



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

**EFEITO DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS NA ADESÃO AO  
TRATAMENTO DE DEPRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE**

**LUÍSIA FEICHAS ALVES**

Orientadora: Profa. Dra. TATIANE DA SILVA DAL PIZZOL

Porto Alegre, outubro de 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

**EFEITO DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS NA ADESÃO AO  
TRATAMENTO DE DEPRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE**

LUÍSIA FEICHAS ALVES

**Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Brasil

2019

### CIP - Catalogação na Publicação

Alves, Luízia

Efeito de intervenções farmacêuticas na adesão ao tratamento de depressão: revisão sistemática e metanálise / Luízia Alves. -- 2019.

78 f.

Orientador: Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Depressão. 2. Adesão à medicação. 3. Intervenção farmacêutica. 4. Assistência farmacêutica. 5. Revisão sistemática. I. Dal Pizzol, Tatiane da Silva, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Dr<sup>a</sup> Lenise Peixoto Petter Francesconi, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Prof. Dr. Diogo Pilger, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patricia Klarmann Ziegelmann, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

*Drugs don't have doses,  
People have doses!*  
(Cipolle, 1986)

## AGRADECIMENTOS

São tantas as pessoas maravilhosas que me ajudaram a chegar a este momento a quem devo meu agradecimento!

A minha família que sempre me incentivou a seguir em frente e em especial a Rafael que me alimentou nos momentos mais críticos em que passava o dia na frente do computador.

A minhas queridas amigas que entenderam a minha ausência em muitos momentos e que continuam a me ensinar como o esforço recompensa.

À UFRGS por me proporcionar a oportunidade de crescimento não apenas acadêmico, mas também profissional.

Aos professores do PPG da Epidemiologia com os quais muito aprendi em especial ao Prof. Bruce e à Prof<sup>a</sup> Maria Inês por acreditarem em um potencial que eu não reconhecia ter.

A minha querida orientadora Prof<sup>a</sup> Tatiane que também acreditou neste potencial, não desistiu de mim, me incentivou, ensinou e corrigiu quantas vezes foram necessárias.

Aos colegas do PPG com quem aprendi, compartilhei dúvidas, trabalhos e anseios.

Às parceiras de revisão sistemática Andréia e Luciana que muito me ajudaram e são exemplos de persistência e determinação.

Aos colaboradores de metanálise Maicon e Verônica que me ajudaram a ver uma luz no fim do túnel que não era um trem.

Aos meus “co-orientadores” que ajudaram a diminuir o fardo e manter minha sanidade mental Dra. Telma, Dr. Rodrigo e Prof. Jonnas.

Aos queridos colegas da BC que me apoiaram, incentivaram, puxaram orelha e seguraram as pontas enquanto minha dedicação estava dividida. Em especial às mestras e amigas Denise e Zuleika!

A todos os pesquisadores que publicaram antes de mim! Os citados e os apenas consultados foram muito importantes para o meu desenvolvimento acadêmico deixando a certeza de que a lacuna é cada vez maior.

## SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS .....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	10
1 APRESENTAÇÃO .....	13
2 INTRODUÇÃO.....	14
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS.....	16
3.2 TRATAMENTO .....	19
3.3 ADESÃO AO TRATAMENTO .....	20
3.4 ATENÇÃO FARMACÊUTICA .....	23
3.5 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	27
3.5.1 VIÉS DE RELATO .....	29
3.5.2 LITERATURA CINZENTA .....	30
4 OBJETIVOS .....	31
4.1 JUSTIFICATIVA .....	31
4.2 OBJETIVO GERAL .....	31
4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33
6 ARTIGO.....	39
7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	62
ANEXO A – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	64
ANEXO B – ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	69

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	Associação Americana de Psiquiatria
AMB	Associação Médica Brasileira
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
RC	Razão de chances
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
OMS	Organização Mundial da Saúde
RS	Revisão sistemática
TCC	Terapia cognitivo comportamental
TD	Transtornos depressivos
TDM	Transtorno Depressivo Maior
YLD	<i>years lived with disability</i> (Anos vividos com incapacidade)



## RESUMO

**Introdução:** A depressão é uma condição crônica de saúde pública associada a morte prematura e é a terceira causa de anos vividos com incapacidade. Embora os medicamentos antidepressivos apresentem eficácia comprovada, a não adesão é um fator que limita a sua efetividade. Há estudos que mostram um efeito positivo de intervenções do profissional farmacêutico na adesão ao tratamento de doenças crônicas.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar se intervenções farmacêuticas podem contribuir na adesão ao tratamento com antidepressivos e melhora nos sintomas depressivos, através de uma revisão sistemática.

**Métodos:** O protocolo da revisão foi registrado no The International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42019104713. Foi realizada uma revisão sistemática, com ampla busca nas bases de dados Medline, Embase, CINAHL, *Web of Science*, Lilacs, Scielo, Cochrane e PsycInfo. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados que medissem o efeito da intervenção do farmacêutico na adesão ao tratamento farmacológico de pacientes adultos ambulatoriais com diagnóstico de depressão, independentemente do método para estimar a adesão. Não foi feita restrição de idioma ou de tempo. Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes, com revisão de terceiro para as discrepâncias. A extração de dados foi feita utilizando planilha eletrônica. Foi realizada avaliação de risco de viés dos estudos individuais por meio da ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos randomizados. O modelo de efeitos randômicos foi utilizado para cálculo das medidas sumário do desfecho adesão, apresentadas como diferenças médias padronizadas (SDM) e risco relativo (RR), com intervalos de confiança de 95%. A

heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Q de Cochran. Para fazer as análises estatísticas dos dados utilizou-se o programa R Studio.

**Resultados:** Dos 4034 registros recuperados, foram selecionados 68 para leitura do texto completo. Nesta etapa foram excluídos mais 61 estudos, restando sete para análise. O número de pacientes randomizados nos estudos individuais variou de 63 a 278 (total=1.093), entre os quais dois estudos possuíam menos de 100 participantes. Três estudos eram estadunidenses, dois europeus e dois asiáticos. Os estudos foram heterogêneos nos métodos de estimar adesão e de avaliar a sintomatologia da depressão. As intervenções foram principalmente de aconselhamento individual, com sessões variando de 10 a 25 minutos, uma foi baseada no método de decisão compartilhada e uma possuía contatos de acompanhamento e discussão entre os profissionais de saúde (farmacêuticos e psiquiatras). Os períodos mais utilizados para acompanhamento da adesão foram de três e seis meses. Pela avaliação de risco de viés, quatro dos estudos possuíam alto risco de viés e apenas um possuía risco de viés baixo. Os métodos de aferição da adesão foram variados e indiretos, incluindo autorrelato e registros da farmácia. Os resultados apontaram para uma associação positiva entre adesão e intervenção farmacêutica, com significância estatística nos três primeiros meses de seguimento (RR: 1,31; 95%IC: 1,08-1,58; I<sup>2</sup>:62%;p=0,03). Nos seis meses de seguimento também apresentou associação positiva, mas sem significância estatística (RR:1,26; 95%IC: 0,96-1,65;I<sup>2</sup>:71%;p=0,02). Não foi possível analisar relação entre intervenções farmacêuticas e melhora dos sintomas devido à alta heterogeneidade das escalas utilizadas para medir os sintomas depressivos.

**Conclusões:** Os resultados fornecem evidências estatisticamente significativas de benefícios das intervenções do farmacêutico em pacientes ambulatoriais apenas

para os três primeiros meses. Devido a importância que diferentes estratégias para melhorar a adesão assumem em condições de saúde como a depressão, mais estudos são necessários para melhorar a qualidade e força das evidências e ampliar para outros desfechos, como melhora dos sintomas depressivos.

**Palavras-chaves:** Depressão. Adesão à medicação. Intervenção farmacêutica.

Relações Profissional-Paciente. Revisão sistemática

## ABSTRACT

**Introduction:** Depression is a chronic public health condition associated with premature death and is the third cause of years lived with disability. Although antidepressant drugs are proven to be effective, nonadherence is a factor that limits their effectiveness. There are studies showing a positive effect of pharmacist interventions on adherence to chronic disease treatment.

**Objective:** The aim of this study is to evaluate whether pharmacists' interventions can contribute to improve adherence to antidepressant treatment and depressive symptoms.

**Methods:** The review protocol was registered in The International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO) number CRD42019104713. A systematic review was performed, with extensive search of Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, Lilacs, Scielo, Cochrane and PsycInfo databases. We selected randomized controlled trials that measured the effect of pharmacist intervention on adherence to pharmacological treatment of outpatients diagnosed with depression, regardless of the method for estimating adherence. No language or time restriction has been made. The studies were selected by two independent reviewers, with a third review for discrepancies. Data extraction was done using spreadsheet. Risk assessment of individual study bias was performed using the Cochrane tool for randomized controlled trials. The random effects model was used to calculate the summary measures of the adherence outcome, presented as standardized mean difference (SDM) and relative risk (RR), with 95% confidence intervals. Heterogeneity was assessed using the Cochran's Q test. To perform the statistical data analysis we used the program R Studio.

**Results:** Of the 4034 retrieved records, 68 were selected to read the full text. At this stage, 61 more studies were excluded, leaving seven for analysis. The number of randomized patients in individual studies ranged from 63 to 278 (total = 1,093), of which two studies had less than 100 participants. Three studies were American, two European and two Asian. Studies were heterogeneous in the methods of estimating adherence and assessing the symptoms of depression. Interventions were mainly individual counseling, with sessions ranging from 10 to 25 minutes, one was based on the shared decision method and one had follow-up and discussion contacts between health professionals (pharmacists and psychiatrists). The most commonly used follow-up periods were three and six months. From the risk of bias assessment, four of the studies had a high risk of bias and only one had a low risk of bias. Adherence measurement methods were varied and indirect, including self-report and pharmacy records. The results pointed to a positive association between adherence and pharmaceutical intervention, with statistical significance in the first three months of follow-up (RR: 1.31; 95% CI: 1.08-1.58; I<sup>2</sup>: 62%; p = 0.03). In the six months of follow-up, it was also positively associated, but without statistical significance (RR: 1.26; 95% CI: 0.96-1.65; I<sup>2</sup>: 71%; p = 0.02). It was not possible to analyze the relationship between pharmaceutical interventions and symptom improvement due to the high heterogeneity of the scales used to measure depressive symptoms.

**Conclusions:** The results provide statistically significant evidence of benefits from pharmacist interventions in outpatients only for the first three months. Due to different strategies importance adherence improvement in health conditions such as depression, further studies are needed to improve the quality and strength of evidence and broaden to other outcomes, such as improvement of depressive symptoms.

**Keywords:** Depression. Medication adherence. Pharmacist intervention.  
Professional-Patient relations. Systematic review.

## 1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “**efeito de intervenções farmacêuticas na adesão ao tratamento de depressão**: revisão sistemática e metanálise”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 30 de outubro de 2019. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

## 2 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão, uma doença crônica associada ao sofrimento do indivíduo, com prejuízo na produtividade e que pode levar ao suicídio (World Health Organization, 2018). Atualmente o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a quinta principal causa de anos vividos com incapacidade (YLD – *years lived with disability*) (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017) e custou mais de 200 bilhões de dólares em 2010 somente nos Estados Unidos (Greenberg, Fournier, Sisitsky, Pike, and Kessler, 2015).

A depressão está associada à piora nos desfechos de outras comorbidades como diabetes (Papellbaum et al., 2011) e doenças cardiovasculares (Dhar and Barton, 2016), principalmente devido a maior chance de pacientes com sintomas de depressão não aderirem ao tratamento dessas comorbidades (Wing, Phelan, and Tate, 2002; World Health Organization, 2003).

A baixa adesão ao tratamento é um dos problemas cruciais no que diz respeito às doenças crônicas, incluindo os transtornos depressivos (TD). Pacientes com TD em tratamento farmacológico são expressivamente mais propensos a não tomarem os medicamentos conforme prescrito, esquecer ou pular doses (Akerblad, Bengtsson, von Knorring, and Ekselius, 2006). A adesão ao tratamento é um forte preditor para melhora na depressão (Akerblad, Bengtsson, von Knorring, and Ekselius, 2006; Stein, Cantrell, Sokol, Eaddy, and Shah, 2006; Ho, Chong, Chaiyakunapruk, Tangiisuran, and Jacob, 2016). Resultados de um ensaio clínico randomizado (ECR) indicaram que, para pacientes iniciando tratamento com antidepressivos, a resposta é significativamente mais alta entre os pacientes aderentes quando comparado aos não aderentes (Akerblad, Bengtsson, von Knorring, and Ekselius, 2006).

Abordagens multidisciplinares como intervenções do farmacêutico no atendimento ao paciente podem ser importantes para melhorar a taxa de adesão ao tratamento farmacológico. Desde a década de 1990, o profissional farmacêutico busca ir além da produção e dispensação de medicamentos, ao fornecer serviços de atenção farmacêutica e assumir o compromisso e as responsabilidades ante os resultados da farmacoterapia do paciente. No tratamento com antidepressivos em nível ambulatorial, o profissional farmacêutico pode exercer um papel importante no



monitoramento da adesão e na identificação de causas da não adesão, destacando-se as reações adversas (Couto, Werlang, Torriani, and Cava, 2013).

Nesse contexto, revisões sistemáticas têm avaliado o efeito da intervenção farmacêutica na adesão ao uso de antidepressivos por pacientes com TDM (Rubio-Valera et al., 2011; Al-Jumah and Qureshi, 2012; Readdean, Heuer, and Scott Parrott, 2018). Ainda que todas tenham indicado que esta intervenção tenha efeito positivo na adesão, percebeu-se diferenças significativas na metodologia destas revisões, seja na escolha das bases para as buscas (nenhuma incluiu EMBASE e apenas uma incluiu PsycINFO), a heterogeneidade na definição dos estudos incluídos (uma incluiu ensaios clínicos não randomizados) e o uso de diferentes ferramentas na análise da qualidade dos estudos (escala Jadad e ferramenta Cochrane).

Rubio-Valera et al. (2011) conduziram uma revisão sistemática (RS) de ECRs que apresentava razão de chances (RC) como medida de efeito para comparar os estudos indicando benefícios da intervenção do farmacêutico na melhora da adesão (RC:1,64;IC95%:1,24-2,17;p=0.001).

Al-Jumah e Qureshi (2012) também conduziram uma RS de ECRs, mas com restrição por período (estudos publicados entre 2000-2010) e por idioma de publicação (apenas em inglês). Nesta revisão foi incluído estudo com pacientes internados (Canales, Dorson, and Crismon, 2001) e os resultados dos estudos foram apresentados de forma qualitativa, com indicação de melhora na adesão após intervenções de aconselhamento e monitoramento realizadas pelo farmacêutico.

Readdean, Heuer e Scott Parrott (2018), em RS de ECRs e ensaios clínicos não randomizados, apresentaram os dados em análise por tempo de seguimento: <5 meses (RC:2,1;CI95%:1,6-2,9;p=0,27;I<sup>2</sup>:19,4) e 5-6 meses (RC:2,5;IC95%:1,6-3,9;p>0,001;I<sup>2</sup>:81,4). Na estratégia de busca desta revisão não foi incluída uma base específica da área da saúde mental (PsycINFO ou EMBASE).

Esta dissertação tem a proposta de conduzir uma RS com busca mais ampla, incluindo apenas ECRs e utilizando a ferramenta Cochrane para avaliar a qualidade dos estudos incluídos.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

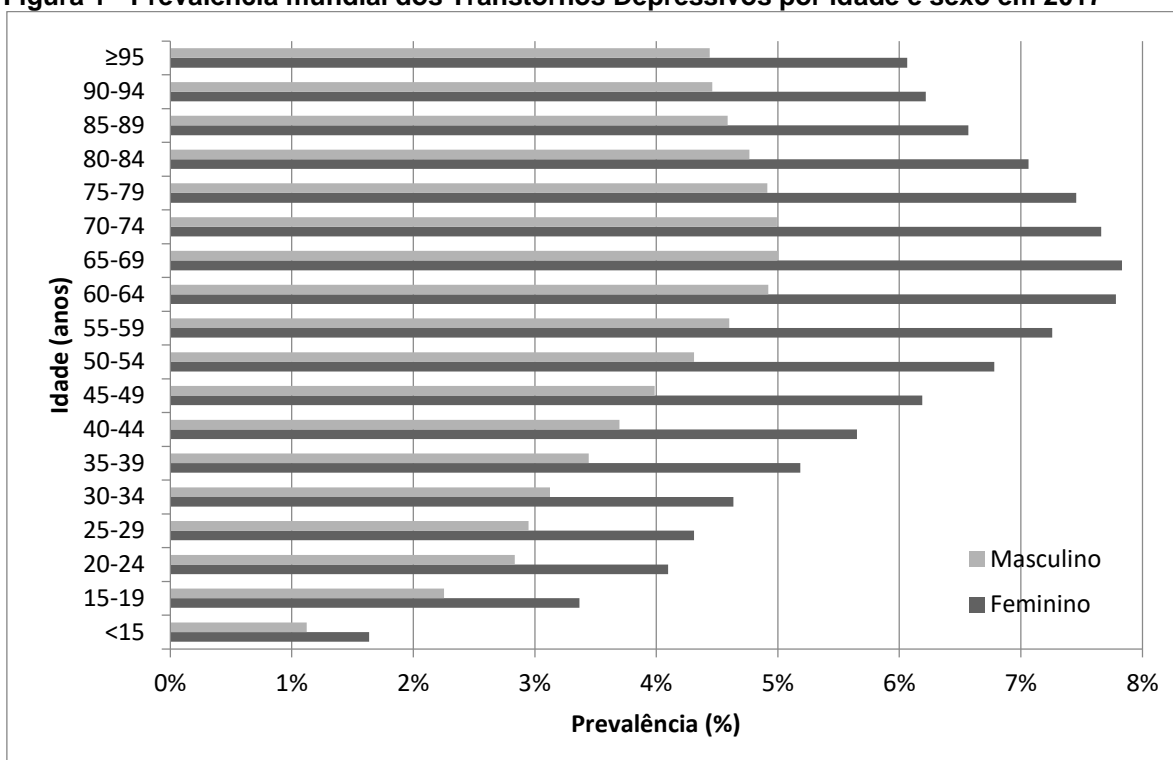
#### 3.1 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são globalmente responsáveis por grande parte da mortalidade (73,4%) e YLD (79,5%) na população. As DCNT incluem diversas condições como doenças cardiovasculares, diabetes, neoplasias, doenças respiratórias crônicas e transtornos mentais.

No subgrupo dos transtornos mentais, destacam-se os TD, cuja prevalência dos YLD em todo o mundo os colocam no terceiro lugar, precedido por dores lombares e por transtornos de cefaleia e seguido pelo diabetes, importante condição devido ao seu rápido crescimento e impacto na população mundial (International Diabetes Federation, 2019). Ainda que prevalência e crescimento anual entre 2010 e 2017 dos TD (3,6% e 0,4%) sejam inferiores aos do diabetes (6,5% e 1,3%) (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017).

A prevalência dos TD é maior entre mulheres (4,4%) do que entre os homens (2,8%) e maior também na população idosa (6,5% entre 65 e 69 anos) se comparado a população mais jovem (Figura 1). E no Brasil a prevalência dos TD é maior nos estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina (4,2%) (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017).

**Figura 1 - Prevalência mundial dos Transtornos Depressivos por idade e sexo em 2017**



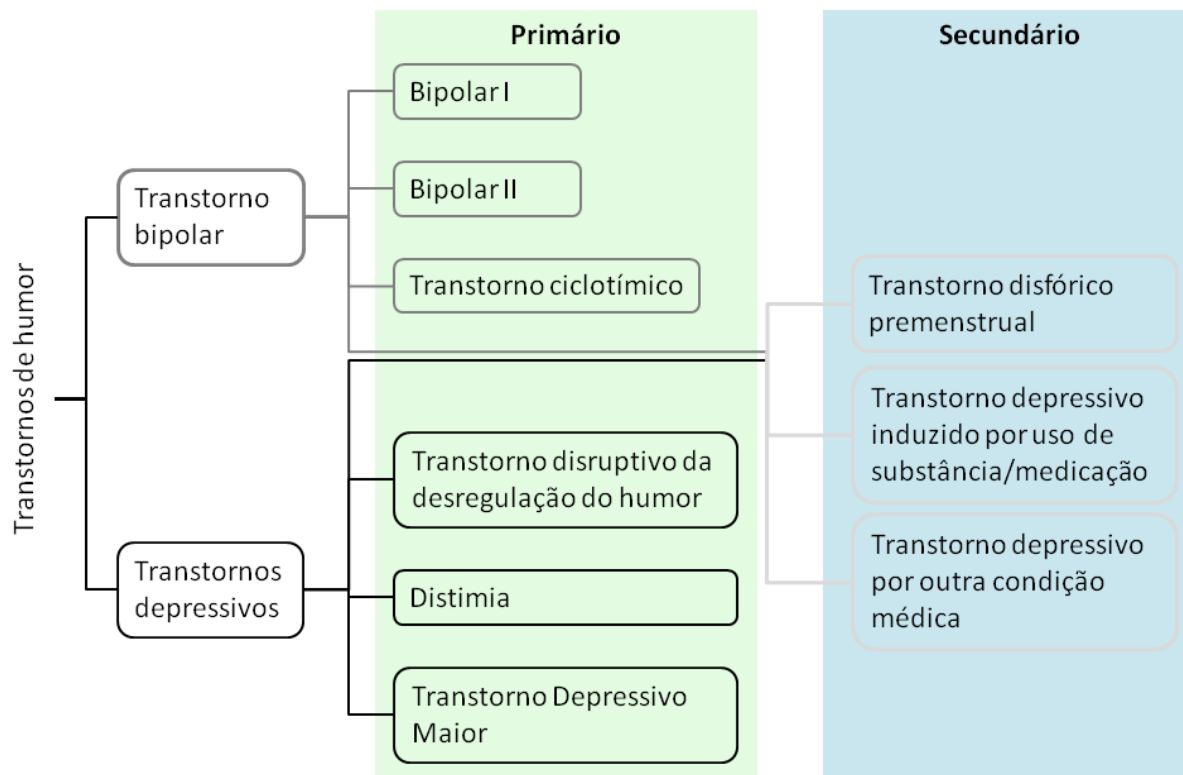
Fonte: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017.

A depressão, um tipo de TD, é um transtorno de humor originalmente rotulado como “melancolia” e teve sua primeira descrição clínica feita por Hipócrates no século IV a.C. Atualmente pode ser definida por “[...] alteração específica no humor (tristeza, solidão, apatia); autoconceito negativo associado a autorrecriminações e autoacusações; desejos regressivos e autopunitivos; alterações vegetativas (anorexia, insônia) e no nível de atividade [...]” (Beck, Alford, and Bueno, 2011, 17). Causa sofrimento ao indivíduo, prejuízo na produtividade e na atuação em meios escolares, profissionais e familiares, além de aumentar o risco de mortalidade (Cuijpers and Smit, 2002) e de suicídio. Globalmente, o suicídio é a segunda principal causa de morte entre indivíduos de 15 a 29 anos (World Health Organization, 2018) e no Brasil, em que a violência ocupa o primeiro lugar, a terceira (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017).

A Associação Americana de Psiquiatria (AAP) subdivide os TD em: Transtorno disruptivo da desregulação do humor, TDM, Transtorno depressivo persistente (Distímia), Transtorno disfórico pré-Menstrual, Transtorno depressivo induzido por uso de substância/medicação, Transtorno depressivo por outra condição médica, Outro transtorno depressivo específico, Transtorno depressivo não especificado (American Psychiatric Association, 2013). De acordo com Malhi et al.

(2015) os transtornos de humor podem ser divididos de duas formas: bipolar e TD ou primários e secundários (Figura 2).

**Figura 2 – Classificação dos transtornos de humor**



Fonte: Adaptado de Malhi et al. (2015).

O diagnóstico de TDM, além de complexo, é predominantemente clínico e subjetivo, baseado na persistência por, ao menos duas semanas de interesse ou prazer diminuído acompanhado de cinco sintomas que podem variar (ex: sentimentos de desvalia ou culpa excessiva; dificuldade de concentração; ideação ou comportamento suicida; alterações no sono, apetite e nível de atividade; fadiga; retardo psicomotor; perda de interesse; sentimentos de desesperança e desamparo) (Beck, Alford, and Bueno, 2011; Kapczinski, Quevedo, and Izquierdo, 2011; American Psychiatric Association, 2013; National Institute of Mental Health, 2016; Sadock, Sadock, and Ruiz, 2017).

Esses sintomas podem ser confundidos ou minimizados, seja pelo paciente ou pelo profissional de saúde (Beck, Alford, and Bueno, 2011; Quevedo, Nardi, and Silva, 2019). De acordo com a OMS (World Health Organization, 2018), menos da metade das pessoas com este diagnóstico recebem os tratamentos comprovadamente efetivos para TD. Entre as razões, destaca-se a falta de recursos ou de profissionais capacitados e o estigma social associado às doenças mentais,

além da falta de biomarcadores que possam confirmar os TD (Kapczinski, Quevedo, and Izquierdo, 2011; American Psychiatric Association, 2013; National Institute of Mental Health, 2016; Sadock, Sadock, and Ruiz, 2017; Hacimusalar and Eşel, 2018).

### 3.2 TRATAMENTO

O tratamento do episódio depressivo pode ser dividido em três fases: aguda, de continuação e de manutenção (Quadro 1).

**Quadro 1 - Fases do tratamento de episódio depressivo**

<b>Fase</b>	<b>Tempo</b>	<b>Objetivo</b>
Aguda	6 a 12 semanas	Diminuir os sintomas depressivos e, idealmente, a remissão
Continuação	4 a 9 meses	Preservar a remissão e evitar recaída
Manutenção	<u>Primeiro episódio</u> : 6 a 9 meses <u>Quadros recorrentes</u> : 3 anos <u>Três ou mais episódios ao longo da vida</u> : 5 a 10 anos ou Indefinidamente	Evitar a recaída e a recorrência

Fonte: Adaptado de Fleck et al. (2009, p.S11) e Quevedo, Nardi, and Silva (2019, p. 66).

Para definir o curso de tratamento a ser adotado, o médico precisa avaliar diversos parâmetros, como a intensidade do TD, história de tratamentos anteriores, preferências do paciente, presença de comorbidades, efeitos adversos do medicamento, história familiar de resposta, experiência do clínico com o fármaco, além do custo e disponibilidade do medicamento.

A OMS recomenda que antidepressivos não sejam a primeira opção em casos de TD leve (World Health Organization, 2018) e a Associação Americana de Psicologia recomenda que, em adultos, o tratamento inicial seja a combinação de fármacos com terapia cognitivo comportamental (TCC) em grupo e psicoterapia individual (American Psychological Association, 2019). A Associação Médica Brasileira (AMB) indica a efetividade de antidepressivos no tratamento agudo das depressões moderadas e graves (Fleck et al., 2003, 2009).

Apesar de haver inúmeras opções não farmacológicas para o tratamento da depressão (reiki, acupuntura, exercício, yoga, musicoterapia, etc.) há poucos estudos que avaliam sua eficácia, comparando-as com medicamentos antidepressivos (Gartlehner et al., 2017).

Existem diferentes classes de medicamentos disponíveis para tratamento dos TD (Quadro 2). Para determinar a escolha, o terapeuta precisa conversar com o paciente sobre as características, inclusive os efeitos colaterais de cada medicamento.

**Quadro 2 – Fármacos para tratamento de depressão**

<b>Classe</b>	<b>Nome genérico</b>	<b>Dose diária habitual (mg)</b>	<b>Via</b>	<b>Intervalo</b>
<b>Inibidores da recaptação noradrenalina</b>	Desipramina	75-300	Oral	8h
	Protriptilina	20-60	Oral	6h a 8h
	Nortriptilina	40-200	Oral	8h
	Maprotilina	100-225	Oral	24h
<b>Inibidores seletivos da recaptação de serotonina</b>	Citalopram	20-60	Oral	24h
	Escitalopram	10-20	Oral	24h
	Fluoxetina	10-40	Oral	24h
	Fluvoxamina	100-300	Oral	24h
	Paroxetina	20-50	Oral	24h
	Sertralina	50-150	Oral	24h
<b>Inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina</b>	Amitriptilina	75-300	Oral	12h
	Doxepina	75-300	Oral	8h
	Imipramina	75-300	Oral	8h a 24h
	Trimipramina	75-300	Oral	24h
	Venlafaxina	150-375	Oral	8h ou 12h
	Duloxetina	30-60	Oral	12h
<b>Agentes ativos pré e pós-sinápticos</b>	Nefazodona	300-600	Oral	12h
	Mirtazapina	15-30	Oral	24h
<b>Inibidor da recaptação de dopamina</b>	Bupropiona	200-400	Oral	8h
<b>Agentes de ação mista</b>	Amoxapina	100-600	Oral	8h a 12h
	Clomipramina	75-300	Oral	24h
	Trazodona	150-600	Oral	8h

Fonte: Adaptado de Sadock, Sadock, and Ruiz (2017, p. 375) e Schatzberg and DeBattista (2017, p. 479).

### 3.3 ADESÃO AO TRATAMENTO

O desfecho desejado de um profissional da saúde ao propor uma linha de tratamento é a melhora dos sintomas ou a remissão de uma condição. A adesão ao tratamento é fundamental para este sucesso e a adesão engloba comportamentos relacionados à saúde que incluem tomar medicamentos conforme a prescrição, seguir recomendações como dieta, a prática de atividades físicas e comparecer às consultas agendadas (World Health Organization, 2003), além de ser um tema atual na saúde (Sweileh et al., 2019).

Adesão ao tratamento medicamentoso é o ato de tomar o medicamento como prescrito, no que se refere ao tempo, dosagem e frequência (Cramer et al., 2008) e é

um problema multifatorial de saúde pública com reflexos nos desfechos e nos custos (Iuga and McGuire, 2014), determinado por fatores relacionados ao sistema de saúde, ao paciente, à terapia, à doença, além de fatores socioeconômicos (Couto, Werlang, Torriani, and Cava, 2013).

Em revisão sistemática (RS) sobre o impacto clínico e econômico da não adesão ao tratamento antidepressivo, os autores concluíram haver forte relação entre adesão ao tratamento e melhora clínica (Ho, Chong, Chaiyakunapruk, Tangiisuran, and Jacob, 2016). Não há uma definição clara sobre a partir de que momento uma taxa de adesão pode ser considerada para determinar se é adesão ou não adesão; além disso, esta definição pode variar de acordo com o tipo de medicamento ou condição de saúde em tratamento. Contudo, a maioria dos estudos define a não adesão como tomar menos de 80% das doses recomendadas (McCaffrey III, 2013; Fuchs and Wannmacher, 2017; Kleinsinger, 2018), mas com diferença maior para a terapia antirretroviral para a qual, em geral, busca-se taxas de 90% a 100% (Sin and DiMatteo, 2014).

Na prática clínica, estima-se que a taxa de não adesão gire em torno de 50%, o que aumenta os riscos para a saúde, eventos adversos e mortalidade (Nieuwlaat et al., 2014). Um estudo realizado com dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) estimou que a prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil foi de 30,8%, e duas vezes maior em pacientes com três ou mais doenças crônicas quando comparado a indivíduos com apenas uma (Tavares et al., 2016).

Os métodos para medir adesão são classificados como diretos ou indiretos e podem ser dicotômicas ou contínuos. Os métodos de menor custo também estão sujeitos a um número maior de vieses. Um resumo dos métodos disponíveis atualmente é apresentado no Quadro 3.

**Quadro 3 – Formas de medir adesão ao tratamento farmacológico**

	<b>Método</b>	<b>Descrição</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Indireto</b>	Autorrelato	O paciente informa diretamente sobre como utiliza os medicamentos	Baixo custo Facilidade de execução possibilitam acesso à informações adicionais quanto ao uso dos medicamentos Específico no diagnóstico de não adesão	Superestimação Baixa sensibilidade
	Relato do prescritor	O médico relata o que acredita ser o uso dos medicamentos feito por seu paciente	Facilidade de execução	Superestimação Baixa sensibilidade
	Contagem de comprimidos	Contar quantidade de medicamentos em posse do paciente após a última aquisição	Simplicidade e baixo custo	Superestimação Ausência de comprimidos não assegura que os mesmos tenham sido administrados
	Monitoramento eletrônico da administração	Dispensadores eletrônicos de medicamento que informam quando este foi aberto	É o método indireto mais fidedigno. Tem grande aceitabilidade por parte dos pacientes. Permite a verificação dos horários de administração dos medicamentos e da “adesão ao jaleco branco”	O ato de abrir o recipiente não garante a tomada dos medicamentos
	Medida de refil	Frequência da retirada de medicamentos na farmácia	Possibilita a detecção de não adesão por falta de acesso aos medicamentos	Pode ser realizada apenas com algumas formas farmacêuticas. Não identifica horários de administração. Não considera outras formas de aquisição dos medicamentos (subestimação). A simples aquisição não garante a real utilização do medicamento Complexidade de aplicação do método (múltiplas formas e tratamento dos dados)
<b>Direto</b>	Níveis plasmáticos	Identificação de fármaco, metabólito ou marcador	Melhor medida para se verificar o uso do medicamento, proporcionando curva	A concentração do fármaco pode ser alterada por diferenças individuais em absorção, distribuição,



		biológico em fluidos corpóreos	dose-resposta	metabolização e excreção. É dispendiosa e invasiva, podendo levar a baixa aceitabilidade. Nem todos os fármacos são passíveis de serem dosados
	Observação direta	Observar a ingestão do medicamento feita pelo paciente	Simplicidade	Passível de ser realizada apenas em doses únicas, administração intermitente ou em pacientes hospitalizados. O paciente pode deixar o medicamento na cavidade bucal e após descartar

Fonte: Adaptado de Soares, Farias, Leite, Campese, and Manzini (2016, p.197) e Fuchs and Wannmacher (2017, p.55)

Os métodos indiretos são variados e os mais frequentes na literatura. Usualmente calculam a proporção da medicação utilizada a partir de dados coletados das farmácias, sistemas de saúde ou por questionário aplicado diretamente ao paciente (Nieuwlaat et al., 2014).

Diversos fatores relacionados à doença, ao tratamento, ao paciente, à família ou aos aspectos sociais influenciam na adesão (Couto, Werlang, Torriani, and Cava, 2013). Para melhorá-la, há indicação de uma abordagem multidisciplinar, que inclua diferentes profissionais da saúde, além de tornar o paciente mais participativo nas decisões sobre seu próprio tratamento. Dentre os profissionais da saúde, destaca-se o farmacêutico, que tem uma posição privilegiada ao ter possibilidade de contato frequente e direto com o paciente que busca o medicamento na farmácia comunitária (Correr and Otuki, 2013).

### 3.4 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Originalmente, o farmacêutico, além de produzir e dispensar medicamentos, também fornecia conselhos e prescrições aos clientes da botica. Contudo, com o advento das indústrias farmacêuticas e a responsabilidade de prescrição de medicamentos centrada no médico, o farmacêutico perdeu um pouco da sua atuação proativa. A partir da década de 1960, este profissional buscou atualização e se viu novamente como um membro integrante da equipe de saúde (Hepler and Strand, 1990).

Hepler e Strand (1990, 539) definem atenção farmacêutica como a provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados

concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (cura da doença, eliminação ou redução dos sintomas, eliminando ou retardando o curso natural da doença, prevenção de doenças ou sintomas). Neste modelo de prática profissional, o farmacêutico coopera com o paciente e outros profissionais delineando, implementando e monitorando um plano terapêutico, identificando, evitando ou resolvendo problemas relacionados à farmacoterapia. Com isto, o farmacêutico assume funções variadas, fornecendo serviços de atenção farmacêutica e ajudando a garantir o melhor tratamento para os pacientes (Wiedenmayer, Summers, Mackie, Gous, and Everard, 2006).

Atualmente, os farmacêuticos também desempenham um papel fundamental na transição do cuidado, como de uma unidade hospitalar crítica para uma não crítica, e na alta hospitalar, por meio da reconciliação medicamentosa e de intervenções educativas com vistas a melhorar a adesão medicamentosa e reduzir reinternações hospitalares (Phatak et al., 2016). Nas farmácias comunitárias, sua posição é estratégica para serviços ambulatoriais, ao aplicar conhecimentos específicos sobre os medicamentos e favorecer intervenções na educação dos pacientes sobre o uso correto dos medicamentos. Nesse contexto, estratégias para monitorar e melhorar a adesão são objetivos fundamentais de planos de cuidado farmacêutico, particularmente voltados a pacientes com doenças crônicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doenças respiratórias (González-Martin, Joo, and Sánchez, 2003).

Intervenções farmacêuticas com objetivo de melhorar a adesão do paciente ao tratamento podem ser conduzidas por vários meios: pessoalmente, por telefone ou por mensagens e geralmente são complementadas por materiais educacionais, como folhetos educativos ou vídeos educacionais (McNicol, 2017; Readdean, Heuer, and Scott Parrott, 2018; Schuster et al., 2019).

No caso de doenças crônicas, onde o objetivo do tratamento é manter a doença sob controle, evitar complicações ou recidivas, a educação sobre o uso dos medicamentos é uma estratégia essencial. Farmacêuticos atuando em farmácias e unidades básicas de saúde podem contribuir para o manejo da doença fornecendo informações adequadas sobre os medicamentos utilizados, posologia, duração do tratamento, riscos e benefícios associados. Além disso, podem acolher e esclarecer potenciais preocupações do paciente sobre efeitos adversos, dependência, interações medicamentosas, bem como contribuindo para uma melhor compreensão

da doença em si (Wiedenmayer, Summers, Mackie, Gous, and Everard, 2006; Blouin and Adams, 2017).

Diversos estudos, incluindo revisões sistemáticas, evidenciam efeitos positivos das intervenções de farmacêuticos na melhora da adesão e em desfechos clínicos associados a doenças crônicas como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, câncer e insuficiência cardíaca (Santschi, Chiolero, Paradis, Colosimo, and Burnand, 2012; Santschi et al., 2014; Tsuyuki et al., 2015; Conn and Ruppap, 2017; Abdulsalim et al., 2018; de Barra et al., 2018; Kini and Ho, 2018).

Estas intervenções são das mais variadas e podem ser desde a orientação ao paciente até a simplificação do tratamento. No quadro abaixo são apresentadas algumas das intervenções para aumentar a adesão ao tratamento classificadas em quatro tipos.

**Quadro 4 – Classificação das intervenções para aumentar adesão a tratamento**

Tipo	Definição	Exemplos
<b>Educacional</b>	<p>Fornecer informações sobre o medicamento, a doença ou importância da adesão, principalmente para o paciente, mas também pode ser para seus familiares</p> <p>Devem ser claras, inteligíveis e simples e podem ser verbais ou escritas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensino face a face ou em grupo</li> <li>• Uso de materiais educativos escritos ou audiovisuais, postagem de materiais e instruções por telefone</li> <li>• Educação em grupo, com leitura, discussão e testes de conhecimento</li> <li>• Efeitos adversos potenciais e seus sintomas e sinais</li> <li>• Possíveis interações medicamentosas</li> <li>• Intervenção do profissional junto aos familiares para que compreendam a situação do paciente, lembrem-no de tomar o medicamento, reforcem a necessidade de seguir tratamento, monitorem resultados terapêuticos e ajudem no comparecimento às consultas</li> </ul>

<b>Comportamental</b>	<p>Objetiva modificar atitudes, crenças e preconceitos do paciente sobre sua doença ou medicamento.</p> <p>Podem ser verbais, orais, em grupo, por telefone, etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenvolvimento de habilidades e prática de atividades, modelagem comportamental e estabelecimento de acordos</li> <li>• Entrevista motivacional</li> <li>• Visitas mensais domiciliares</li> <li>• Adaptação da administração do medicamento às atividades diárias</li> <li>• Simplificação do regime terapêutico</li> <li>• Suporte familiar: aconselhamento por meio de visitas domiciliares</li> </ul>
<b>Técnica</b>	<p>Fornece instrumentos ou sistemas para facilitar ingestão do medicamento ou facilitar o processo de tomar o medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calendário de administração de medicamento</li> <li>• Lembretes para aderir à terapêutica proposta e às consultas</li> <li>• Possibilitar ao paciente monitorar sua condição em domicílio</li> <li>• Dispensadores especiais, planilhas usadas como lembretes, autorregistro</li> <li>• Acompanhamento por telefone</li> </ul>
<b>Recompensa</b>	<p>Incentiva, recompensa ou penaliza para facilitar a adesão ao medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconhecimento e elogio pelos esforços realizados</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Fuchs and Wannmacher (2017, p.57) e Torres-Robles et al. (2018)

A combinação de intervenções também é indicada em casos de doenças crônicas que interferem inclusive na adesão ao tratamento de outras comorbidades, sejam elas agudas ou crônicas (Vega et al., 2017; Shoal et al., 2019) e, principalmente, em distúrbios mentais (Torres-Robles et al., 2018). O aperfeiçoamento da comunicação e ações preventivas dos profissionais de saúde que visem a adesão também são estratégias importantes (Fuchs and Wannmacher, 2017).

Estas intervenções não são exclusivas dos farmacêuticos; contudo, há evidências de que as intervenções feitas por farmacêuticos na atenção primária podem ter influência na melhora da adesão ao tratamento também em saúde mental (Bungay et al., 2004). Nesse contexto, alguns autores tem investigado as evidências sobre a eficácia das intervenções farmacêuticas na adesão ao tratamento antidepressivo.

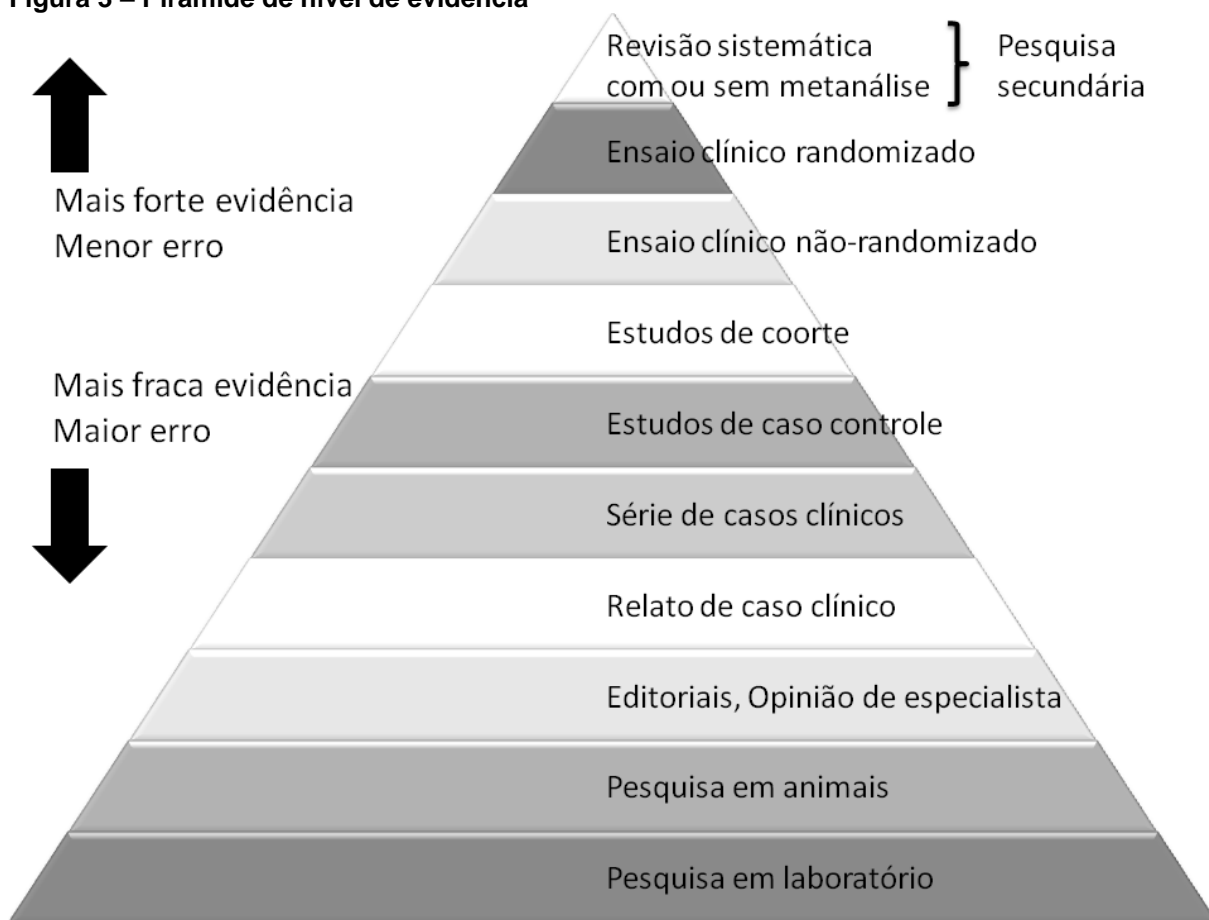
### 3.5 REVISÃO SISTEMÁTICA

Profissionais da saúde devem buscar a melhor evidência disponível para resolver questões de sua prática clínica visando o atendimento qualificado. Pela impossibilidade de ler e compreender todas as publicações sobre determinado assunto, estes profissionais podem utilizar recursos que sintetizam as informações existentes na literatura, facilitando a tomada de decisão (Higgins and Green, 2008).

Um destes recursos é a RS, cujo objetivo é apresentar uma análise imparcial e reproduzível sobre determinada questão a partir de uma busca exaustiva da literatura, a qual tem sido amplamente utilizado na área da saúde. Contudo, assim como há necessidade de analisar a qualidade metodológica dos estudos primários, também há discussões sobre a qualidade das revisões sistemáticas, principalmente nas áreas em que esta não é uma prática consolidada (Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes, and Richardson, 1996).

Na pirâmide de nível de evidência a RS está no topo (Figura 3), apesar das ressalvas existentes sobre esta construção, é possível perceber a importância dela na comunidade científica.

Figura 3 – Pirâmide de nível de evidência



Fonte: Adaptado de Esteitie (2015).

Contudo, não basta ser uma revisão sistemática, é preciso atenção às questões metodológicas e manter a qualidade, observando recomendações e *checklists* como *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)

Dentre os indicadores da qualidade metodológica de um estudo estão os vieses e, no caso de revisões sistemáticas, evidenciam-se não apenas os provenientes dos estudos primários, mas também os oriundos da própria revisão. E, como todo viés, seus efeitos não podem ser anulados, mas minimizados.

O mais conhecido dos vieses de revisões sistemáticas é o viés de publicação, mas este é apenas um dos tipos de viés de relato (*reporting bias*). Estes vieses ocorrem quando a disseminação da pesquisa é influenciada pela natureza e direção dos resultados (Higgins and Green, 2008), podendo alterar o resultado final de uma revisão.

### 3.5.1 Viés de relato

Esse viés é caracterizado pela não inclusão das evidências disponíveis e geralmente se dá quando o processo de busca não é abrangente (viés de local de publicação) ou quando os investigadores não publicam os resultados de todos os desfechos originalmente planejados (viés de publicação). A presença destes vieses pode levar à distorção da medida de associação, geralmente na direção da superestimação da associação. Isto ocorre devido à maior visibilidade e probabilidade de publicação de estudos cujos resultados sejam positivos, ou seja, que apresentam associação entre exposição e desfecho (viés de citação). Os principais tipos de vieses relacionados às revisões sistemáticas estão resumidos no quadro abaixo e todos podem introduzir viés de relato na revisão sistemática (Brasil. Ministério da Saúde, 2014, 49–50).

**Quadro 5 – Principais vieses de relato (*reporting bias*)**

<b>Tipo de viés</b>	<b>Definição</b>
Viés de publicação	Publicação ou não dos resultados da pesquisa
Viés de tempo para publicação	Rápida ou demorada publicação dos resultados da pesquisa
Viés de múltipla publicação	Resultados da pesquisa publicados em várias fontes que podem ser computados mais de uma vez na metanálise
Viés do local de publicação	A publicação dos resultados em revistas de fácil acesso ou níveis de indexação em base de dados padrão
Viés de citação	A citação ou não citação dos resultados da pesquisa com tendência a menor citação de estudos com resultados negativos.
Viés de idioma	A publicação dos resultados da pesquisa em uma língua específica, dependendo da natureza e direção dos resultados ou exclusão de estudos publicados em outro idioma, no processo de seleção dos artigos.
Viés de publicação seletiva de desfecho	O relato de resultados para alguns desfechos e não de outros.

Fonte: Adaptado de Brasil. Ministério da Saúde (2014).

### 3.5.2 Literatura Cinzenta

De acordo com Meadows (1999), a comunicação é imprescindível para a ciência e a forma que ela se dá depende do meio, da natureza das informações e do público-alvo. Na área da saúde os periódicos científicos tem maior destaque; no entanto, apenas uma pequena parte das pesquisas produzidas são publicadas em fontes de fácil identificação (Higgins and Green, 2008).

Outras fontes que devem ser utilizadas para recuperação da informação são as denominadas como “literatura cinzenta”, publicações de caráter não comercial e de difícil visibilidade e acesso, incluindo resumos apresentados em eventos, teses não publicadas, relatórios de pesquisa, dentre outros.

A literatura cinzenta tem se modificado através dos tempos, principalmente com a disseminação e desenvolvimento da internet (Funaro and Noronha, 2006) que trouxe discussões sobre o acesso aberto (Costa and Leite, 2016) e mais repositórios digitais foram criados como o BioRxiv (Curry, 2015) que revoluciona os *preprints* nas ciências biológicas, mas já era atendida pelo arXiv desde 1991 nas áreas de física, química e informática. Existe também o Open Access Infrastructure for Research in Europe (OpenAIRE) um meta repositório de dados abertos com mais de 50 instituições não apenas da União Européia, mas também de outros países, inclusive do Brasil (OpenAIRE, 2019).



## 4 OBJETIVOS

### 4.1 JUSTIFICATIVA

A depressão é um importante problema de saúde pública em todo o mundo (World Health Organization, 2018) e a falta de adesão de pacientes está associada com esta condição. A possibilidade de remissão quando o paciente segue os tratamentos conforme a orientação é maior (Akerblad, Bengtsson, von Knorring, and Ekselius, 2006), justificando a avaliação de estratégias para melhorar a adesão ao tratamento.

O farmacêutico, devido a sua posição privilegiada no sistema de saúde, ao ter contato direto e frequente com pacientes ambulatoriais, pode contribuir para melhorar a adesão ao tratamento. As revisões sistemáticas que avaliaram o efeito da intervenção do farmacêutico na adesão ao medicamento em pacientes com depressão (Rubio-Valera et al., 2011; Al-Jumah and Qureshi, 2012; Readdean, Heuer, and Scott Parrott, 2018) foram realizadas com metodologias distintas. A mais atual (Readdean, Heuer, and Scott Parrott, 2018) não incluiu busca em três bases consideradas fundamentais nesta área: uma especializada da área da psicologia e psiquiatria (PsycINFO), uma multidisciplinar de grande impacto na ciência (*Web of Science*) e uma específica da área da saúde com abrangência maior que o MedLine do PubMed (EMBASE). Outra limitação da revisão de Readdean, Heuer e Scott Parrott (2018) foi a inclusão de apenas estudos publicados em inglês.

Acredita-se que, ao incluir na busca as bases acima citadas, explorar a literatura cinzenta, ampliar o idioma, além de limitar a seleção para ECR e pacientes que iniciaram tratamento de antidepressivo, a análise apresentada trará mais segurança ao profissional.

### 4.2 OBJETIVO GERAL

Revisar o efeito da intervenção do farmacêutico na adesão ao tratamento de depressão e melhora nos sintomas depressivos em adultos.

### 4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) resumir resultados de ensaios clínicos randomizados sobre a intervenção do farmacêutico na adesão ao tratamento e melhora nos sintomas depressivos
- b) analisar a qualidade metodológica dos estudos utilizando a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulsalim S, Unnikrishnan MK, Manu MK, Alrasheedy AA, Godman B, Morisky DE. Structured pharmacist-led intervention programme to improve medication adherence in COPD patients: A randomized controlled study. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2018 Oct 1;14(10):909–14.
- Akerblad A-C, Bengtsson F, von Knorring L, Ekselius L. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006 Mar;21(2):117–24.
- Al-Jumah KA, Qureshi NA. Impact of pharmacist interventions on patients' adherence to antidepressants and patient-reported outcomes: a systematic review. *Patient Prefer. Adherence.* 2012;6(2):87–100.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 5th ed. London: APA; 2013.
- American Psychological Association. *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohort* [Internet]. APA; 2019 [cited 2019 Sep 6]. Available from: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>
- de Barra M, Scott CL, Scott NW, Johnston M, de Bruin M, Nkansah N, et al. Pharmacist services for non-hospitalised patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 04;9:CD013102.
- Beck AT, Alford BA, Bueno D. *Depressão: causas e tratamento.* 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
- Blouin RA, Adams ML. The Role of the Pharmacist in Health Care Expanding and Evolving. *N. C. Med. J.* 2017 May 1;78(3):165–7.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico* [Internet]. Brasília: MS; 2014 [cited 2017 Nov 2]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes\\_metodologias\\_estudos\\_observacionais.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf)
- Bungay KM, Adler DA, Rogers WH, McCoy C, Kaszuba M, Supran S, et al. Description of a clinical pharmacist intervention administered to primary care patients with depression. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2004 Jun;26(3):210–8.
- Canales PL, Dorson PG, Crismon ML. Outcomes assessment of clinical pharmacy services in a psychiatric inpatient setting. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2001;58(14):1309–16.
- Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev. Med.* 2017 Jun;99:269–76.

- Correr CJ, Otuki MF, editors. A prática farmacêutica na farmácia comunitária [Internet]. Porto Alegre: Artmed; 2013 [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788565852838>
- Costa MP da, Leite FCL. Open access in the world and Latin America: A review since the Budapest Open Access Initiative. *Transinformação*. 2016 Apr;28(1):33–46.
- Couto DHN, Werlang MC, Torriani MS, Cava PKP. Adesão ao tratamento. In: Santos L dos, Torriani MS, Barros E, editors. *Medicam. Na Prática Farmácia Clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 176–83.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health*. Lawrenceville; 2008 Jan 1;11(1):44–7.
- Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J. Affect. Disord*. 2002 Dec;72(3):227–36.
- Curry S. Peer review, preprints and the speed of science. *The Guardian* [Internet]. 2015 Sep 7 [cited 2017 Nov 4]; Available from: <http://www.theguardian.com/science/occams-corner/2015/sep/07/peer-review-preprints-speed-science-journals>
- Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front. Psychiatry* [Internet]. 2016 Mar 21 [cited 2019 Sep 8];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800172/>
- Esteitie R. *Fundamentos de pesquisa clínica*. Porto Alegre: AMGH; 2015.
- Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral)^ipt. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 Maio;31(supl.1):S7–17.
- Fleck MP de A, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral)^ipt. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003 Jun;25(2):114–22.
- Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia clínica e terapêutica* [Internet]. 5th ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan; 2017 [cited 2019 Sep 11]. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527731324>
- Funaro VMB de O, Noronha DP. Literatura cinzenta: canais de distribuição e incidência nas bases de dados. *Comun. E Produção Científica Contexto Indicadores E Aval*. São Paulo: Angellara; 2006. p. 217–34.
- Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017 Jun 1;7(6):e014912.

- González-Martin G, Joo I, Sánchez I. Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma. *Patient Educ. Couns.* 2003 Jan;49(1):13–8.
- Greenberg PE, Fournier A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76(2):155–62.
- Hacimusalar Y, Eşel E. Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder. *Arch. Neuropsychiatry.* 2018 May 28;55(3):280–90.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1990 Mar;47(3):533–43.
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008.
- Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 2016 Mar 15;193:1–10.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare: IHME Viz Hub [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 24]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 9th ed. Brussels: IDF; 2019.
- Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2014 Feb 20;7:35–44.
- Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional [Internet]. 2011 [cited 2018 Aug 17]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10794572>
- Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA.* 2018 18;320(23):2461–73.
- Kleinsinger F. The Unmet Challenge of Medication Nonadherence. *Perm. J.* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2019 Sep 17];22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045499/>
- Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2015 Dec;49(12):1087–206.
- McCaffrey III DJ. *Padrões de utilização dos medicamentos. Compreendendo Farm.* Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 133–52.
- McNicol S. The potential of educational comics as a health information medium. *Health Inf. Libr. J.* 2017 Mar;34(1):20–31.

- Meadows AJ. A comunicação científica. Brasília: Briquet de Lemos; 1999.
- National Institute of Mental Health. Depression Basics. Bethesda: NIMH; 2016.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;2014(11):CD000011.
- OpenAIRE. Search Publications [Internet]. OpenAIRE - Explore. 2019 [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://explore.openaire.eu/search/find/publications>
- Papelbaum M, Moreira RO, Coutinho W, Kupfer R, Zagury L, Freitas S, et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2011 Oct 7;3:26.
- Phatak A, Prusi R, Ward B, Hansen LO, Williams MV, Vetter E, et al. Impact of pharmacist involvement in the transitional care of high-risk patients through medication reconciliation, medication education, and postdischarge call-backs (IPITCH Study). *J. Hosp. Med.* 2016 Jan;11(1):39–44.
- Quevedo JL de, Nardi AE, Silva AG da, editors. *Depressão: teoria e clínica*. 2. ed. Porto Alegre: ArtMed; 2019.
- Readdean KC, Heuer AJ, Scott Parrott J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2018 Apr;14(4):321–31.
- Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belio J, Fernandez A, Garcia-Campayo J, March Pujol M, et al. Effectiveness of Pharmacist Care in the Improvement of Adherence to Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Pharmacother.* 2011 Jan;45(1):39–48.
- Sackett DL, Rosenberg WC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71–2.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 11th ed. Porto Alegre: ArtMed; 2017.
- Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, Platt RW, Taffé P, Burnier M, et al. Improving Blood Pressure Control Through Pharmacist Interventions: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* [Internet]. 2014 Apr 25 [cited 2019 Sep 26];3(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4187511/>
- Santschi V, Chiolero A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist Interventions to Improve Cardiovascular Disease Risk Factors in Diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2706–17.
- Schatzberg AF, DeBattista C. *Manual de psicofarmacologia clínica*. 8th ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.

- Schuster R, Kalthoff I, Walther A, Köhldorfer L, Partinger E, Berger T, et al. Effects, Adherence, and Therapists' Perceptions of Web- and Mobile-Supported Group Therapy for Depression: Mixed-Methods Study. *J. Med. Internet Res.* [Internet]. 2019 May 6 [cited 2019 Sep 7];21(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533044/>
- Shoval G, Balicer RD, Feldman B, Hoshen M, Eger G, Weizman A, et al. Adherence to antidepressant medications is associated with reduced premature mortality in patients with cancer: A nationwide cohort study. *Depress. Anxiety* [Internet]. 2019 Jul 22 [cited 2019 Sep 6]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/da.22938>
- Sin NL, DiMatteo MR. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: A meta-analysis. *Ann. Behav. Med.* 2014;47(3):259–69.
- Soares L, Farias MR, Leite SN, Campese M, Manzini F, editors. *Atuação clínica do farmacêutico*. Florianópolis, SC: Editora UFSC; 2016.
- Stein MB, Cantrell CR, Sokol MC, Eaddy MT, Shah MB. Antidepressant Adherence and Medical Resource Use Among Managed Care Patients With Anxiety Disorders. *Psychiatr. Serv.* 2006;57(5):8.
- Sweileh WM, Al-Jabi SW, Zyoud SH, Shraim NY, Anayah FMA, Sawalha AF, et al. Bibliometric analysis of global publications in medication adherence (1900–2017). *Int. J. Pharm. Pract.* 2019 Apr 1;27(2):112–20.
- Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 7];50(suppl 2). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102016000300307&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300307&lng=en&tlng=en)
- Torres-Robles A, Wiecek E, Tonin FS, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Comparison of Interventions to Improve Long-Term Medication Adherence Across Different Clinical Conditions: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* [Internet]. 2018 Dec 24 [cited 2019 Oct 9];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.01454/full>
- Tsuyuki RT, Houle SKD, Charrois TL, Kolber MR, Rosenthal MM, Lewanczuk R, et al. Randomized Trial of the Effect of Pharmacist Prescribing on Improving Blood Pressure in the Community: The Alberta Clinical Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION). *Circulation.* 2015 Jul 14;132(2):93–100.
- Vega C, Becker RV, Mucha L, Lorenz BH, Eaddy MT, Ogonnaya AO. Impact of adherence to antidepressants on healthcare outcomes and costs among patients with type 2 diabetes and comorbid major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017 Oct 3;33(10):1879–89.
- Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. *Developing pharmacy practice: a focus on patient care*. Geneva: WHO; 2006.

Wing RR, Phelan S, Tate D. The role of adherence in mediating the relationship between depression and health outcomes. *J. Psychosom. Res.* 2002 Oct 1;53(4):877–81.

World Health Organization, editor. *Adherence to long-term therapies: evidence for action.* Geneva: World Health Organization; 2003.

World Health Organization. Depression [Internet]. Media Cent. 2018 [cited 2019 Jul 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>



## **6 ARTIGO**

### **ADHERENCE EFFECT OF PHARMACISTS' INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Efeito da intervenção do farmacêutico na adesão ao tratamento de depressão:  
revisão sistemática e metanálise

Luísia Feichas Alves, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

**A ser submetido ao Jornal Brasileiro de Psiquiatria**

## 7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da prevalência de TDM e sua influência em outras doenças incapacitantes colocam a eficácia dos tratamentos em evidência, reforçando a necessidade de buscar maior adesão dos pacientes. Para isto há diversas intervenções que podem ser desenvolvidas por diversos profissionais da saúde, entre os quais destaca-se o farmacêutico, devido a sua posição privilegiada e sua competência sobre medicamentos.

Em consonância com as três RS anteriores, este estudo sugere que intervenções feitas pelo farmacêutico podem aumentar a adesão do paciente ao medicamento:

- em 31% durante três meses de acompanhamento, com significância estatística (RR: 1,31; 95%IC: 1,08-1,58; p=0,03);
- em 26% durante seis meses de acompanhamento, mas sem significância estatística (RR:1,26; 95%IC: 0,96-1,65; p=0,02).

Mesmo com a heterogeneidade dos estudos originais nos métodos para medir a adesão e os sintomas de depressão, todos os estudos utilizaram dois tipos de intervenção associados: educacionais e comportamentais, corroborando com a indicação da literatura sobre os tipos com maior efeito nesta população.

Ainda que esta RS não tenha encontrado estudos novos, reforça os resultados já encontrados pelas RS anteriores ao utilizar uma busca mais abrangente, sistemática e transparente, garantindo que estes são os estudos existentes. Para aumentar a validade interna desta RS foram selecionados apenas estudos em que os pacientes estivessem iniciando tratamento com antidepressivo.

Sobre os vieses de relato, não foi possível aferir o viés de publicação devido a pequena quantidade de estudos. Em relação ao viés de múltipla publicação buscou-se evitar ao considerar apenas um dos artigos sobre o mesmo estudo e, para o viés de local de publicação, que tem relação direta com a literatura cinzenta, tentou-se minimizar ao fazer uma busca no OpenAIRE, mas devido ao seu sistema de recuperação ainda não se equiparar a outras bases de dados bibliográficas, não foi incluída como uma das bases bibliográficas da revisão sistemática.

Devido à baixa acurácia e precisão dos métodos de medir adesão disponíveis, a combinação de dois ou mais métodos indiretos seria o mais indicado, tais como autorrelato e contagem de comprimidos ou até monitoramento eletrônico da

administração, dependendo do orçamento disponível para a pesquisa. Com um tempo de acompanhamento maior seria possível verificar, não apenas a adesão e a melhora dos sintomas na fase aguda, mas também nas fases de continuação e manutenção.

Estudos adicionais que apliquem intervenções para melhorar adesão combinadas e utilizem métodos de medir adesão e sintomas de depressão mais acurados e precisos são necessários para melhorar a qualidade e força das evidências e ampliar a análise para outros desfechos, como a melhora dos sintomas depressivos.

## **ANEXO A – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Effect of pharmacists' interventions on adherence to depression treatment on depressive symptoms and other clinical outcomes: systematic review and meta-analysis protocol  
*Luisia Feichas Alves, Andreia Turmina Fontanella, Luciana Mello de Oliveira, Tatiane da Silva Dal Pizzol*

### Citation

Luisia Feichas Alves, Andreia Turmina Fontanella, Luciana Mello de Oliveira, Tatiane da Silva Dal Pizzol. Effect of pharmacists' interventions on adherence to depression treatment on depressive symptoms and other clinical outcomes: systematic review and meta-analysis protocol.

PROSPERO 2019 CRD42019104713 Available from:

[https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42019104713](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019104713)

### Review question

What is the effect of pharmacists' interventions on adherence to treatment to depression treatment on depressive symptoms and other clinical outcomes?

### Searches

Academic Search Premier, PubMed (MEDLINE), EMBASE, PsycINFO, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, CINAHL, and Web of Science (Science and Social Science Citation Index) will be searched. Search strategy will include only terms related to or describing the intervention. Search strategy for PubMed (MEDLINE) is available in the published protocol. Search terms will be adapted for use with other bibliographic databases in combination with database-specific filters for controlled trials, where available. There will be no language restrictions. Studies published until the date the searches are run will be sought. The search will be re-run just before the final analyses and further studies retrieved for inclusion.

### Types of study to be included

Randomized clinical trials that included patients receiving pharmacological treatment for depression in outpatient settings

### Condition or domain being studied

Depression or depressive symptoms: with a prevalence of 3, 59% (uncertainty interval: 3, 34%-3, 89%) in world population, according with GBD compare, is a chronic condition that causes suffering to individuals, impairs productivity and performance in academic, professional and familial environments, can lead to suicide, and is the second leading cause of years of life lived with disability and death among individuals aged 15-29.

Adherence to medication: act of taking medication as prescribed with regard to time, dosage and frequency. Nonadherence to medication can be defined as taking less than 80% of the recommended doses or also taking more than recommended. It is also a public health problem with consequences and cost implications. Nonadherence to medication use is the main reason for lower therapeutic success, besides reducing the quality of life of the patient, causing adverse events, including death, and wasting health resources. In patients with symptoms of depression, it is estimated that the chance of a patient not adhering to treatment is even greater.

Pharmaceutical intervention: monitoring of treatment plan adherence, facilitating access to other treatments and other supportive or educational endeavors.

### Participants/population

Patients aged 17 years or over with depression diagnostic or with depressive symptoms validated by a clinical interview or a standardized questionnaire who would start or continue antidepressant treatment.

### Intervention(s), exposure(s)

Any kind of interventions that would include education, counseling or others, performed by pharmacists to

patients to increase adherence to depression treatment and improvement on depression and depression symptoms

### Comparator(s)/control

Usual treatment of the pharmacist or no pharmacist intervention

### Context

### Main outcome(s)

Adherence: this includes continuous and categorical pill count and dispense refills, self-reported adherence, electronically monitored adherence, questionnaires, dispensation data, etc.

### Additional outcome(s)

Severity of depression, quality of life, satisfaction or others reported in primary studies (as defined by the study).

### Data extraction (selection and coding)

Titles and/or abstracts of studies retrieved using the search strategy and those from additional sources will be screened independently by two review authors to identify studies that potentially meet the inclusion criteria outlined above. The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two review team members. Any disagreement between them over the eligibility of particular studies will be resolved by a third reviewer. A standardised, pre-piloted form will be used to extract data from the included studies for assessment of study quality and evidence synthesis. Extracted information will include: study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; details of the intervention and control conditions; study methodology; recruitment and study completion rates; outcomes and times of measurement; indicators of acceptability to users; suggested mechanisms of intervention action; information for assessment of the risk of bias. Two review authors will extract data independently, discrepancies will be identified and resolved through discussion (with a third author where necessary). Missing data will be requested from study authors.

### Risk of bias (quality) assessment

All included studies will be assessed for quality and risk of bias using the Cochrane Risk of Bias Tool with the following criteria: random sequence generation (selection bias); allocation concealment (selection bias); blinding (performance bias and detection bias) considering blinding of outcome assessment; incomplete outcome data (attrition bias); selective reporting (reporting bias); other biases. Discrepancies will be resolved by a third reviewer. If two or more of the criteria are considered as having a high risk of bias, the study as a whole will have this classification. All domains of the Cochrane Risk of Bias Tool are categorized into low, high or undefined risk of bias.

### Strategy for data synthesis

If studies are sufficiently homogeneous in terms of design and comparator, we will conduct meta-analyses using a random effects model. In cases of missing data, we will attempt to contact the original study authors for data retrieving. Main outcome measures are dichotomous and will be determined by using risk ratio (RR) with 95% confidence interval (CI). Statistical heterogeneity will be tested using the  $\chi^2$  test (significance level: 0.5) and  $I^2$  statistic. If heterogeneity is substantial, meta-analysis will not be performed; instead, a narrative, qualitative summary will be done. Each outcome will be combined and calculated using the statistical software R (R package for Statistical Computing).

### Analysis of subgroups or subsets

If data are available, subgroup analyses will be performed for type of intervention, study design, Main Adherence Measure, and according with the Risk of Bias.

### Contact details for further information

Luisia Feichas Alves  
luisia@ufrgs.br

### Organisational affiliation of the review

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
<http://www.ufrgs.br/>

### Review team members and their organisational affiliations

Luisia Feichas Alves. Federal University of Rio Grande do Sul  
 Andreia Turmina Fontanella. Federal University of Rio Grande do Sul  
 Luciana Mello de Oliveira. Federal University of Rio Grande do Sul  
 Tatiane da Silva Dal Pizzol. Federal University of Rio Grande do Sul

### Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Systematic review

### Anticipated or actual start date

21 July 2018

### Anticipated completion date

30 April 2019

### Funding sources/sponsors

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

### Conflicts of interest

### Language

(there is not an English language summary)

### Country

Brazil

### Stage of review

Review Ongoing

### Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

### Subject index terms

Depression; Depressive Disorder; Humans; Medication Adherence; Pharmacists

### Date of registration in PROSPERO

31 January 2019

### Date of publication of this version

31 January 2019

### Details of any existing review of the same topic by the same authors

### Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

31 January 2019

---

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.



## ANEXO B – ESTRATÉGIA DE BUSCA

### Pubmed - 446

1. "pharmaceutical services"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical services"[All Fields] OR pharmacist\* [tw] OR pharmacists [tw] OR pharmacist\* [mh] OR pharmacists [mh] OR care, pharmaceutical[MeSH Terms] OR community pharmaceutic service[MeSH Terms] OR "pharmaceutical care"[All Fields] OR pharmaceutical care [mh] OR pharmaceutical care [tw] OR pharmaceutical service [mh] OR pharmaceutical service [tw] OR pharmaceutical services [tw] OR pharmaceutical services [mh] OR medication therapy management [mh] OR medication therapy management [tw] OR clinical pharmacy [mh] OR clinical pharmacy [tw] OR pharmacist service [tw] OR pharmacy service [tw] OR pharmacy services [tw] OR community pharmacy services [mh] OR community pharmacy services [tw] OR community pharmacy [mh] OR community pharmacy [tw] OR pharmaceutical assistance [tw] OR pharmacotherapy follow up[tw]
2. counseling OR Intervention OR counselling OR coaching OR education OR counseling[MeSH Terms] OR early intervention[MeSH Terms] OR health education[MeSH Terms]
3. #1 AND #2
4. "depressive disorder"[MeSH Terms] OR "depressive"[Title/Abstract] OR "depressive disorder"[Title/Abstract] OR "depression"[Title/Abstract] OR "depression"[MeSH Terms] OR bipolar disorder[MeSH Terms] OR "bipolar disorder"[Title/Abstract] OR "bipolar disorders"[Title/Abstract] OR "bipolar affective psychoses" OR "bipolar affective psychosis" OR bipolar disorder[MeSH Terms] OR "bipolar affective disorder" OR "bipolar and related

- disorders" OR "bipolar illness" OR "bipolar psychosis" OR "manic depression"  
 OR "manic depressive" OR psychosis, manic depressive[MeSH Terms] OR  
 major depressive disorder[MeSH Terms] OR "mood disorders" OR "mood  
 disorder" OR disorder, mood[MeSH Terms] OR "major depressive disorder"  
 OR "depression symptoms"[All Fields]
5. "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR "antidepressive  
 agents"[Pharmacological Action] OR "antidepressive"[All Fields] OR  
 "antidepressive agents"[All Fields] OR "antidepressant"[All Fields]
6. #3 AND #4 AND #5

### **Embase - 900**

1. 'pharmacy'/exp OR 'apothecary' OR 'community pharmacy' OR 'community  
 pharmacy services' OR 'online pharmaceutical service' OR 'online  
 pharmaceutical services' OR 'pharmaceutical service' OR 'pharmaceutical  
 services' OR 'pharmaceutical services, online' OR 'pharmacist'/exp OR  
 'community pharmacist' OR 'pharmacist' OR 'pharmacist training' OR  
 'pharmacists' OR 'pharmacists` aides' OR 'medication therapy  
 management'/exp OR 'drug therapy management' OR 'medication  
 management' OR 'medication reconciliation' OR 'medication therapy  
 management'
2. 'counseling'/exp OR 'counseling' OR 'counselling' OR 'coaching'/exp OR  
 'education'/exp OR 'education' OR 'education service' OR 'education, distance'  
 OR 'education, nonprofessional' OR 'education, pharmacy' OR 'education,  
 pharmacy, continuing' OR 'education, pharmacy, graduate' OR 'health  
 education'/exp OR 'education, health' OR 'health education' OR 'health fairs'

3. #1 AND #2
4. 'depression'/exp OR 'central depression' OR 'clinical depression' OR 'depression' OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder' OR 'depressive episode' OR 'depressive illness' OR 'depressive personality disorder' OR 'depressive state' OR 'depressive symptom' OR 'depressive syndrome' OR 'mental depression' OR 'parental depression' OR 'bipolar depression'/exp OR 'bipolar depression' OR 'depression, bipolar' OR 'major depression'/exp OR 'depression, major' OR 'depression, unipolar' OR 'depressive disorder, major' OR 'major depression' OR 'major depressive disorder' OR 'major depressive episode' OR 'unipolar depression' OR 'unipolar disorder'
5. 'antidepressant agent'/exp OR 'anti depressant agent' OR 'antidepressant' OR 'antidepressant agent' OR 'antidepressant drug' OR 'antidepressants' OR 'antidepressants, miscellaneous' OR 'antidepression drug' OR 'antidepressive agent' OR 'antidepressive agents' OR 'antidepressive agents, second generation' OR 'antidepressive agents, second-generation' OR 'antidepressive drug' OR 'neurothymoleptic agent' OR 'psychoenergizer' OR 'thymoleptic' OR 'thymoleptic agent' OR 'thymoleptic drug' OR 'thymolytic agent'
6. #3 AND #4 AND #5

### **Lilacs - 911**

1. pharmacist OR farmacêutica OR farmacêutico OR apothecary OR "medication therapy management" OR "drug therapy management" OR "Condução do Tratamento Medicamentoso" OR "Administração da Terapia Farmacológica" OR "Administração de Terapia Medicamentosa" OR "Administração do Tratamento Farmacológico" OR "Administração do Tratamento