD, Fazio S. The Role of the Clinical Pharmacist in a Preventive Cardiology Practice. *Ann Pharmacother*. 2019;53(12):1214-1219. doi:10.1177/1060028019864669
21. Machado-Alba JE, Torres-Rodriguez S, Vallejos-Narvaez A. Effectiveness the pharmaceutical care in diabetic patients. *Colomb Med*. 2011;42(1):72-80.
22. Haby HE, Alm RA, Corona AR, Hall AC. Population health model for pharmacist assessment and independent prescribing of statins in an ambulatory care setting. *J Am Pharm Assoc*. 2020;60(1):130-137. doi:10.1016/j.japh.2019.08.003
23. Caro JJ, Lee K. Pharmacoeconomic evaluation of a pharmacist-managed hypertension clinic. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4(6):418.
24. Scott DM, Dewey MW, Johnson TA, Kessler ML, Friesner DL. Preliminary evaluation of medication therapy management services in assisted living facilities in rural Minnesota. *Consult Pharm*. 2010;25(5):305-319. doi:10.4140/TCP.n.2010.305
25. Isetts BJ, Schondelmeyer SW, Artz MB, et al. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: The Minnesota experience. *J Am Pharm Assoc*. 2008;48(2):203-214. doi:10.1331/JAPhA.2008.07108
26. Anaya JP, Rivera JO, Lawson K, Garcia J, Luna J, Ortiz M. Evaluation of pharmacist-managed diabetes mellitus under a collaborative drug therapy agreement. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(19):1841-1845. doi:10.2146/ajhp070568
27. Hilleman DE, Faulkner MA, Monaghan MS. Cost of a pharmacist-directed intervention to increase treatment of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):1077-1083. doi:10.1592/phco.24.11.1077.36145
28. Houle SKD, Chuck AW, McAlister FA, Tsuyuki RT. Effect of a pharmacist-managed hypertension program on health system costs: An evaluation of the study of

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN). *Pharmacotherapy*. 2012;32(6):527-537. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01097.x
29. Upadhyay DK, Ibrahim MIM, Mishra P, Alurkar VM, Ansari M. Does pharmacist-supervised intervention through pharmaceutical care program influence direct healthcare cost burden of newly diagnosed diabetics in a tertiary care teaching hospital in Nepal: A non-clinical randomised controlled trial approach. *DARU, J Pharm Sci*. 2016;24(1). doi:10.1186/s40199-016-0145-x
30. Ko Y, Mmed DCMKYKT, Fcfp S, et al. Impact of pharmacist- - involved collaborative care on the clinical , humanistic and cost outcomes of high- - risk patients with type 2 diabetes ( IMPACT ): a randomized controlled trial. 2017;(January):1-8. doi:10.1111/jcpt.12536
31. Edwards KL, Hadley RL, Baby N, Yeary JC, Chastain LM, Brown CD. Utilizing Clinical Pharmacy Specialists to Address Access to Care Barriers in the Veteran Population for the Management of Diabetes. *J Pharm Pract*. 2017;30(4):412-418. doi:10.1177/0897190016663952
32. Hirsch JD, Bounthavong M, Arjmand A, et al. Estimated Cost-Effectiveness, Cost Benefit, and Risk Reduction Associated with an Endocrinologist-Pharmacist Diabetes Intense Medical Management “Tune-Up” Clinic. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(3):318-326. doi:10.18553/jmcp.2017.23.3.318
33. Tan SH, Kng KK, Lim SM, Chan A, Loh JKK, Lee JYC. Long-term Clinical and Cost Outcomes of a Pharmacist-managed Risk Factor Management Clinic in Singapore: An Observational Study. *Clin Ther*. 2017;39(12):2355-2365. doi:10.1016/j.clinthera.2017.10.009
34. Quinones ME, Pio MY, Chow DH, et al. Impact of clinical pharmacy services on outcomes and costs for indigent patients with diabetes. *Am J Manag Care*. 2016;22(4):e147-e152.
35. Taylor SJ, Milanova T, Hourihan F, Krass I, Coleman C, Armour CL. A cost-effectiveness analysis of a community pharmacist-initiated disease state management service for type 2 diabetes mellitus. *Int J Pharm Pract*. 2010;13(1):33-40. doi:10.1211/0022357055290
36. J.L. A, M.K. J, M. R. A prospective trial of a clinical pharmacy intervention in a primary care practice in a capitated payment system. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(9):831-843. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2008602203>.

- 1
- 2
- 3
- 4 37. Yu J, Shah BM, Ip EJ, Chan J. A markov model of the cost-effectiveness of pharmacist
- 5 care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: Evidence from kaiser
- 6 permanente northern california. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(2):102-114.
- 7 doi:10.18553/jmcp.2013.19.2.102
- 8
- 9
- 10 38. Twigg MJ, Wright D, Barton G, Kirkdale CL, Thornley T. The pharmacy care plan
- 11 service: Evaluation and estimate of cost-effectiveness. *Res Soc Adm Pharm.*
- 12 2019;15(1):84-92. doi:10.1016/j.sapharm.2018.03.062
- 13
- 14 39. Malone DC, Carter BL, Billups SJ, et al. An economic analysis of a randomized,
- 15 controlled, multicenter study of clinical pharmacist interventions for high-risk veterans:
- 16 The IMPROVE study. *Pharmacotherapy.* 2000;20(10 I):1149-1158.
- 17 doi:10.1592/phco.20.15.1149.34590
- 18
- 19 40. Chung JST, Lee KKC, Tomlinson B, Lee VWY. Clinical and economic impact of
- 20 clinical pharmacy service on hyperlipidemic management in Hong Kong. *J Cardiovasc*
- 21 *Pharmacol Ther.* 2011;16(1):43-52. doi:10.1177/1074248410380207
- 22
- 23 41. Gonçalves ACO, Cazarim MDS, Sanches C, et al. Cost-effectiveness analysis of a
- 24 pharmacotherapeutic empowerment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus.
- 25 *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1). doi:10.1136/bmjdr-2018-000647
- 26
- 27 42. Siaw MYL, Malone DC, Ko Y, Lee JYC. Cost-effectiveness of multidisciplinary
- 28 collaborative care versus usual care in the management of high-risk patients with
- 29 diabetes in Singapore: Short-term results from a randomized controlled trial. *J Clin*
- 30 *Pharm Ther.* 2018;43(6):775-783. doi:10.1111/jcpt.12700
- 31
- 32 43. Wu WC, Taveira TH, Jeffery S, et al. Costs and effectiveness of pharmacist-led group
- 33 medical visits for type-2 diabetes: A multi-center randomized controlled trial. *PLoS One.*
- 34 2018;13(4):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0195898
- 35
- 36 44. Chen JH, Ou HT, Lin TC, Lai ECC, Yang Kao YH. Pharmaceutical care of elderly
- 37 patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial.
- 38 *Int J Clin Pharm.* 2016;38(1):88-95. doi:10.1007/s11096-015-0210-4
- 39
- 40 45. Conselho Federal de Farmácia. *Serviços Farmacêuticos Diretamente Destinados Ao*
- 41 *Paciente, à Família e à Comunidade: Contextualização e Arcabouço Conceitual.*
- 42 Brasília; 2006.
- 43
- 44 46. Bootman JL, Townsend RJ, Mcghan WF. *Principles of Pharmacoeconomics.*; 1979.
- 45
- 46 47. Karen Rascati. *Essentials of Pharmacoeconomics: Health Economics and Outcomes*
- 47 *Research.* 3rd ed. (Wilkins. LW&, ed.); 2021.
- 48
- 49 48. Vieira FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos : tendência dos programas
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

1  
2  
3 Dear Editor,  
4  
5  
6

7 We are pleased to submit our manuscript entitled “Indicators related to pharmaco-economic  
8 outcomes in outpatients with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk seen by  
9 pharmacists: a scope review” to be published at the Value in Health. I confirm that the manuscript  
10 represents original work as well as it has not been submitted elsewhere.  
11  
12  
13

14 Our study is of great importance, because it is the first scope review. This study provides  
15 a comprehensive overview of existing cost indicators and outcome measures used to measure the  
16 financial burden related to chronic diseases that contribute to cardiovascular risk factors. Thus, it  
17 is expected that the framework presented in this article will contribute to guide the construction of  
18 future evidence-based policies. Besides, it is expected that those interventions improve the clinical,  
19 humanistic, and economic outcomes of the studied elderly group.  
20  
21  
22

23 Furthermore, it would be an honor for us to publish in this journal. All authors have  
24 contributed sufficiently to the project to be included as authors, and all those who are qualified to  
25 be authors are listed in the author by line. I inform that this paper has been professionally proofread  
26 to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. To the best of our  
27 knowledge, no conflict of interest, financial or other, exists. Also, all authors are aware of the  
28 submission and followed all ethical requirements.  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

37 Kind regards,

38 Dr. Divaldo Pereira Lyra Junior, PhD.

39 Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Federal University of Sergipe,  
40 Address: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão,  
41 CEP: 49100-000, Brazil.

42 E-mail: lyra\_jr@hotmail.com; lepfs.ufs@gmail.com

43 Phone/Fax: +5579991925577  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60