

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JOYCE ARAÚJO DINIZ

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS
COM META-ANÁLISES SOBRE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS:
ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA FERRAMENTA AMSTAR-2

CURITIBA

2025

JOYCE ARAÚJO DINIZ

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS
COM META-ANÁLISES SOBRE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS:
ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA FERRAMENTA AMSTAR-2

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre pelo Programa de
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica.
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal
do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Inajara Rotta

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernandez-
Llimos

CURITIBA

2025

Diniz, Joyce Araújo

Avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas com meta-análises sobre serviços farmacêuticos clínicos [recurso eletrônico]: análise de sensibilidade da ferramenta AMSTAR-2 / Joyce Araújo Diniz – Curitiba, 2025.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2025.

Orientador: Profa. Dra. Inajara Rotta

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos

1. Farmacologia clínica. 2. Farmacêuticos. 3. Trabalho. 4. Pesquisa. 5. Revisões sistemáticas como assunto. I. Rotta, Inajara. II. Fernandez-Llimos, Fernando. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA - 42001013102P6

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JOYCE ARAÚJO DINIZ**, intitulada: **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISES SOBRE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA FERRAMENTA AMSTAR-2**, sob orientação da Profa. Dra. INAJARA ROTTA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 10 de Março de 2025.

Assinatura Eletrônica

11/03/2025 09:02:33.0

INAJARA ROTTA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

12/03/2025 18:38:55.0

ANTONIO EDUARDO MATOSO MENDES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -UFPR)

Assinatura Eletrônica

11/03/2025 10:52:29.0

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

"É justo que muito custe o que muito vale!"

Santa Teresa D'ávila

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela bondade e misericórdia a cada dia, em minha vida, e permissão de contemplar saúde e ânimo para desenvolver as atribuições pertinentes ao desenvolvimento dessa pesquisa, em meio a tantos desafios enfrentados nesta jornada. Deus é minha fortaleza e a fé nele é o combustível que me impulsiona a seguir sempre adiante na certeza que está me guiando para cumprir meus propósitos.

À minha mãe, Francineuma (Neuma), meu amor maior, que fez parte dessa jornada e participou de toda a trajetória da minha vida, me apoiando e celebrando em cada desafio que escolhi percorrer para chegar até aqui. Mulher que também me deu a base de caráter e formação pessoal, mostrando, por meio do testemunho de sua vida, que o amor, a verdade, cumplicidade e a honestidade, somados à fé, são capazes de nos levar a alçar voos altos e conseguir, através deles, as nossas realizações. Minha gratidão maior por sua vida e por seu amor por mim. Eu amo você!

Aos meus avós, Maria e Francisco (Chicola), que sempre me apoiaram e me deram suporte em todos os momentos, além do amor, honestidade e lealdade que sempre tiveram comigo. Tenho uma gratidão que jamais conseguirei expressar e/ou retribuir. Grata a Deus por suas vidas. Eu amo vocês!

À minha orientadora, professora Doutora Inajara Rotta, por acreditar, confiar e apoiar o meu trabalho. Obrigada pela paciência e suporte durante o percorrer do Mestrado. Orgulho tenho em poder ser orientada por uma pesquisadora renomada, pela qual tenho grande admiração. Agradeço por suas contribuições para minha formação profissional, desde a Pós-Graduação em Farmácia Clínica, em que a conheci, e que por destino de Deus, fui colocada novamente em seu caminho.

A todos os professores envolvidos no processo, em especial ao meu coorientador, professor Doutor Fernando Llimos, pesquisador renomado e de grande referência na área farmacêutica, agradeço pelas contribuições para que essa pesquisa fosse realizada com êxito.

Aos meus amigos que caminharam comigo nesse percurso desafiador.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade em avaliar e contribuir para a melhoria deste trabalho.

À Universidade Federal do Paraná, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), por abrir portas para o ensino e apoio ao desenvolvimento dessa pesquisa.

RESUMO

As revisões sistemáticas (RS) são fundamentais para a tomada de decisões clínicas por sintetizarem evidências de forma clara e robusta. No entanto, quando conduzidas com falhas metodológicas podem resultar em conclusões enviesadas, tornando essencial a avaliação rigorosa de sua qualidade. Estudos anteriores indicam que revisões sistemáticas com meta-análises (RSMA) na área da farmácia prática frequentemente apresentam deficiências metodológicas, o que pode levar a evidências conflitantes e tendenciosas. Considerando o exposto, este estudo teve como objetivo avaliar a qualidade metodológica das RSMA sobre serviços farmacêuticos clínicos e analisar o impacto da modificação da criticidade dos domínios da ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) na avaliação da qualidade. Para tanto, foi conduzida uma RS, seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane, buscando-se nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, RSMA que avaliaram o impacto de serviços farmacêuticos clínicos comparados ao cuidado usual ou serviços providos por outros profissionais. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por dois revisores independentes por meio da ferramenta AMSTAR-2. Em seguida, foi avaliado se houve melhora na qualidade dos estudos com a publicação de diretrizes de reporte e condução de RS. Por fim, foram analisadas as mudanças na classificação geral da qualidade de cada RSMA ao remover hipoteticamente a designação de criticidade de cada domínio na ferramenta original. As análises foram realizadas no IBM SPSS v. 24.0. Apesar do aumento no número de publicações sobre serviços farmacêuticos clínicos, a qualidade das 153 RSMA analisadas foi predominantemente baixa, com 99% dos estudos classificados como tendo qualidade baixa ou criticamente baixa. Nenhuma RSMA foi classificada como tendo qualidade alta. A falta de relato sobre fontes de financiamento dos estudos primários e a ausência de buscas bibliográficas abrangentes foram os principais fatores que impactaram negativamente a qualidade dos estudos. Houve uma melhora estatisticamente significativa na qualidade metodológica dos artigos ao longo dos anos, passando de "criticamente baixa" para "baixa". No entanto, essa melhora não teve relação com a publicação de diretrizes para relatos, condução ou registro de RS. Com a remoção hipotética da criticidade dos domínios, nenhum estudo foi reclassificado como de alta qualidade, e nenhum estudo melhorou em mais de um nível. O domínio #7 - apresentação da lista e justificativa dos estudos excluídos – demonstrou o maior aprimoramento na qualidade, quando não considerado crítico, enquanto o domínio #9 – avaliação do risco de viés nos estudos primários – e o #13 – consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da RS – não apresentaram mudanças quando o *status* crítico foi desconsiderado. Por fim, este estudo apresenta uma análise detalhada da qualidade metodológica das RSMA na área da farmácia prática, destacando desafios persistentes e oportunidades promissoras. O estudo evidencia que há espaço para aprimoramentos, especialmente na investigação de fatores associados à baixa qualidade e na formulação de recomendações práticas para autores e editores. A adoção de iniciativas como o *Granada Statements* e o uso rigoroso de ferramentas como o AMSTAR-2 e o PRISMA são passos essenciais para elevar os padrões de pesquisa na área da farmácia prática.

Palavras-chave: serviços farmacêuticos; revisão sistemática; meta-análise; qualidade metodológica.

ABSTRACT

Systematic reviews (SR) are essential for clinical decision-making, as they synthesize evidence in a clear and methodologically robust manner. However, when conducted with methodological flaws, they can lead to biased conclusions, making the rigorous assessment of their quality essential. Previous studies have indicated that systematic reviews with meta-analyses (SRMA) in practical pharmacy often present methodological shortcomings, which may result in conflicting and biased evidence. Considering this, the present study aimed to evaluate the methodological quality of SRMA on clinical pharmacy services and to analyze the impact of modifying the criticality of the domains of the AMSTAR-2 tool (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews) on quality assessment. To this end, a SR was conducted in accordance with the Cochrane Collaboration's recommendations. Searches were performed in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases for SRMA evaluating the impact of clinical pharmacy services compared to usual care or services provided by other healthcare professionals. The methodological quality of the included studies was assessed by two independent reviewers using the AMSTAR-2 tool. Subsequently, the study evaluated whether the quality of SRMA improved following the publication of guidelines for reporting and conducting SR. Finally, changes in the overall quality rating of each SRMA were analyzed by hypothetically removing the criticality designation from each domain of the original AMSTAR-2 tool. All analyses were performed using IBM SPSS version 24.0. Despite the growing number of publications on clinical pharmacy services, the methodological quality of the 153 SRMA analyzed was predominantly low, with 99% classified as low or critically low quality. None of the SRMA were classified as high quality. The failure to report sources of funding for primary studies and the lack of comprehensive literature searches were the main factors that negatively affected the quality of the SRMA. A statistically significant improvement in methodological quality was observed over the years, with studies shifting from 'critically low' to 'low' quality ratings. However, this improvement was not related to the publication of guidelines for reporting, conducting or registering SR. With the hypothetical removal of criticality from the domains, no study was reclassified as high quality, and none improved by more than one level. Domain #7 — presentation of the list and justification of excluded studies — showed the greatest impact on quality when not considered critical. In contrast, domains #9 — assessment of risk of bias in primary studies — and #13 — consideration of risk of bias when interpreting SR results — showed no change in quality ratings when their critical status was disregarded. Finally, this study provides a detailed analysis of the methodological quality of SRMA in practical pharmacy, highlighting both persistent challenges and promising opportunities. The findings underscore the need for improvement, particularly in identifying factors associated with low quality and in developing practical recommendations for authors and journal editors. The adoption of initiatives such as the Granada Statements and the rigorous use of tools such as AMSTAR-2 and PRISMA are essential steps to raise the standards of research in practical pharmacy.

Keywords: pharmaceutical services; systematic review; meta-analysis; methodological quality.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - A nova pirâmide de evidências	20
FIGURA 2 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Resultados da aplicação da AMSTAR-2 nas revisões sistemáticas com meta-análises de serviços farmacêuticos clínicos.....	48
TABELA 2 - Associação entre a qualidade metodológica da revisão sistemática e o desenvolvimento de diretrizes de reporte, condução e registro de revisões sistemáticas	50
TABELA 3 - Mudanças na qualidade metodológica das RSMA quando removida a criticidade dos domínios	51

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Raciocínio lógico dos domínios da AMSTAR-2	27
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
DEPICT - *Descriptive Elements of Pharmacist Interventions Characterization Tool*
ECNR - Ensaio Clínico Não Randomizado
ECR - Ensaio Clínico Randomizado
FINDRISC - *Finland Diabetes Risk*
GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
ISPSS - *Statistical Product and Service Solutions*
ICPJE - *International Collaboration of Pharmacy Journal Editors*
IQR - Intervalo Interquartil
MA - Meta-Análise
MIP - Medicamentos Isentos de Prescrição
MTM - Monitorização Terapêutica de Medicamentos
PBE - Prática Baseada em Evidências
PHQ-9 - *The Patient Health Questionnaire-9*
PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*
R-AMSTAR - *Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*
RS - Revisão Sistemática
RSMA - Revisão Sistemática com Meta-Análise
ROBIS - *Risk of Bias in Systematic Reviews*
SFC - Serviços Farmacêuticos Clínicos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	19
3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS	23
3.3 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA/RISCO DE VIÉS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS	25
3.3.1 Limitações das Ferramentas	32
3.4 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS	34
3.4.1 Rastreamento em Saúde	35
3.4.2 Educação em Saúde	36
3.4.3 Manejo de Problema de Saúde Autolimitado	37
3.4.4 Dispensação	37
3.4.5 Monitorização Terapêutica de Medicamentos	38
3.4.6 Reconciliação de Medicamentos	38
3.4.7 Revisão da Farmacoterapia	39
3.4.8 Gestão da Condição de Saúde	39
3.4.9 Acompanhamento Farmacoterapêutico	40
4. MÉTODOS	42
4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	42
4.1.1 Fontes de Informação e Estratégias de Busca	42
4.1.2 Critérios de Elegibilidade	43
4.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	43
4.3 ANÁLISE DOS DADOS	44
5. RESULTADOS	46
5.1 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS	46
5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA COM A AMSTAR-2 ORIGINAL	47
5.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA FERRAMENTA COM A REMOÇÃO HIPOTÉTICA DA CRITICIDADE DOS DOMÍNIOS	50
DISCUSSÃO	52
CONSIDERAÇÕES FINAIS	56

REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	65
APÊNDICE 2 - ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS	66
APÊNDICE 3 - RESULTADO PORMENORIZADO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	78

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de uma revisão sistemática em pesquisa clínica visa sintetizar de forma transparente, reproduzível e robusta as evidências disponíveis, sendo importantes ferramentas para a tomada de decisões (BRIGNARDELLO-PETERSEN, 2024). Quando bem conduzidas, geram as evidências de maior nível; entretanto, quando metodologicamente inadequadas, produzem evidências enviesadas e potencialmente errôneas. Isso justifica a importância de ser avaliada a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas na literatura, para que julgamentos clínicos sejam embasados em conclusões fidedignas (LI et al., 2022).

Alguns estudos apontam a existência comum de revisões sistemáticas com meta-análises (RSMA) publicadas na área de cuidados em saúde, com falhas metodológicas significativas, e, portanto, com resultados conflitantes e tendenciosos (IOANNIDIS, 2016; PAGE et al., 2016; ABBOTT et al., 2022). Da mesma forma, estudos têm demonstrado que estes problemas também são comuns na síntese de evidências na área da farmácia prática (MELCHORS et al., 2012a; AGUIAR et al., 2014; MACLURE et al., 2016; BONETTI et al., 2022a).

A ferramenta AMSTAR, sigla para "*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*", teve sua primeira versão apresentada em 2007, sendo um instrumento empregado na avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas, especialmente daquelas incluindo ensaios clínicos randomizados (SHEA et al., 2007). A ferramenta possui 11 itens que avaliam diferentes etapas do processo de desenvolvimento da revisão sistemática. Apesar de ter sido amplamente utilizada e validada, sendo identificada forte confiabilidade entre avaliadores e validade de construto, foram identificadas desvantagens importantes, incluindo sua ênfase em ensaios clínicos randomizados e ausência de provisão de um escore global de qualidade (FAGGION, 2015).

Desta forma, uma nova versão foi publicada em 2017, sendo revisada para corrigir fragilidades do instrumento original, especialmente sua aplicação também em revisões sistemáticas de estudos não randomizados de intervenções em saúde. A AMSTAR-2 provê uma classificação global baseada nas limitações identificadas em domínios divididos em críticos e não críticos, que pode ser definida como qualidade alta, moderada, baixa e criticamente baixa (SHEA et al., 2017).

A AMSTAR-2 possui 16 domínios, dos quais 7 são considerados críticos, uma vez que podem criticamente afetar a validade da revisão e das suas conclusões. Entretanto, os desenvolvedores da ferramenta recomendam que os usuários pré-especifiquem quais atributos são importantes a depender do tema do estudo. Desta forma, propõe que os usuários possam estabelecer quais itens são críticos a depender da pergunta de pesquisa específica (SHEA et al., 2017).

Dada a ausência de análises prévias sobre o impacto no resultado da qualidade metodológica de RSMA sobre serviços farmacêuticos clínicos com a alteração da criticidade dos domínios da ferramenta AMSTAR-2, este estudo objetiva realizar análises de sensibilidade avaliando o comportamento da ferramenta diante destas alterações.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o comportamento da ferramenta AMSTAR-2 nas revisões sistemáticas com meta-análises de serviços farmacêuticos clínicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análises de serviços farmacêuticos clínicos.

Identificar quais fatores estão associados a problemas na qualidade metodológica de revisões sistemáticas com meta-análises de serviços farmacêuticos clínicos.

Analisar o efeito sobre o resultado da qualidade metodológica global dos estudos com a alteração de critérios utilizados para o julgamento da ferramenta original.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O conceito de prática baseada em evidências (PBE), anteriormente denominada medicina baseada em evidências, inclui “o uso consciencioso, explícito e criterioso das melhores e mais atualizadas evidências para tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes individuais”. Porém, a PBE também integra a experiência clínica individual e os valores e preferências dos pacientes, aliando a melhor evidência disponível à prática clínica. Além da sua importância no cuidado ao paciente, a PBE é essencial para o estabelecimento de políticas públicas em saúde e diretrizes clínicas (WIENS et al., 2023).

Na ciência, a evidência científica representa um compilado de informações empregadas para atestar ou contestar uma teoria ou hipótese (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2019). As evidências são classificadas em níveis hierárquicos, a depender do desenho de estudo que as gera, mas também da sua qualidade metodológica. Termos importantes a serem destacados incluem o nível de evidência e a força da recomendação. O nível de evidência é um termo que se refere à confiança que se tem nos resultados ou estimativas de efeitos (ANDREWS et al., 2013), enquanto a força da recomendação é um termo que diz respeito à ênfase para que seja adotada ou rejeitada determinada conduta, considerando as potenciais vantagens e desvantagens das intervenções (BRASIL, 2014a).

As revisões sistemáticas são estudos que geram evidências de maior nível, uma vez que são estudos secundários em que as evidências são filtradas e criticamente avaliadas, gerando recomendações sobre um determinado tema, sendo, portanto, importantes ferramentas para a tomada de decisões. Na sequência da pirâmide de evidências, têm-se os ensaios clínicos randomizados, seguidos dos estudos observacionais analíticos (coorte e caso-controle); e, na base da pirâmide, têm-se os estudos observacionais descritivos (relatos e séries de casos). Porém, conforme já citado, o nível da evidência que é gerada não depende exclusivamente do desenho do estudo, sendo também dependente da qualidade da sua condução (WIENS et al., 2023).

Em decorrência disso, Murad e colaboradores (2016) propuseram algumas modificações na configuração da pirâmide original, justificando a necessidade de

refletir o rigor metodológico de todos os desenhos de estudo, conforme apresentado na Figura 1. A primeira alteração realizada foi a substituição das linhas retas que dividiam os níveis de evidência por ondas, possibilitando uma transição entre diversos tipos de desenhos de estudo de acordo com sua qualidade metodológica. Além disso, as revisões sistemáticas com ou sem meta-análises ficariam separadas do restante da pirâmide, visto que são estudos secundários, resumindo e reunindo de forma crítica os resultados dos estudos primários demonstrados no restante da pirâmide. Por último, as revisões sistemáticas com ou sem meta-análises foram definidas como “lentes”, por meio das quais os estudos primários são observados e avaliados (MURAD et al., 2016).

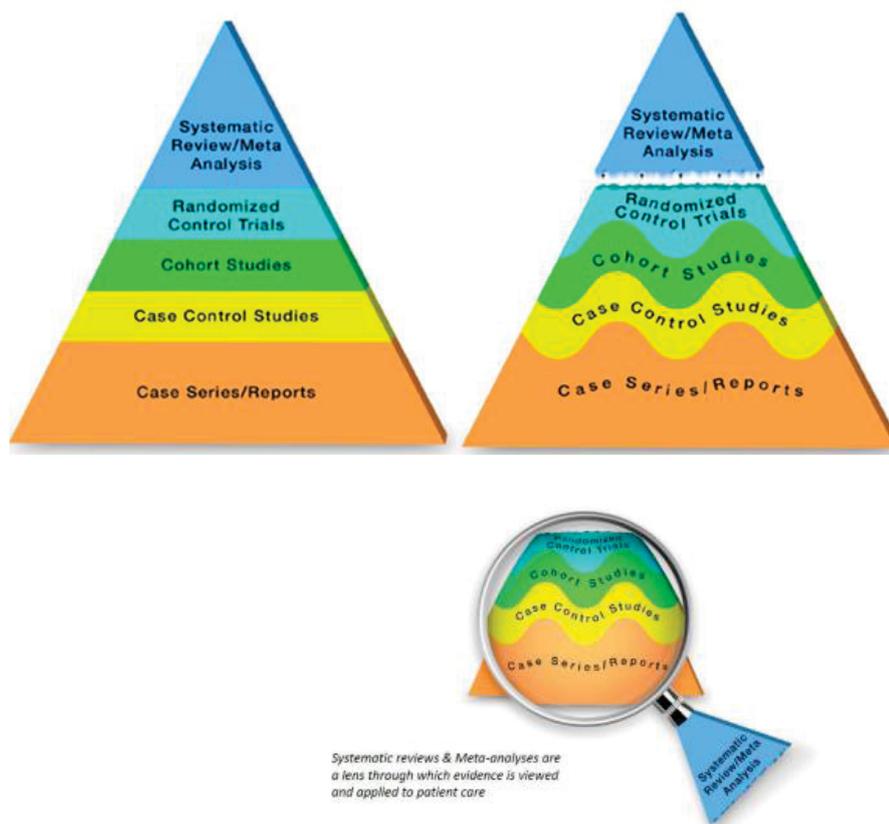


Figura 1 - A nova pirâmide de evidências
Adaptado de Murad et al., 2016

O sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que permite a graduação da qualidade da evidência e da força de recomendação para tomada de decisão em saúde, foi elaborado por uma equipe de pesquisadores e consiste em um instrumento universal, com sensibilidade e

transparência para categorizar a qualidade das evidências secundárias em saúde (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2019). Este sistema está em consonância com a nova configuração da pirâmide de evidências, uma vez que, na sua avaliação, além do desenho do estudo, são considerados elementos relacionados à credibilidade do corpo da evidência, incluindo o risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidência indireta, que têm relação com aplicabilidade dos resultados, viés de publicação, magnitude do efeito e gradiente dose-resposta. Desta forma, o sistema GRADE protege contra avaliações superficiais, gerando confiança superestimada em ensaios clínicos randomizados, por exemplo. Destaca-se que o aumento do uso deste sistema tem resultado em aumento da qualidade das revisões sistemáticas (DJULBEGOVIC; GUYATT, 2017). Pelo sistema GRADE, a qualidade da evidência é graduada como alta, moderada, baixa ou muito baixa (BRASIL, 2021).

3.1.1 Revisão Sistemática e Meta-análise

Devido ao constante crescimento da publicação de estudos científicos, aumenta a demanda por estudos que sejam capazes de agregar, analisar e resumir ideias e considerações incluídas nessas pesquisas (SANTOS; OLIVEIRA; BORGES, 2021). Neste contexto, surgem as revisões sistemáticas com e sem meta-análises. A revisão sistemática se refere ao desenho de estudo desenvolvido de forma transparente e sistemática e com uma definição da evidência sintetizada, enquanto a meta-análise refere-se à metodologia estatística de agrupamento dos resultados dos estudos identificados na revisão sistemática. Cabe destacar que nem sempre é adequado ou interessante a realização de meta-análises, especialmente nas situações em que os estudos não são suficientemente homogêneos na perspectiva clínica e metodológica. Portanto, previamente à realização de meta-análise, deve-se realizar o julgamento sobre os estudos serem homogêneos o suficiente, considerando-se a pergunta de pesquisa, as características dos estudos e dos participantes (BAENA, 2014).

A condução de uma revisão sistemática inicia-se com a definição da pergunta de pesquisa e requer a colaboração de, no mínimo, dois pesquisadores, que irão realizar, de maneira independente, as etapas de seleção dos estudos, coleta dos dados e avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. É fundamental que os pesquisadores desenvolvam um protocolo de pesquisa que contemple os

seguintes aspectos: métodos de busca dos estudos, critérios para inclusão e exclusão dos artigos, definição dos desfechos relevantes, avaliação da precisão dos resultados, determinação da qualidade dos estudos e análise das estatísticas empregadas (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

O checklist PRISMA foi desenvolvido com o objetivo principal de facilitar o reporte de revisões sistemáticas que analisam o impacto de intervenções em saúde, sem considerar o tipo de desenho dos estudos primários envolvidos e a presença de análises quantitativas (meta-análises). O checklist contém 27 itens que estão organizados em 7 categorias principais, incluindo também um fluxograma para ilustrar o processo de seleção dos estudos no desenvolvimento de uma revisão sistemática. Trata-se de uma ferramenta de relato e não deve ser empregada como uma diretriz para a execução de revisões sistemáticas, para avaliar a qualidade metodológica ou como um protocolo de pesquisa (DA SILVA DOURADO, 2022).

Conforme mencionado, a meta-análise é definida como uma abordagem estatística voltada para a avaliação quantitativa dos dados da revisão sistemática, com o propósito de sintetizar efeitos de dois ou mais estudos independentes em um único método, otimizando a confiabilidade e poder estatístico dos resultados. Porém, embora a meta-análise agrupe resultados de estudos primários, por meio dela não é possível ajustar possíveis vieses presentes nestes estudos, devendo-se avaliar os seus resultados de forma cautelosa, levando em consideração estes erros sistemáticos (MONTEIRO, 2008).

Quando apropriada, a realização de meta-análises possui as seguintes vantagens: 1) aumento da precisão das estimativas de efeitos, com considerável aumento do poder estatístico, quando comparada com estudos individuais, já que geralmente a precisão aumenta quando a evidência é gerada a partir de mais informações; 2) resolução de perguntas que não conseguem ser respondidas por estudos individuais, já que normalmente estes estudos incluem apenas um tipo específico de participantes e intervenções; e 3) resolução de controvérsias que surgem quando os estudos individuais apresentam resultados conflitantes, sendo que as razões para resultados diferentes devem ser exploradas e quantificadas (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2019).

A meta-análise, se adequadamente conduzida, é capaz de gerar evidências mais confiáveis que aquelas geradas por meio de revisões de literatura, uma vez que os dados são apresentados com maior exatidão e robustez. Ademais, não exige a

necessidade de gastos importantes para ser realizada e permite avaliar lacunas no conhecimento, exibindo áreas em que as evidências são limitadas, sendo importante a realização de novas pesquisas (LOVATTO et al., 2007).

Por meio da realização de meta-análise, promove-se aumento do tamanho da amostra, com a somatória de dados numéricos de múltiplos estudos que investigam a mesma questão clínica, possibilitando a elaboração de uma síntese estatística de um grupo de resultados. Porém, conforme já ressaltado, para que os achados de uma metanálise sejam aplicáveis, é essencial que os estudos agrupados apresentem homogeneidade quanto aos aspectos clínicos e metodológicos. Na saúde, as metanálises são utilizadas para esclarecer, especialmente, os casos em que os estudos individuais apresentam resultados divergentes, sendo fornecidas estimativas das medidas de efeito, como o risco relativo (RR) e a razão de chances (OR), dependendo do tipo de estudo em análise (EL DIB, 2022).

Todos os métodos meta-analíticos devem incorporar medidas para avaliar a heterogeneidade estatística (variabilidade) das estimativas de efeito entre os estudos incluídos. Esta avaliação é importante para compreender se as diferenças nas estimativas entre os estudos ocorrem por acaso ou são grandes o suficiente para indicar uma inconsistência entre eles. A heterogeneidade também deve ser avaliada por medidas estatísticas, como o teste do chi-quadrado, valores de I^2 e variância entre os estudos, que é denominada de tau-quadrado (BRASIL, 2021).

As meta-análises devem ser apresentadas por meio do gráfico da floresta (ou *forest plot*, em inglês). Este gráfico sumariza, em uma única figura, todas as informações sobre o efeito e a precisão da intervenção avaliada, aumentando, dessa forma, o tamanho amostral e o poder estatístico, podendo detectar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos comparados. Na interpretação do gráfico de floresta, para uma intervenção ser considerada estatisticamente significativa, a medida de efeito obtida não deve atravessar ou encostar na linha de nulidade (BRASIL, 2021; EL DIB, 2022).

3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Para uma verdadeira prática baseada em evidências, os profissionais da saúde e tomadores de decisão devem idealmente basear suas ações em estudos que geram

evidências de maior nível, incluindo revisões sistemáticas conduzidas seguindo padrões adequados e sintetizando todos os estudos primários que sejam relevantes para responder àquela pergunta de pesquisa. Desta forma, cabe destacar que, se as revisões sistemáticas não forem bem conduzidas, poderão apresentar resultados redundantes, desnecessários, conflitantes e enviesados. Sendo assim, ao adotar os resultados de um estudo secundário, deve-se avaliar a sua qualidade metodológica, a presença de risco de viés e a qualidade do seu relato (BANZI et al., 2018).

Qualidade é um conceito multidimensional que pode estar relacionado à concepção, realização e análise de um julgamento, relevância clínica ou qualidade no relato (JUNI; ALTMAN; EGGER, 2001). A qualidade metodológica compreende a aplicação de metodologias específicas no planejamento e condução de uma pesquisa, para prevenir ou reduzir vieses ou erros sistemáticos (FAGGION, 2023), os quais, por sua vez, podem ser conceituados como parcialidades que podem ocorrer na coleta, análise, interpretação ou publicação de dados, e que influenciam nas conclusões obtidas, as quais tendem a se distanciar da verdade, podendo haver uma hipervalorização da estimativa real (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013; FAGGION, 2023).

Há uma sobreposição nas definições de qualidade metodológica e risco de viés das revisões sistemáticas, embora tais conceitos sejam distintos. Usualmente, a qualidade metodológica da RS refere-se à extensão na qual as etapas foram executadas adotando-se os mais elevados padrões de condução e reporte para este desenho de estudo. Já o risco de viés em RS refere-se à confiança nos resultados apresentados, também chamado de validade interna do estudo. Apesar de que se possa acreditar que revisões sistemáticas de qualidade baixa ou inferior estão sujeitas a um alto risco de viés e que revisões sistemáticas de qualidade superior estão livres de apresentarem risco de viés, esta relação não é obrigatoriamente verdadeira. Um estudo pode ser realizado com os mais altos padrões possíveis de qualidade, mas pode haver um elevado risco de viés relacionado, como, por exemplo, decorrente da impossibilidade de cegamento dos participantes quanto à exposição a que estão sujeitos. Ainda, os autores podem não apresentar a lista dos estudos excluídos na revisão ou não reportar se houve conflitos de interesse, o que impactará na sua qualidade metodológica, porém, isso não diretamente resultará em um viés nos seus resultados (GATES et al., 2018).

Além das confusões inerentes aos conceitos de qualidade metodológica e risco de viés, há equívocos em relação ao conceito de qualidade de relato. A qualidade do relato de uma RS reflete a habilidade dos autores em descreverem de uma forma clara e detalhada as etapas da revisão, o que reforça a importância e necessidade de serem utilizados checklists com este objetivo, como o checklist PRISMA (PAGE et al., 2021). A diferença consiste no fato destes checklists não avaliarem se as etapas descritas foram corretas e sim se foram corretamente reportadas, não sendo adotados para avaliar qualidade metodológica ou presença de risco de viés (FAGGION, 2023; SHEA et al., 2007).

3.3 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA/RISCO DE VIÉS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Atualmente, têm-se disponíveis diversas ferramentas que podem ser utilizadas para avaliar a qualidade metodológica ou risco de viés em revisões sistemáticas. Porém, a maioria delas não é empregada pelo fato de terem instruções complexas e demandarem muito tempo para a sua aplicação. Pesquisas subsequentes apresentaram como desvantagens adicionais dessas ferramentas o fato de não considerarem a presença de vieses de publicação, bem como o estado da publicação, ou seja, se as revisões incluíram estudos indexados e não indexados em bases de dados (MELCHORS, 2012b). Desta forma, poucos instrumentos avaliam de forma adequada todas as etapas importantes na condução de uma revisão sistemática (SHEA et al., 2017).

Uma das ferramentas pioneiras utilizadas para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas é a AMSTAR - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*. A sua primeira versão foi publicada em 2007, sendo composta por 11 itens e consistindo em uma avaliação rigorosa da transparência, reprodutibilidade e qualidade metodológica do estudo secundário. Entretanto, esta versão apresenta limitações decorrentes do fato de não avaliar estudos não randomizados, os quais muitas vezes são incluídos em revisões sistemáticas e podem ser mais enviesados que aqueles randomizados. Ainda, por meio desta ferramenta, não é possível calcular um escore global, prevenindo a comparação dos resultados entre diferentes revisões, além de não avaliar subgrupos e análises de sensibilidade realizadas no estudo (LEE, 2023).

No período entre o desenvolvimento da primeira e segunda versão da AMSTAR, foi desenvolvida a ferramenta R-AMSTAR por Kung e colaboradores, sendo uma versão revisada da AMSTAR original e que possui a finalidade de avaliar quantitativamente a qualidade metodológica das revisões sistemáticas. A R-AMSTAR adota os 11 domínios originais da AMSTAR, porém, cada domínio recebe uma pontuação que varia de 1 a 4 pontos, com qualidade geral variando de 11 a 44 pontos. Contudo, dada a dificuldade de atribuir pesos a cada item da ferramenta considerando a sua relativa importância no cálculo do escore final, a validade da ferramenta é questionada, sendo recomendada uma melhor análise das propriedades de medição da R-AMSTAR. É importante salientar que as duas versões da ferramenta AMSTAR foram elaboradas por um grupo de pesquisa diferente da que elaborou a R-AMSTAR (BOJCIC; TODORIC; PULJAK, 2022).

Desta forma, na tentativa de superar essas fragilidades da ferramenta, foi publicada, em 2017, a segunda versão da ferramenta (AMSTAR-2), composta por 16 domínios e permitindo uma análise mais minuciosa das revisões sistemáticas que contêm estudos randomizados e/ou não randomizados de intervenções em saúde. Ademais, os autores da AMSTAR-2 destacam que esta versão dispõe de categorias de respostas mais fáceis e compreensíveis do que a ferramenta original, é acompanhada de um guia de usuário mais completo e dispõe de uma orientação instrutiva para realização de uma classificação geral fundamentada nas limitações identificadas nos domínios críticos (BOJCIC; TODORIC; PULJAK, 2022).

No desenvolvimento da AMSTAR-2, foram mantidos 10 domínios da versão original, tendo sido realizadas mudanças na redação dos itens baseadas em *feedbacks* sobre a primeira versão e experiências nos testes das versões preliminares da nova ferramenta. Foram separados na AMSTAR-2 os domínios que avaliam se a seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas em duplicata, bem como a possível influência de fontes de financiamento nos estudos primários incluídos na revisão sistemática e fontes de financiamento da própria revisão. Ainda, conforme já citado, foram segregadas as considerações sobre a presença de risco de viés em estudos randomizados e não randomizados, seguindo-se instrumentos da Colaboração Cochrane para este tipo de avaliação (SHEA et al., 2017).

No Quadro 1 é apresentado o raciocínio lógico que deve ser considerado na avaliação de cada um dos domínios da ferramenta AMSTAR-2.

Quadro 1 - Raciocínio lógico dos domínios da AMSTAR-2 (continua)

Domínio da ferramenta	Críticidade e particularidades	Possíveis respostas	Racional lógico
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do acrônimo PICO?	Domínio não crítico	“Sim” ou “Não”	O acrônimo PICO (população, intervenção, grupo comparador e desfecho) é usualmente utilizado para definição da pergunta de pesquisa e dos critérios de elegibilidade. Em algumas situações, o tempo de seguimento necessita ser apresentado, caso seja uma variável crítica para estabelecer a probabilidade de um estudo capturar desfechos clínicos significativos, por exemplo, quando o efeito de uma intervenção é esperado apenas após muitos anos de acompanhamento.
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos antes da sua realização, e o relatório justificou algum desvio significativo do protocolo?	Domínio crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	Os métodos da revisão sistemática devem ser acordados e definidos de forma prévia ao seu desenvolvimento. A concordância/adesão a um protocolo bem elaborado diminui a chance de haver risco de viés no estudo. Os autores precisam afirmar que realizaram um protocolo contendo as etapas do estudo de forma anterior à sua realização.
3. Os autores da revisão sistemática explicaram a seleção dos desenhos dos estudos para inclusão?	Domínio não crítico	“Sim” ou “Não”	Os desenhos de estudo incluídos na revisão sistemática deverão ser definidos com base na pergunta de pesquisa. Para responder a algumas perguntas, há a necessidade de incluir estudos clínicos randomizados e não randomizados, havendo nesta nova versão da ferramenta a ampliação da avaliação da qualidade de revisões sistemáticas que tenham incluído estudos não randomizados. Os autores precisam descrever que seguiram uma estratégia lógica para definição dos desenhos de estudos primários. Quando os estudos randomizados e não randomizados respondem a uma mesma questão sobre os efeitos de uma intervenção, os autores precisam considerar se a inclusão restrita de ensaios randomizados acarretará na obtenção de resultados incompletos sobre o efeito da intervenção.
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura?	Domínio crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	A relevância de uma busca apropriada na literatura é bem definida na condução da revisão sistemática. Embora este domínio já integrasse a versão original da ferramenta, na segunda versão foram disponibilizadas instruções mais detalhadas sobre o preenchimento do item, principalmente em relação à recuperação de estudos não randomizados.

Quadro 1 - Raciocínio lógico dos domínios da AMSTAR-2 (continuação)

Domínio da ferramenta	Criticidade e particularidades	Possíveis respostas	Racional lógico
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Domínio não crítico	“Sim” ou “Não”	As boas práticas de condução da revisão sistemática determinam que dois revisores devem estabelecer a elegibilidade dos estudos incluídos, com base nos critérios previamente definidos.
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Domínio não crítico	“Sim” ou “Não”	A extração dos dados necessita ser realizada em duplicata, uma vez que a coleta dos dados de estudos não randomizados de intervenções em saúde pode ser mais complexa, por incluir dados que tenham sido ajustados por potenciais fatores de confusão. No estudo podem ser exibidos múltiplos resultados do tratamento, sendo necessário um julgamento para selecionar os dados que melhor respondem à pergunta de pesquisa com menor risco de fatores de confusão.
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Domínio crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	Na ferramenta revisada, foi considerado de forma separada os estudos incluídos e excluídos. Para os estudos excluídos precisa haver de forma integral a contabilidade desses estudos pelos autores, senão, pode causar um risco da invisibilidade destes e posteriormente causar impacto de sua conclusão tornando-se desconhecido.
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados	Domínio não crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	Na ferramenta revisada é exigido que os autores da revisão forneçam detalhes sobre os projetos de pesquisa, populações de estudo, intervenções, comparadores e resultados. Os detalhes devem ser suficientes para que os avaliadores façam um julgamento sobre a extensão em que os estudos foram escolhidos apropriadamente (em relação ao PICO) e se as populações e intervenções do estudo foram relevantes para suas perguntas.
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Domínio crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	Vieses podem ser introduzidos em muitos estágios da revisão, incluindo seu desenho, planejamento, condução e análise. Este item substitui um item menos detalhado sobre “qualidade científica”, presente na versão original. Para avaliação do risco de viés de estudos randomizados e não randomizados, os autores devem se basear em ferramentas da Colaboração Cochrane, que visam analisar se houve esforços para evitar, controlar ou ajustar fatores de confusão, vieses de seleção, vieses na medida de exposições e desfechos e vieses de reporte.

Quadro 1 - Raciocínio lógico dos domínios da AMSTAR-2 (continuação)

Domínio da ferramenta	Críticidade e particularidades	Possíveis respostas	Racional lógico
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Domínio não crítico	“Sim” ou “Não”	Foi adicionada na nova versão a análise sobre fontes de financiamento da revisão, considerando evidências de várias fontes que descrevem favorecimento de resultados de estudos patrocinados pela indústria farmacêutica e que tais estudos são comumente menos publicados que aqueles financiados de forma independente. Essas influências podem não ser identificadas como falhas no design ou método (avaliados no item 9).
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	Domínio crítico Quando a meta-análise não é realizada, este domínio, não é avaliado	“Sim”, “Não” ou “Não foi realizada meta-análise”	Este item teve sua redação alterada e foi separado em duas partes, considerando a realização de meta-análises de ensaios clínicos randomizados e não randomizados. Os autores da revisão devem declarar já no protocolo de pesquisa quais são os princípios nos quais eles irão basear sua decisão para realizar meta-análises dos dados dos estudos incluídos, o que inclui a extensão na qual os estudos serão considerados compatíveis em termos de pacientes, controles e intervenções.
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o potencial impacto do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Domínio não crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	Este item foi adicionado e requer que os revisores analisem como os resultados dos desfechos da revisão mudam com a inclusão ou exclusão de estudos primários classificados como tendo alto risco de viés. Nas situações em que os revisores incluíram apenas ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, pouca discussão é necessária sobre o impacto do enviesamento nos resultados. Porém, quando incluídos ensaios clínicos randomizados de qualidade variável ou estudos não randomizados, os autores precisam analisar o impacto do risco de viés dos estudos primários nos desfechos da revisão.
13. Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Domínio crítico Domínio considerado menos importante quando são incluídos apenas estudos clínicos randomizados e controlados de alta qualidade.	“Sim” ou “Não”	Para a definição deste domínio, houve modificação em um item da ferramenta original. Com maior destaque para a avaliação do risco de viés, a expectativa é que os revisores mencionam de forma explícita os impactos da presença de risco de viés nos estudos incluídos ao interpretar e debater os resultados da sua revisão e ao chegar a uma conclusão ou fazer orientações.

Quadro 1 - Raciocínio lógico dos domínios da AMSTAR-2 (conclusão)

Domínio da ferramenta	Criticidade e particularidades	Possíveis respostas	Racional lógico
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Domínio não crítico	“Sim” ou “Não”	Este item teve sua redação alterada. É essencial que os revisores pesquisem as prováveis causas de heterogeneidade, incluindo alterações nos elementos incluídos no acrônimo PICO e aquelas resultantes de questões metodológicas e de design (item 9).
15. Se realizaram a síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Domínio crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	Este item é derivado da ferramenta original, porém, com redação alterada. Para avaliação da presença de viés de publicação, geralmente são utilizados testes estatísticos ou representações gráficas e, se os resultados forem positivos, indicam a presença de viés de publicação. Porém, caso apresentem resultados negativos, não há garantia de ausência de viés de publicação, pois têm baixa sensibilidade. São necessários, no mínimo, 10 estudos para revelar uma diferença assimétrica no gráfico de funil.
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Domínio não crítico	“Sim”, “Parcialmente sim” ou “Não”	Este item teve sua redação alterada e foi separado do item 10 que trata do financiamento dos estudos primários incluídos no estudo, sendo avaliado de forma independente. Desta forma, assim como ocorre com os estudos primários, os autores do estudo precisam informar possíveis fontes de financiamentos.

FONTE: Traduzido e adaptado de SHEA (2017)

Em relação à qualidade metodológica global do estudo, as possibilidades incluem qualidade “Alta”, “Moderada”, “Baixa” e “Criticamente baixa” (LORENZ et al., 2019). Foram removidas as opções “não aplicável” e “não é possível responder” da ferramenta original, pois considera-se a importância de que todos os domínios sejam devidamente avaliados. Caso não haja informações suficientes para responder um item, a resposta para o mesmo poderá ser “Não” (SHEA et al., 2017).

Em 2016, foi publicada pela Colaboração Cochrane uma nova ferramenta - ROBIS - específica para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas (WHITING et al., 2016). A ROBIS emprega uma abordagem baseada em domínios e avalia não apenas a validade interna do processo de revisão, mas também a relevância da pergunta de pesquisa para os usuários. É constituída por quatro domínios específicos

com 24 perguntas sinalizadoras que levam em consideração os critérios de elegibilidade, identificação e seleção dos estudos, coleta dos dados e avaliação dos estudos, síntese e resultados, e uma avaliação do risco de viés global. Há cinco níveis de respostas às questões: “Sim”, “Provavelmente sim”, “Não”, “Provavelmente não” ou “Não há informações”, enquanto o julgamento ou avaliação do risco de viés pode ser “alto”, “baixo” ou “pouco claro” (BANZI et al., 2018).

A teoria utilizada para construção das ferramentas AMSTAR e ROBIS, bem como o tipo de perguntas e graus de respostas, são divergentes. Conforme citado previamente, na avaliação da qualidade metodológica é considerada a extensão em que o estudo foi desenhado, conduzido, analisado, interpretado e reportado para evitar erros sistemáticos, enquanto o risco de viés pode ser resultante de falhas no desenho, condução e análise que afetam os resultados. Desta forma, pelos conceitos apresentados, entende-se que as ferramentas podem ser complementares (BANZI et al., 2018).

A ROBIS permite a distinção entre uma revisão sistemática com vieses metodológicos de uma revisão sistemática que contém estudos primários enviesados. Nesta ferramenta, a avaliação dos estudos é realizada em três fases. A primeira fase, focada na relevância, avalia se a pergunta de pesquisa que foi analisada condiz fielmente ao objetivo da diretriz ou política que a conclusão retrata. Já a segunda fase identifica problemas no processo de revisão e tem mais semelhança com a AMSTAR, por integrar domínios que criticam a metodologia do estudo. Por fim, a terceira fase sintetiza as preocupações com potencial risco de viés detectadas na segunda fase. Precisamente, a ferramenta aborda preocupações potenciais com os critérios de elegibilidade das revisões, métodos de identificação dos estudos, coleta de dados, avaliação dos estudos, síntese apropriada e interpretação (BRACKETT; BATTEN, 2022).

Em estudo realizado por Lorenz e colaboradores (2019), foi comparada a concordância entre os avaliadores quando analisadas múltiplas RS utilizando as ferramentas AMSTAR-1, AMSTAR-2 e ROBIS. Houve menor concordância entre os revisores quando aplicada a segunda versão da AMSTAR em relação à versão original, o que pode ser justificado pela diferença no número de perguntas. Já quando comparada à ROBIS, a concordância entre os avaliadores foi maior para a AMSTAR-2, o que também pode ser justificado pelo fato de a ROBIS exigir uma análise mais elaborada. Entretanto, AMSTAR-2 e ROBIS apresentaram altas taxas de

concordância em relação ao julgamento global, sendo consideradas ferramentas válidas e efetivas. Pelos resultados obtidos, os autores aconselham que seja realizada de forma prévia à aplicação das ferramentas, uma fase de treinamento dos revisores (LORENZ et al., 2019).

3.3.1 Limitações das Ferramentas

Conforme citado, ao avaliar a qualidade metodológica de uma revisão sistemática, realiza-se uma avaliação crítica de como os autores conduziram as etapas e reportaram os resultados. Já os vieses se referem a um desvio sistemático dos resultados, os quais podem ser decorrentes de falhas no desenho, condução, análise e/ou reporte. Uma vez que nem sempre é possível identificar se uma estimativa é tendenciosa, mesmo que haja falhas no estudo, além de ser difícil quantificar e prever a direção do enviesamento, deve-se avaliar a presença de risco de viés, que reflete a validade interna do estudo (POLLOCK et al., 2019).

Considerando que AMSTAR-2 e ROBIS são as ferramentas atualmente mais utilizadas, há a necessidade de avaliar suas propriedades psicométricas, no intuito de verificar sua confiabilidade e validade. Em um estudo em que ambas as ferramentas foram aplicadas em uma amostra de revisões sistemáticas sobre intervenções farmacológicas e psicológicas no tratamento da depressão maior, 88,5% dos estudos foram classificados como tendo qualidade metodológica criticamente baixa, pela AMSTAR-2, e 86,7% como tendo alto risco de viés, pela ROBIS, demonstrando uma boa correlação entre as ferramentas. Isso pode ser justificado pelo fato de tais ferramentas terem uma classificação relativamente próxima e conservadora (LORENZ et al., 2019).

Quando aplicada a ferramenta AMSTAR-2, a concordância entre os revisores foi maior na pergunta sobre descrição de protocolo de revisão (92%), e menor (66%) na pergunta sobre a presença de uma explicação satisfatória e discussão sobre possível heterogeneidade encontrada nas meta-análises realizadas. Já a ferramenta ROBIS apresentou uma concordância regular entre os revisores, havendo apenas um item em que a concordância foi perfeita, 13 itens com concordância regular e 8 itens com baixa concordância. Embora os achados de concordância entre os revisores sejam heterogêneos, quando comparados estudos em que foi utilizada a ferramenta

ROBIS, entende-se que, quando comparado à AMSTAR-2, a sua concordância é inferior (LORENZ et al., 2019).

Shea e colaboradores (2017) destacam que a AMSTAR-2 pode auxiliar os pesquisadores na condução de revisões sistemáticas, porém, reforçam que o instrumento não explica de forma detalhada a lógica e os métodos para a condução deste tipo de estudo, orientando que o *Handbook* da Colaboração Cochrane deve ser consultado para obtenção de recomendações mais aprofundadas (SHEA et al., 2017).

De forma contrária à versão original, a AMSTAR-2 identifica as fraquezas da revisão sistemática que são críticas e que, portanto, reduzem a confiança dos seus resultados, e recomenda que os usuários pré-especifiquem quais atributos são importantes a depender do tema do estudo. Destaca-se, desta forma, que os autores da ferramenta compreendem que a lista de perguntas pode ser alvo de discussões e propõem que os usuários possam estabelecer quais itens são críticos a depender da pergunta de pesquisa específica (SHEA et al., 2017).

Os itens da AMSTAR-2 que avaliam a presença de risco de viés na RS levam em consideração domínios presentes nas ferramentas da Colaboração Cochrane utilizadas para avaliação de risco de viés de estudos primários randomizados e não randomizados. Entretanto, a AMSTAR-2 não especifica quais instrumentos os autores devem utilizar para avaliar a presença de risco de viés em estudos não randomizados incluídos na revisão sistemática. Cabe destacar que a ferramenta ROBINS-I, da Colaboração Cochrane, considerada a mais abrangente para avaliação de risco de viés em estudos não randomizados, foi publicada apenas em 2016, o que significa que revisões sistemáticas publicadas anteriormente a isso, obviamente não se baseiam neste instrumento (SHEA et al., 2017).

Leclercq e colaboradores (2020) destacam que a AMSTAR-2 sugere que as buscas pelos estudos sejam realizadas em pelo menos dois bancos de dados e que devem ser fornecidas palavras-chave e/ou estratégia de busca. Porém, para realizar a conferência da reprodutibilidade e a extensão da estratégia de busca, são necessárias mais informações além das palavras-chave, sendo este item considerado superficial para conseguir de fato avaliar criticamente a abrangência da busca realizada. Outra fragilidade apontada é que a ferramenta considera adequada a situação em que dois revisores tenham selecionado uma amostra de estudos elegíveis e obtido bom acordo (pelo menos 80 por cento), sendo o restante dos estudos selecionado por um único revisor. Gartlehner e sua equipe enfatizaram que

a triagem de resumos por um único revisor tem uma perda considerável de 13% de estudos relevantes, não sendo uma metodologia adequada no contexto das revisões sistemáticas (LECLERCQ et al., 2020).

Uma restrição importante da AMSTAR-2 é que apenas sete dos 16 domínios são relevantes para todas as categorias de revisões sistemáticas, incluindo pesquisas sem intervenção. Isto indica que a ferramenta aborda inadequadamente os requisitos metodológicos específicos para revisões sem intervenção. Os itens relativos à avaliação do risco de viés e às metodologias empregadas para sintetizar os resultados do estudo podem não ser aplicáveis ou adequados para estudos sem intervenção, que frequentemente necessitam de considerações metodológicas distintas em contraste com estudos de intervenção (PULJAK et al., 2023).

Além disso, a ênfase da ferramenta em estudos de intervenção pode abranger insuficientemente as sutilezas de estudos não randomizados ou observacionais, que são predominantes em revisões sistemáticas sem intervenção. Essa restrição ressalta a necessidade de modificações ou aprimoramentos da AMSTAR-2 para avaliar de forma mais efetiva os estudos sem intervenção, garantindo que todos os elementos metodológicos pertinentes sejam examinados adequadamente (PULJAK et al., 2023).

Por fim, os desafios na aplicação da AMSTAR-2, tais como a necessidade de definições adicionais e regras de decisão para itens ambíguos, podem complicar ainda mais a sua utilização e interpretação. Estes desafios podem resultar em variabilidade nas avaliações de qualidade, o que pode afetar a viabilidade das conclusões extraídas das revisões sistemáticas (DE SANTIS et al., 2023).

3.4 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS

A Farmácia Clínica pode ser descrita como “área da farmácia direcionada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças”. Orienta a prática farmacêutica por meio de modelos, sendo o cuidado farmacêutico o modelo de prática que se materializa para o paciente e para a sociedade na provisão de serviços farmacêuticos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Para Roberts e colaboradores, a definição de serviços farmacêuticos clínicos (SFC) consiste em “serviços oferecidos por farmacêuticos que aplicam seu

conhecimento e competência com o intuito de aprimorar a farmacoterapia e a gestão da doença por meio da interação com o doente ou com outro profissional, caso seja necessário”. Já Gastelurrutia e colaboradores descrevem que os serviços clínicos do profissional farmacêutico “são serviços voltados para o doente, desempenhados por farmacêuticos, que demandam saber técnico, e que têm como finalidade melhorias no processo de uso dos medicamentos e/ou resolutividade na farmacoterapia” (CORRER, 2013). Estes serviços incluem atividades ordenadas em um processo de trabalho e podem ser desenvolvidos em vários cenários de prática, como hospitais, ambulatorios, unidades de atenção primária à saúde, serviços de urgência e emergência, farmácias comunitárias, instituições de longa permanência, domicílios, entre outros (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Os farmacêuticos possuem um papel de grande importância na assistência ao paciente, contribuindo para a redução de erros de medicação e gastos com a farmacoterapia, colaborando na realização de intervenções que objetivam o alcance de desfechos positivos em saúde. Essas intervenções farmacêuticas colaboram com o manejo adequado das doenças e uso correto e seguro dos medicamentos, enfatizando a importância das atribuições clínicas do farmacêutico, não restringindo o profissional apenas à atividade tradicional de dispensação de medicamentos (RIBEIRO et al., 2022).

Os serviços de farmácia clínica foram definidos e conceituados pelo Conselho Federal de Farmácia e incluem: rastreamento em saúde, educação em saúde, manejo de problema de saúde autolimitado, dispensação, monitorização terapêutica de medicamentos, conciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, gestão da condição de saúde e acompanhamento farmacoterapêutico. A seguir, estes serviços são apresentados de forma detalhada (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

3.4.1 Rastreamento em Saúde

No serviço de rastreamento em saúde o farmacêutico identifica indivíduos com doenças que até o momento não foram diagnosticadas, sendo que a detecção e o tratamento prévio de doenças em pacientes assintomáticos ou sujeitos a desenvolvê-las são estratégias importantes para reduzir a morbimortalidade (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

No contexto deste serviço podem ser realizados alguns testes, como medidas de glicemia capilar e de pressão arterial, análises antropométricas, medidas do colesterol e demais parâmetros lipídicos, como também podem ser utilizadas escalas validadas, incluindo o escore de risco de diabetes tipo 2, do inglês *Finland Diabetes Risk* - FINDRISC, o mini-exame do estado mental, o PHQ-9, do inglês *The Patient Health Questionnaire-9*, para rastreamento de depressão, entre outros. A partir dos resultados obtidos, o farmacêutico pode prescrever medidas preventivas ou encaminhar os casos suspeitos a outro profissional ou serviço de saúde para elucidação diagnóstica e tratamento (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

A crescente oferta deste serviço no sistema de saúde é importante para a realização de diagnóstico médico mais precoce e educação ao paciente sobre diversas possibilidades de prevenção (PEELING; YE, 2004; RUZANY; SZWARCWALD, 2000). Os farmacêuticos ocupam um local estratégico no sistema de saúde, conseguindo prover este serviço em diversos cenários, principalmente nas farmácias comunitárias, dada a sua vasta capilaridade e abrangência (VALLS; FERNÁNDEZ-LLIMOS, 2005).

3.4.2 Educação em Saúde

A prática da educação em saúde objetiva o progresso do conhecimento, autonomia e do compromisso dos indivíduos e da comunidade com o autocuidado com a sua saúde, além de proporcionar um envolvimento ativo na vida comunitária. Não deve ser compreendida como uma imposição de conhecimento técnico-científico de forma disseminada e hierárquica pelo profissional de saúde. Educar em saúde não se limita a apenas transmitir informações, incluindo também as mudanças de conhecimentos e práticas existentes (FRADE, 2006).

Entre os aspectos a serem trabalhados pelo farmacêutico durante a provisão do serviço de educação em saúde, cabe destacar: mudanças de hábitos e estilo de vida (por exemplo, cessação do tabagismo); adesão ao tratamento; uso e descarte correto de medicamentos; objetivo do tratamento; informações sobre doenças, fatores de risco e condições de saúde. A Lei nº 13.021 de 2014, ao determinar que a farmácia consiste em uma unidade de prestação de serviços que oferta orientação sanitária individual e coletiva, declara a relevância da prática deste serviço pelo profissional farmacêutico (BRASIL, 2014b; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

3.4.3 Manejo de Problema de Saúde Autolimitado

O problema de saúde autolimitado, também chamado de transtorno menor, consiste em uma doença aguda, de baixa gravidade, de curto período de latência, que causa uma resposta fisiológica, a qual progride sem danos ao paciente. O tratamento eficaz e seguro inclui medicamentos com fins terapêuticos, que não exigem prescrição médica para a sua dispensação, como medicamentos industrializados e fórmulas magistrais - convencionais ou diluídos, plantas medicinais, drogas vegetais e/ou medidas não farmacológicas (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013).

Neste serviço, o profissional farmacêutico realiza o acolhimento do paciente com queixa associada a um problema de saúde autolimitado, avalia e reconhece a demanda de saúde, realiza prescrição e faz as orientações necessárias sobre a adoção de medidas não farmacológicas e medicamentos isentos de prescrição médica (MIP) e, caso necessário, realiza encaminhamento a outros profissionais de saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). O objetivo central do serviço consiste em reduzir a procura à atenção primária à saúde para problemas autolimitados que podem ser tratados com MIP, com a promoção do autocuidado e desafogamento do sistema de saúde (CORRER, OTUKI, 2013).

3.4.4 Dispensação

A dispensação é um ato privativo do farmacêutico, que tem como objetivo promover o acesso ao medicamento e ao seu uso adequado. Neste serviço, o profissional farmacêutico precisa analisar a prescrição de um profissional capacitado, considerando aspectos técnicos e legais, e intervir junto ao prescritor quando necessário. De forma atrelada à entrega do medicamento e de outros produtos para a saúde, o farmacêutico realiza orientações sobre o seu uso adequado e seguro, seus benefícios, conservação e descarte correto, com o intuito de promover o acesso, a segurança do paciente e o uso correto do medicamento. Cabe destacar que este serviço deve ter seu processo de trabalho e orientação ressignificados no Brasil, de modo a possibilitar a exploração de todas as suas potencialidades enquanto serviço clínico (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

3.4.5 Monitorização Terapêutica de Medicamentos

O serviço de monitorização terapêutica de medicamentos (MTM) compreende a mensuração e a interpretação dos níveis séricos de fármacos, com o objetivo de determinar as doses individualizadas necessárias para a obtenção de concentrações plasmáticas efetivas e seguras (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). Este termo é originado do termo em inglês *Therapeutic Drug Monitoring*, sendo definido pela *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* como “especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar a assistência prestada ao paciente, por meio do ajuste individual da dose de fármacos” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2022).

A implementação da MTM inclui técnicas e avaliações farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A realização desse serviço permite a personalização das doses dos medicamentos, não se limitando a uma estimativa básica da concentração plasmática do fármaco. Além disso, a MTM pode ser útil na identificação de problemas associados à farmacoterapia e na adesão do paciente. Durante a interpretação dos resultados dos níveis plasmáticos, deve-se levar em conta alguns fatores, como: o tempo de amostragem em relação à dose, o histórico de dosagem, a resposta do paciente e os alvos clínicos desejados. Estes parâmetros são importantes para determinar o esquema terapêutico mais adequado para a obtenção de uma melhor resposta com menor dano tóxico (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2022).

3.4.6 Reconciliação de Medicamentos

Neste serviço, o farmacêutico elabora uma lista específica com todos os medicamentos em uso pelo paciente, incluindo o nome do medicamento, concentração, forma farmacêutica, dose, via de administração, frequência do uso e tempo de duração do tratamento. A reconciliação é realizada considerando-se as informações do prontuário, da prescrição, do paciente e do cuidador. É um serviço que acontece quando o paciente percorre diferentes níveis de atenção ou passa por diversos profissionais de saúde, com o intuito de reduzir as divergências não intencionais, visando a prevenção de erros de medicação que sucedem divergências

da prescrição médica, como duplicidades ou omissões de medicamentos, evitando resultados negativos. (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

3.4.7 Revisão da Farmacoterapia

Serviço no qual o farmacêutico realiza uma avaliação completa dos medicamentos em uso pelo paciente, com o intuito de reduzir eventos negativos associados à farmacoterapia, otimizar a adesão ao tratamento e seus resultados, como também reduzir a perda de recursos utilizados. A revisão da farmacoterapia remete a um serviço e não à conduta do profissional em manter-se informado sobre a relação dos medicamentos disponíveis no mercado (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

A revisão da farmacoterapia pode ser classificada em quatro tipos distintos (Tipo 1, Tipo 2a, Tipo 2b e Tipo 3), a depender das fontes de informações que o farmacêutico terá à sua disposição para prestar este serviço clínico. Na revisão do tipo 1 o farmacêutico possui acesso apenas aos dados constantes na prescrição do paciente, não havendo interação direta com ele, o que, no cenário hospitalar, é conhecido como análise farmacêutica da prescrição. Uma limitação deste tipo de revisão é a impossibilidade de avaliação da adesão ao tratamento, uma vez que tal atividade demanda contato direto com o paciente. Na revisão do tipo 2a, o farmacêutico possui acesso ao histórico de medicamentos do paciente e interage com o mesmo, enquanto no tipo 2b as fontes de informações incluem histórico de medicamentos e dados clínicos, sem haver contato com o paciente. Por fim, na revisão clínica da farmacoterapia (tipo 3), é possível realizar uma avaliação minuciosa da necessidade, efetividade, segurança e adesão aos medicamentos, uma vez que o farmacêutico possui acesso ao paciente, além dos seus dados de farmacoterapia e dados clínicos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016; GRIESE-MAMMEN et al., 2018).

3.4.8 Gestão da Condição de Saúde

Serviço no qual ocorre o manejo de uma condição de saúde específica, já definida, ou de um risco potencial, através de intervenções administrativas, educativas e assistenciais, visando obter resultados clínicos satisfatórios, redução de

riscos e uma otimização da eficiência e da qualidade da atenção à saúde. Possui como atributo principal o foco em uma condição e tratamento específicos, diferentemente do acompanhamento farmacoterapêutico, que propõe um enfoque voltado ao gerenciamento de todas as condições de saúde e farmacoterapia do paciente (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Esse serviço também é conhecido por programas de gestão da doença, os quais vêm sendo elaborados e consideravelmente ampliados e incorporados em diversos países, desde 1990. A *Disease Management Association of America* descreve gestão da doença como: “um sistema de intervenções e comunicações coordenadas de cuidados em saúde, para pessoas com determinadas afecções, em que esforços de autocuidado do paciente são significativos”. A finalidade desses programas consiste em assegurar o seguimento das diretrizes clínicas para esse público. Os projetos de gestão da doença normalmente são de categoria interprofissional, incluindo enfermeiros, nutricionistas, médicos e farmacêuticos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

A gestão da condição de saúde, no âmbito farmacêutico, tem por objetivo ofertar ao paciente os instrumentos e conhecimentos necessários para sua autonomia para o autocuidado, em um cenário interdisciplinar de saúde, em que o farmacêutico atua juntamente com outros profissionais, com o objetivo de gerir a assistência prestada ao paciente e atingir os resultados terapêuticos específicos (MCGIVNEY et al., 2007). É recomendável que neste serviço sejam desenvolvidos protocolos clínicos ou acordos colaborativos com o prescritor médico, para que seja ampliada a autonomia do farmacêutico para iniciar, realizar modificações ou suspender a farmacoterapia ao longo do acompanhamento do paciente (MCBANE et al., 2015).

3.4.9 Acompanhamento Farmacoterapêutico

Serviço no qual o farmacêutico gerencia toda a farmacoterapia do paciente por meio de avaliação das suas condições clínicas de saúde, fatores de risco potenciais e tratamento, realizando uma série de intervenções gerenciais e educativas, com o intuito de prevenir e resolver problemas na farmacoterapia, visando obter resultados clínicos positivos, minimizar riscos e colaborar para a melhoria da eficiência e da qualidade da atenção à saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

No acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico realiza a assistência ao paciente em múltiplos encontros, reconhecendo problemas associados aos medicamentos e efeitos negativos da farmacoterapia, avaliando as possíveis causas e realizando intervenções para sua prevenção ou resolução. O maior diferencial deste serviço farmacêutico, quando comparado aos demais, consiste na percepção de continuidade do cuidado farmacêutico em diversos encontros com o paciente. Ainda, devido à sua completude e complexidade, praticamente todos os serviços clínicos citados anteriormente podem ser executados no decorrer da provisão do serviço de acompanhamento farmacoterapêutico (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

4. MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Uma revisão sistemática de revisões sistemáticas com meta-análises de serviços farmacêuticos clínicos foi conduzida de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS et al., 2023) e reportada de acordo com o *checklist* PRISMA (PAGE et al., 2021). O protocolo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* - PROSPERO - sob número CRD42024580944.

Em um primeiro passo, foi realizada, em julho de 2023, a atualização da revisão sistemática conduzida por Tonin e colaboradores (TONIN et al., 2022), sendo incluídos estudos publicados até 01 de janeiro de 2023. Para assegurar a consistência da seleção dos estudos, o time de pesquisa original foi consultado, sendo realizadas discussões sobre os critérios de elegibilidade.

Todo o processo de seleção dos estudos, incluindo leitura dos títulos e resumos e avaliação na íntegra, foi realizado por dois revisores de forma independente (JAD e FFMV, na atualização). No caso de divergências nas etapas de consenso, um terceiro revisor (IR) foi consultado.

O conjunto de RSMA avaliado integra um banco de dados cuidadosamente compilado ao longo do tempo, desenvolvido pelo projeto DEPICT (www.depictproject.org), previamente utilizado em outros estudos de meta-síntese (SABATER-HERNANDEZ et al., 2016; ROTTA et al., 2017; TONIN et al., 2019; BONETTI et al., 2020; BONETTI et al., 2022a; BONETTI et al., 2022b; TONIN et al., 2022).

Cabe destacar que o projeto DEPICT é um projeto guarda-chuva, integrando outros trabalhos, como a caracterização das RSMA incluídas e avaliação dos desfechos analisados.

4.1.1 Fontes de Informação e Estratégias de Busca

As buscas pelos estudos foram realizadas nas bases de dados PubMed (que inclui MEDLINE e PubMed Central), Scopus e Web of Science, não sendo limitadas por algum idioma específico ou por data de publicação. Os seguintes descritores

foram utilizados: *pharmaceutical care*, *pharmacy services*, *pharmaceutical services* e *meta-analyses*, os quais foram combinados com os operadores booleanos “OR” e “AND”. As estratégias de busca completas são apresentadas no Apêndice 1. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas referências dos artigos incluídos.

4.1.2 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídas meta-análises de estudos primários intervencionais e observacionais que compararam um serviço clínico prestado por farmacêuticos com o atendimento usual ou prestado por outro profissional de saúde. Cuidado ou atendimento usual foram definidos como o cuidado habitual provido aos pacientes na prática regular. Ademais, os estudos foram excluídos caso atendessem a um dos seguintes critérios: a) artigos escritos em caracteres não romanos; b) revisões sistemáticas sem meta-análise; c) meta-análises desatualizadas (apenas a versão mais recente da meta-análise foi incluída para evitar resultados duplicados); d) intervenções ou serviços prestados por uma equipe multidisciplinar sem diferenciar o papel do farmacêutico.

4.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Uma planilha padronizada do Microsoft Office Excel® foi utilizada para extrair os dados dos estudos, incluindo os nomes dos autores, ano de publicação, idioma, país onde o estudo foi realizado, com base na afiliação do primeiro autor, e o periódico de publicação. Além disso, foi registrado se os termos "revisão sistemática", "meta-análise" e "farmacêutico" foram mencionados no título e no resumo do artigo.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando-se uma planilha adaptada e configurada no Microsoft Office Excel®, contendo os 16 domínios da ferramenta AMSTAR-2. Cada item dentro de cada domínio foi avaliado como "sim" ou "não". Os domínios foram então classificados como "sim", "não" ou "parcialmente sim" para aqueles com mais de um item e classificações discrepantes. Os domínios 9 e 11 foram divididos em dois cenários diferentes: para estudos controlados randomizados e estudos não randomizados. Seguindo as recomendações da equipe de desenvolvimento, não foi gerado um escore numérico geral para a ferramenta. A qualidade metodológica geral da RSMA foi classificada como "alta", "moderada",

"baixa" ou "criticamente baixa" de acordo com os critérios descritos na publicação original do AMSTAR-2 (SHEA et al., 2017).

Inicialmente, a ferramenta foi estudada e discutida entre todos os pesquisadores. Na sequência, foi realizada a avaliação da qualidade metodológica de uma amostra (n=10) dos estudos incluídos, de forma independente pelos revisores, seguido de discussões para minimizar discrepâncias na interpretação de cada questão de cada domínio da ferramenta. Após ajustes no alinhamento para obtenção de concordância nas avaliações, os pesquisadores realizaram a avaliação da qualidade metodológica dos demais estudos, sempre em duplicata (JAD e CRMF e JAD e ISP). No caso de divergências nas etapas de consenso, um terceiro revisor (IR) foi consultado.

Embora a ferramenta ROBIS seja utilizada para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas — complementando a AMSTAR-2 —, ela não foi adotada neste trabalho, pois não se objetivou comparar diferentes instrumentos. Além disso, apesar de a avaliação da qualidade metodológica das RSMA ser uma etapa importante, o foco central do estudo foi a realização de análises de sensibilidade utilizando exclusivamente a AMSTAR-2.

4.3 ANÁLISE DOS DADOS

A qualidade metodológica das RSMA foi inicialmente avaliada utilizando a AMSTAR-2, seguindo-se rigorosamente os critérios descritos na publicação original em relação à consideração de itens críticos e não críticos. Em seguida, foram analisadas as mudanças na classificação geral de cada RSMA ao remover hipoteticamente a designação de criticidade de cada domínio (ou seja, domínios 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15) na ferramenta original.

Análises descritivas foram realizadas. A associação entre as quatro categorias de qualidade geral e o ano de publicação do artigo foi avaliada utilizando o teste de Kruskal-Wallis. Cada RSMA foi classificada como anterior ou posterior a quatro datas diferentes: 2007 (publicação da AMSTAR-1) (SHEA et al., 2007), 2009 (publicação do PRISMA) (MOHER et al., 2009), 2011 (criação da plataforma PROSPERO) (PAGE; SHAMSEER; TRICCO, 2018), e 2017 (publicação da AMSTAR-2) (SHEA et al., 2017). A associação entre a qualidade geral (variável ordinal) e a condição pré-pós para cada uma das quatro datas foi avaliada com o teste *linear-by-linear*.

Foram realizados testes qui-quadrado para avaliar a associação entre a data de publicação do artigo (descrita como antes ou depois do ano mediano de publicação) e a mudança na classificação da qualidade metodológica, excluindo a designação de criticidade de cada um dos 7 domínios.

As análises foram realizadas no IBM SPSS v. 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Valores de p inferiores a 5% foram considerados estatisticamente significativos.

5. RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Por meio das buscas nas bases de dados, foram recuperados 1.006 registros, após exclusão das duplicatas. Durante a fase de triagem, 713 artigos foram considerados irrelevantes e na fase de avaliação na íntegra 140 artigos não atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo incluídas 153 revisões sistemáticas com meta-análises. Nenhum estudo adicional foi recuperado por meio de busca manual. O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 2. A lista dos estudos excluídos com os respectivos motivos da exclusão está disponível no Apêndice 2.

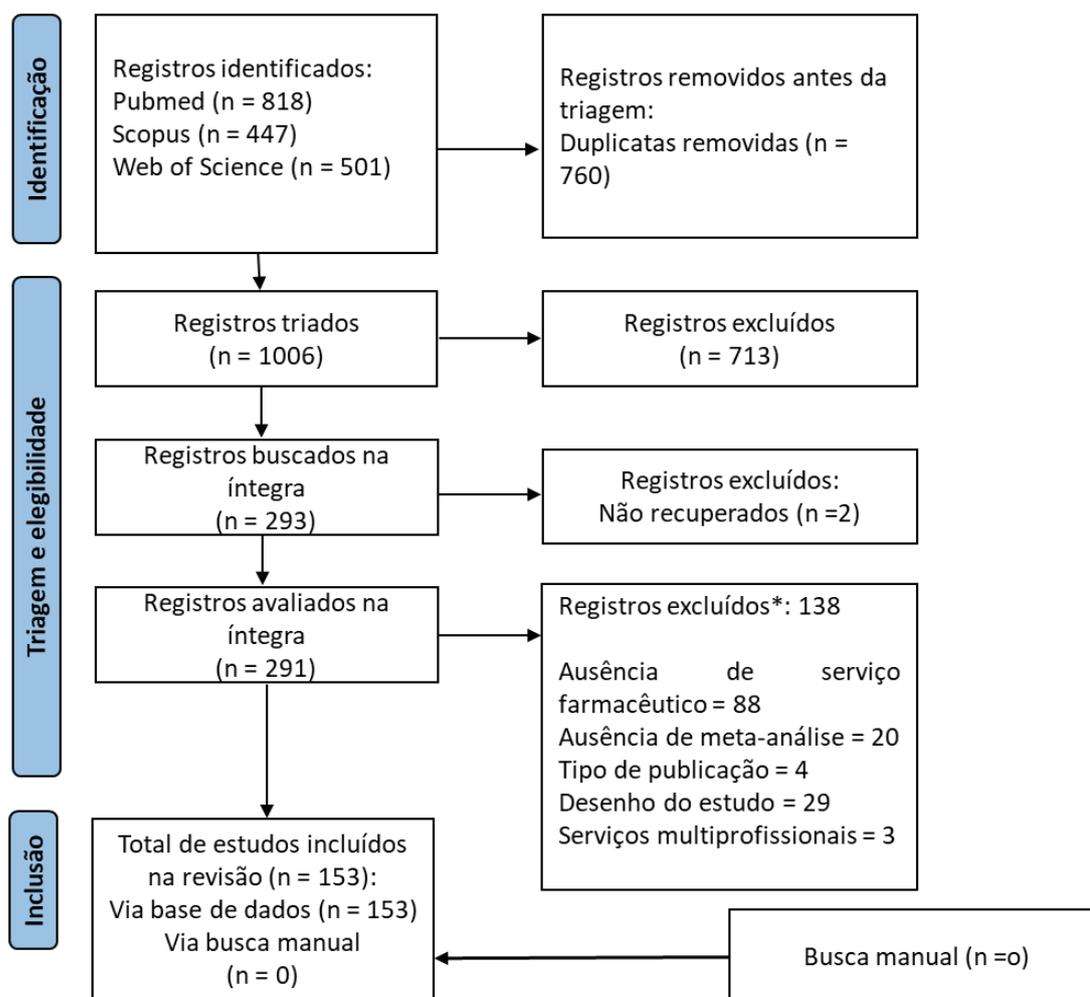


Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

*Os motivos de exclusão dos registros ultrapassa 138 uma vez que alguns registros foram excluídos por mais de um motivo.

Fonte: Traduzido de Page et al., 2021.

As 153 revisões sistemáticas incluídas foram publicadas entre 1989 e 2023, com maior número de publicações (n=20) nos anos de 2016 e 2019. A mediana do ano de publicação foi 2018, com intervalo interquartil variando de 2016 a 2021. Cabe destacar que, embora as buscas tenham sido realizadas utilizando-se o filtro de data de publicação de 2022, seis estudos publicados em 2023 foram recuperados, visto que no ano de 2022 foram publicados online (*ahead of print*) e em 2023 tiveram sua publicação oficial.

Os estudos analisados foram conduzidos em 35 países distintos, sendo considerado o país de afiliação do primeiro autor. Os países que obtiveram maior frequência de publicação, ordenados em ordem decrescente, foram: Estados Unidos (n=33), Austrália (n=16), China (n=15), Inglaterra (n=14) e Canadá (n=11). Juntos, estes 5 países somaram um total de 89 artigos, o que representa 58,16% do total de artigos analisados.

Em relação ao número de autores, 851 participaram da publicação dos estudos, sendo 743 autores distintos. A distribuição mais comum do número de autores por artigo concentrou-se predominantemente entre 4 e 6 autores. Já em relação às revistas científicas, os 153 estudos foram publicados em 81 revistas diferentes, sendo a *Annals of Pharmacotherapy*, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* e *British Journal of Clinical Pharmacology* aquelas em que mais artigos foram publicados (n=30; 19,6%).

Do ponto de vista da qualidade de relato, 135 (88,2%) artigos incluíram o termo "meta-análise" nos títulos e 107 (69,9%) nos resumos, enquanto 107 (69,9%) apresentaram o termo "revisão sistemática" nos títulos e 78 (51,0%) nos resumos. Além disso, o termo "farmacêuticos" foi incluído em 93 (60,8%) títulos e em 127 (83,0%) resumos.

5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA COM A AMSTAR-2 ORIGINAL

A aplicação da ferramenta AMSTAR-2 nas 153 revisões sistemáticas recuperadas, seguindo-se as instruções originais, resultou em 138 (90,2%) classificadas como tendo qualidade metodológica criticamente baixa, 13 (8,5%) qualidade baixa, e apenas duas (1,3%) qualidade moderada. Nenhum estudo foi classificado como tendo alta qualidade metodológica. Na Tabela 1 são apresentados os resultados detalhados para cada domínio da AMSTAR-2, e no Apêndice 3 são

descritas as respostas para cada item da ferramenta, considerando cada estudo avaliado.

Tabela 1 - Resultados da aplicação da AMSTAR-2 nas revisões sistemáticas com meta-análises de serviços farmacêuticos clínicos (continua)

Domínio	Número de RSMA	Sim (%)	Parcialmente Sim (%)	Não (%)
# 1: Provisão dos componentes da PICO	153	99,3	-	0,7
# 2: Declaração explícita sobre a existência de um protocolo de revisão e justificativas para quaisquer desvios significativos dele	153	33,3	3,3	63,4
# 3: Justificativa para a inclusão dos desenhos de estudo na revisão sistemática	153	52,3	-	47,7
# 4: Emprego de uma estratégia abrangente de busca na literatura	153	3,9	41,8	54,2
# 5: Seleção dos estudos em duplicata	153	81,0	-	19,0
# 6: Extração dos estudos em duplicata	153	74,5	-	25,5
# 7: Provisão de lista dos estudos excluídos com justificativas	153	11,8	-	88,2
# 8: Descrição detalhada dos estudos incluídos	153	64,1	19,0	17,0
# 9A: Avaliação do risco de viés – apenas ECR	142	83,1	3,5	13,4
# 9B: Avaliação do risco de viés – apenas ECNR	73	79,5	-	20,5
# 10: Reporte de fontes de financiamento dos estudos primários	153	2,0	-	98,0
# 11A: Uso de métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados (em caso de MA) – apenas ECR	143	73,4	-	26,6
# 11B: Uso de métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados (em caso de MA) – apenas ECNR	78	64,1	-	35,9
# 12: Avaliação do impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da MA	153	83,7	-	16,3
# 13: Consideração do risco de viés na interpretação dos resultados	153	77,8	-	22,2

Tabela 1 - Resultados da aplicação da AMSTAR-2 nas revisões sistemáticas com meta-análises de serviços farmacêuticos clínicos (conclusão)

Domínio	Número de RSMA	Sim (%)	Parcialmente Sim (%)	Não (%)
# 14: Explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da RS	153	66,0	-	34,0
# 15: Investigação adequada do viés de publicação e discussão sobre seu impacto nos resultados	153	41,8	-	58,2
# 16: Reporte de conflito de interesses na condução da RS	153	95,4	-	4,6

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; MA – meta-análise; RS - revisão sistemática

NOTA: O número de RSMA mudou na avaliação dos domínios 9 e 11 porque o resultado pode não ser aplicável em algumas situações (apenas ECR ou ENCR podem ter sido incluídos).

Os domínios com maior pontuação positiva foram o #1 – provisão dos componentes do acrônimo PICO; e o #16 – reporte de conflitos de interesse na condução da revisão sistemática. Por outro lado, os domínios com menor pontuação foram o #10 – reporte das fontes de financiamento dos estudos primários, com 98% das meta-análises não apresentando esta informação; e o #4 – emprego de uma busca bibliográfica abrangente, com 54,2% dos estudos não atendendo completamente este domínio e 41,8% cumprindo parcialmente. Destaca-se que o domínio 4 é considerado crítico na ferramenta.

Quando realizada correlação entre o ano de publicação do artigo e o resultado global da qualidade metodológica, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa (Kruskal-Wallis $p=0,013$), evidenciando-se uma melhora na qualidade metodológica, passando de criticamente baixa para baixa, com o passar dos anos. A mediana do ano de publicação das RSMA classificadas como tendo qualidade criticamente baixa foi 2018 (IQR 2016 a 2020), enquanto a mediana do ano de publicação das RSMA classificadas como tendo qualidade metodológica baixa foi 2021 (IQR 2018 a 2022). Porém, essa melhora na qualidade metodológica não foi associada à publicação de diretrizes de reporte, condução e registro de revisões sistemáticas (Tabela 2), como AMSTAR-1 ($p=0,476$), AMSTAR-2 ($p=0,241$), PRISMA ($p=0,305$) e PROSPERO ($p=0,157$).

TABELA 2 - Associação entre a qualidade metodológica da revisão sistemática e o desenvolvimento de diretrizes de reporte, condução e registro de revisões sistemáticas.

		Qualidade criticamente baixa	Qualidade baixa	Qualidade moderada	Valor de p
AMSTAR-1 (2007)	Pré	5	0	0	0,476
	Pós	133	13	2	
AMSTAR-2 (2017)	Pré	64	3	1	0,241
	Pós	74	10	1	
PRISMA (2009)	Pré	10	0	0	0,305
	Pós	128	13	2	
PROSPERO (2011)	Pré	18	0	0	0,157
	Pós	120	13	2	

NOTA: Os números indicam os estudos publicados antes e após o desenvolvimento das ferramentas. O ano de publicação de cada ferramenta/plataforma está descrito em parênteses.

5.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA FERRAMENTA COM A REMOÇÃO HIPOTÉTICA DA CRITICIDADE DOS DOMÍNIOS

Os resultados da aplicação da AMSTAR-2, considerando-se os domínios críticos como não críticos, estão apresentados na Tabela 3. Nenhum estudo foi reclassificado como de alta qualidade, e nenhum estudo melhorou em mais de um nível (por exemplo, passando de qualidade criticamente baixa para moderada). O domínio #7 – apresentação da lista e justificativa dos estudos excluídos – demonstrou o maior aprimoramento na qualidade, quando não considerado crítico, com 18 RSMA passando de qualidade criticamente baixa para baixa e 6 de qualidade baixa para moderada. O domínio #9 – avaliação do risco de viés nos estudos primários – e o #13 – consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão sistemática – não apresentaram mudanças quando o *status* crítico foi desconsiderado.

TABELA 3 - Mudanças na qualidade metodológica das RSMA quando removida a criticidade dos domínios

	Qualidade Criticamente baixa → baixa	Qualidade Baixa → moderada	Qualidade Moderada → alta
Domínio 2	3/138 (2,2%)	3/13 (23,1%)	0
Domínio 4	9/138 (6,5%)	3/13 (23,1%)	0
Domínio 7	18/138 (13,0%)	6/13 (46,2%)	0
Domínio 9	0/138 (0,0%)	0/13 (0,0%)	0
Domínio 11	2/138 (1,4%)	1/13 (7,7%)	0
Domínio 13	0/138 (0,0%)	0/13 (0,0%)	0
Domínio 15	10/138 (7,2%)	0/13 (0,0%)	0

NOTA: Com a remoção da criticidade dos domínios originalmente críticos, nenhum estudo teve alteração na qualidade em mais de um nível (ex: qualidade criticamente baixa para moderada e baixa para alta).

Quando a criticidade foi removida do Domínio #7, uma associação significativa foi encontrada entre a data de publicação e a melhoria na classificação da qualidade metodológica (qui-quadrado=8,895; $p=0,003$), com quatro (5,9%) estudos publicados antes de 2018 e 20 (23,5%) publicados após 2018 melhorando a sua classificação. A remoção da designação crítica dos outros quatro domínios (não houve alteração nos domínios #9 e #13) não teve associação com a data de publicação: domínio #2 ($p=0,264$), #4 ($p=0,840$), #11 ($p=0,696$) e #15 ($p=0,342$).

DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade metodológica das RSMA sobre serviços farmacêuticos clínicos com a AMSTAR-2 revelou uma qualidade geral baixa, com 99% das revisões classificadas como tendo qualidade criticamente baixa ou baixa. Esses resultados condizem com estudos prévios contendo meta-análises sobre temas diversos (IOANNIDIS, 2016; MOORE; FISHER; ECCLESTON, 2022), bem como estudos conduzidos na área da farmácia prática (MELCHORS et al., 2012a; AGUIAR et al., 2014; BONETTI et al., 2022a).

O domínio da AMSTAR-2 que apresentou menor pontuação foi o #10 – relato das fontes de financiamento dos estudos primários, com 98% das RSMA não atendendo a este critério. Este item é particularmente importante porque pesquisas demonstram que estudos financiados pela indústria frequentemente produzem resultados enviesados, que favorecem as tecnologias do patrocinador (CANESTARO et al., 2017; GAZENDAM et al., 2022). Vale destacar que, na AMSTAR-1, a avaliação da potencial influência das fontes de financiamento estava combinada em um único item, o item #11, que abrangia tanto os estudos individuais incluídos na revisão sistemática quanto a própria revisão. Na AMSTAR-2, este item foi dividido em dois domínios (#10 e #16). Curiosamente, o domínio #16 – reporte de conflito de interesses na condução da revisão sistemática – foi um dos domínios com maior pontuação entre as RSMA analisadas, com 95,4% delas atendendo a este critério. No entanto, é importante ressaltar que este domínio pode ser considerado menos relevante no contexto dos serviços farmacêuticos clínicos, já que a maioria desses estudos geralmente não é patrocinada pela indústria farmacêutica.

Ao longo dos anos, houve uma leve melhora na qualidade metodológica das RSMA publicadas. No entanto, esse aprimoramento não foi diretamente associado à publicação das duas versões da ferramenta AMSTAR. Da mesma forma, embora a introdução do PRISMA melhore os padrões de relato para revisões sistemáticas e a plataforma PROSPERO promova maior transparência, reprodutibilidade e usabilidade das revisões sistemáticas, essas iniciativas não contribuíram significativamente para elevar os padrões de qualidade metodológica. É importante notar que a lista de verificação do PRISMA e a ferramenta AMSTAR-2 devem ser utilizadas de forma complementar no desenvolvimento e relato de revisões sistemáticas, pois elas têm

propósitos diferentes. O PRISMA foca no relato abrangente do que foi feito durante a condução da RSMA, aumentando a transparência e a replicabilidade do estudo. Portanto, a lista de verificação do PRISMA não avalia se as etapas foram realizadas corretamente, mas sim se foram relatadas de forma adequada (SHEA et al., 2007; FAGGION, 2023). Já a AMSTAR-2 avalia o processo de condução da revisão sistemática, promovendo maior credibilidade e rigor metodológico.

Para avaliação da qualidade geral da revisão sistemática, os desenvolvedores da AMSTAR-2 estabeleceram um sistema de classificação baseado em dois tipos de domínios: críticos e não críticos. Porém, embora sete domínios sejam considerados críticos, há a recomendação que os pesquisadores podem decidir quais itens são mais relevantes para as revisões que estão desenvolvendo. Em nossa análise, mesmo quando a criticidade de cada domínio foi hipoteticamente removida, não houve mudança significativa na qualidade metodológica dos estudos.

O domínio #2 da AMSTAR-2, que se refere ao registro do protocolo de pesquisa, é um dos sete domínios críticos. Sabe-se que desenvolver e aderir a um protocolo bem estruturado, reduz o risco de viés de seleção e relato, além de minimizar o problema decorrente da duplicação não intencional de revisões sistemáticas por diferentes equipes de autores (SHEA et al., 2017; PAGE et al., 2018). Ainda, dada a ausência de uniformidade na terminologia relacionada à farmácia prática (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2023), é essencial realizar buscas bibliográficas abrangentes, complementadas com buscas manuais e exploração da literatura cinzenta, o que destaca a importância de manter o domínio #4 da AMSTAR-2 como crítico. Além disso, para garantir transparência e reprodutibilidade, os autores devem fornecer uma lista dos estudos potencialmente relevantes que foram excluídos, juntamente com a justificativa para cada exclusão, justificando assim a natureza crítica do domínio #7.

Um passo crítico na condução de uma revisão sistemática é avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, ou seja, avaliar a probabilidade de o verdadeiro efeito da intervenção estar superestimado ou subestimado. Deficiências na condução de estudos de intervenções em saúde levantam preocupações sobre a validade interna de seus resultados. Esta avaliação é particularmente importante quando a revisão sistemática inclui estudos não randomizados, o que é comum na área de serviços farmacêuticos clínicos, reforçando a condição crítica do domínio #9. Além disso, como as conclusões de uma revisão são baseadas nos resultados dos estudos incluídos,

qualquer viés nesses resultados pode levar a uma conclusão global enganosa quando os estudos são combinados. De acordo com o domínio #13, os autores de revisões sistemáticas devem considerar os efeitos potenciais do viés nos resultados dos estudos incluídos ao interpretar seus achados e fazer recomendações (HIGGINS et al., 2023; KOLASKI; LOGAN; IOANNIDIS, 2024).

A decisão de realizar uma meta-análise com os dados dos estudos incluídos depende do grau de compatibilidade (ou seja, homogeneidade) entre esses estudos, considerando fatores como participantes, intervenções, comparadores, desfechos e desenho do estudo. Além de avaliar a plausibilidade de combinar os estudos em uma meta-análise, a presença de heterogeneidade deve ser investigada, e os resultados devem ser cuidadosamente considerados. É por conta disso que o domínio #11 da AMSTAR-2 se torna crítico. A heterogeneidade entre os estudos pode ser particularmente importante em revisões de ensaios não randomizados (SHEA et al., 2017). Ainda, os serviços farmacêuticos clínicos compreendem intervenções complexas de saúde com múltiplos componentes que interagem entre si (ROTTA et al., 2015). Como resultado, a literatura frequentemente apresenta alta variabilidade no relato dos efeitos das intervenções farmacêuticas, o que resultará em alta heterogeneidade nas RSMA (SANTSCHI et al., 2011; LAMBERT et al., 2022; KELLY et al., 2023).

Por fim, a cobertura de revistas na área da farmácia prática em bases de dados bibliográficas tem sido relatada como inadequada (MENDES et al., 2019). Assim, a avaliação do viés de publicação é particularmente importante em RSMA realizadas após buscas sistemáticas nessas bases de dados, conforme recomendado pelo domínio #15 da AMSTAR-2. Além disso, ressalta-se que os autores devem realizar buscas bibliográficas abrangentes, incluindo buscas manuais e a revisão da literatura cinzenta.

Por todo o exposto, evidencia-se que todos os domínios críticos definidos na AMSTAR-2 são considerados essenciais na área de farmácia prática. Embora os desenvolvedores da AMSTAR-2 tenham aconselhado os revisores a incluir domínios críticos adicionais conforme necessário, em nosso estudo isso apenas pioraria os resultados e provavelmente aumentaria o percentual de RSMA de qualidade criticamente baixa para mais de 90%.

Conforme já mencionado, as RSMA são os estudos que fornecem o mais alto nível de evidência, sendo fundamentais na orientação das diretrizes de prática clínica

(PAUDYAL et al., 2024). Entretanto, sua confiabilidade depende fortemente da qualidade metodológica com a qual foi conduzida, o que significa que uma RSMA metodologicamente fraca produzirá resultados não confiáveis. Obviamente, garantir a qualidade de uma RSMA é, em primeiro lugar, responsabilidade dos seus autores. Porém, em um sistema de publicação acadêmica com revisão por pares, os revisores e editores também têm um papel na garantia da qualidade dos artigos que publicam, incluindo as RSMA. Entre as iniciativas que objetivam promover a qualidade das publicações, especialmente na área de farmácia prática, destaca-se a criação do *Granada Statements*, pela *International Collaboration of Pharmacy Journal Editors* (ICPJE) (COSTA et al., 2024). O objetivo central é discutir como as revistas científicas podem contribuir para fortalecer a farmácia prática como uma disciplina (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2023; DESSELE, 2024). No *Granada Statements* foram elaboradas dezoito declarações, organizadas em seis tópicos principais: 1) utilização das terminologias corretas nos artigos; 2) elaborar resumos impactantes; 3) realizar as revisões dos artigos por pares; 4) evitar a dispersão de publicações periódicas na área; 5) promover uma utilização mais efetiva e prudente das métricas de desempenho de periódicos e artigos; 6) os autores devem selecionar o periódico que melhor se adeque ao escopo do trabalho (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2023).

Alguns estudos já foram publicados por autores dessa iniciativa (SHCHERBAKOVA et al., 2024; FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2024), sendo um possível objetivo futuro da ICPJE a produção de *checklists* de condução e reporte ou adaptação das diretrizes já existentes, considerando o contexto da área da farmácia prática.

O presente estudo possui algumas limitações. O ano de publicação, e não a data de submissão ou da última atualização (nem sempre disponíveis nos artigos publicados), foi utilizado para a análise das potenciais influências das diretrizes de relato e condução na qualidade das RSMA. Isso pode ter impactado a avaliação das mudanças na qualidade metodológica ao longo do tempo. Além disso, apenas revisões sistemáticas com meta-análises foram incluídas, uma vez que essas revisões tendem a ser mais robustas, com desfechos mais objetivos e mensuráveis, facilitando a tomada de decisão. Ainda, a inclusão de revisões sistemáticas qualitativas poderia resultar na classificação de vários domínios como 'não aplicáveis' na avaliação da qualidade pela ferramenta AMSTAR-2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo evidenciou que a qualidade metodológica das RSMA na área da farmácia prática ainda enfrenta desafios significativos, apesar dos avanços recentes. A maioria das RSMA avaliadas (90,2%) apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, com apenas 1,3% sendo classificadas como tendo qualidade moderada, e nenhuma como alta. A falta de relato sobre fontes de financiamento e a ausência de buscas bibliográficas abrangentes foram os principais fatores que impactaram negativamente a qualidade dos estudos. Esses achados ressaltam a importância da transparência e do rigor metodológico na condução das RSMA.

A análise temporal revelou uma melhora na qualidade dos estudos ao longo dos anos, embora essa evolução não tenha sido diretamente associada à adoção das diretrizes PRISMA ou AMSTAR. Isso sugere que muitos pesquisadores ainda não seguem integralmente as recomendações para o desenvolvimento e o relato de revisões sistemáticas. Por fim, a remoção hipotética da criticidade dos domínios da AMSTAR-2 não resultou em mudanças significativas na classificação global da qualidade.

Este estudo aponta a necessidade de esforços coordenados para aprimorar a qualidade dos estudos na área da farmácia prática, envolvendo pesquisadores, revisores e editores de periódicos científicos. Algumas iniciativas já foram implementadas nesse sentido, com destaque para o *Granada Statements*, promovido pelo ICMJE. Ressalta-se, ainda, a importância contínua da capacitação, da conscientização e do uso adequado de ferramentas metodológicas robustas para garantir que as revisões sistemáticas cumpram seu papel de fornecer o mais alto nível de evidência para a tomada de decisões em saúde. Com o engajamento coletivo da comunidade científica, é possível elevar a qualidade das RSMA e, conseqüentemente, aumentar a confiabilidade das evidências que fundamentam a farmácia prática.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, R.; BETHEL, A.; ROGERS, M.; WHEAR, R.; ORR, N.; SHAW, L. et al. Characteristics, quality and volume of the first 5 months of the COVID-19 evidence synthesis infodemic: a meta-research study. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 27, n. 3, p. 169–177, 3 jun. 2021.
- AGUIAR, P. M.; BRITO, G. C.; CORRER, C. J.; LYRA JUNIOR, DP.; STORPIRTS, S. Exploring the Quality of Systematic Reviews on Pharmacist Interventions in Patients with Diabetes. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 7, p. 887–896, 1 abr. 2014.
- ANDREWS, J. C.; SCHÜNEMANN, H. J.; OXMAN, A. D.; POTTIE, K.; MEERPOHL, J. J.; COELLO, P. A. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 66, n. 7, p. 726–735, jul. 2013.
- BAENA, C. P. Revisão sistemática e metanálise: padrão ouro de evidência? **Revista Médica da UFPR**, v. 1, n. 2, p. 70, 30 jun. 2014.
- BANZI, R.; CINQUINI, M.; GONZALEZ-LORENZO, M.; PECORARO, V.; CAPOBUSSI, M.; MINOZZI, S. Quality assessment versus risk of bias in systematic reviews: AMSTAR and ROBIS had similar reliability but differed in their construct and applicability. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 99, p. 24–32, jul. 2018.
- BOJCIC, R.; TODORIC, M.; PULJAK, L. Adopting AMSTAR 2 critical appraisal tool for systematic reviews: speed of the tool uptake and barriers for its adoption. **BMC Medical Research Methodology**, v. 22, n. 1, 10 abr. 2022.
- BONETTI, A. F.; DELLA, A. M.; LUCHETTA, R. C.; TONIN, F. S.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; PONTAROLO, R. Mapping the characteristics of meta-analyses of pharmacy services: a systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, n. 5, p. 1252–1260, 19 maio 2020.
- BONETTI, A. F.; TONIN, F. S.; DELLA, A. M.; LUCCHETTA, R.C.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; PONTAROLO, R. Methodological quality and risk of bias of meta-analyses of pharmacy services: a systematic review. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 18, n. 3, p. 2403–2409, 2022a.
- BONETTI, A. F.; TONIN, F. S.; LUCCHETTA, R. C.; PONTAROLO, R.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Methodological standards for conducting and reporting meta-analyses: Ensuring the replicability of meta-analyses of pharmacist-led medication review. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 18, n. 2, p. 2259–2268, 2022b.
- BRACKETT, A.; BATTEN, J. Ensuring rigor in systematic reviews: Part 7, critical appraisal of systematic review quality. **Heart & Lung**, v. 53, p. 32–35, maio. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a.

BRASIL. Lei nº. 13.021, de 08 de agosto de 2014. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 ago. 2014b. Seção 1, p. 1, Edição Extra.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília, Df: Ministério Da Saúde, Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos, Departamento De Ciência E Tecnologia, 2021.

BRIGNARDELLO-PETERSEN, R.; SANTESSO, N.; GUYATT, G. H. Systematic reviews of the literature: an introduction to current methods. **American Journal of Epidemiology**, 20 jul. 2024.

CANESTARO, W. J.; HENDRIX, N.; BANSAL, A.; SULLIVAN, S. D.; DEVINE, E. B.; CARLSON, J. J. Favorable and publicly funded studies are more likely to be published: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 92, p. 58–68, 31 ago. 2017.

CARVALHO, A.P.V.; SILVA, V.; GRANDE, A.J. Medicina baseada em evidências Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn. Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38–44, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 ago. 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual**. Conselho Federal de Farmácia - Brasília. 2016.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Monitorização terapêutica de medicamentos: contextualização e arcabouço conceitual**. Conselho Federal de Farmácia – Brasília. 2022.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: **Artmed**, 2013. 454 p.

CORRER, C. J.; ROTTA, I.; SALGADO, T. M.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Tipos de Serviços Farmacêuticos Clínicos: O que dizem as Revisões Sistemáticas? **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 1, p. 21–34, 2013.

COSTA, F. A.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; DESSELLE, S.; ARNET, I.; BABAR, Z.; BOND, C. et al The International Collaboration of Pharmacy Journal Editors (ICPJE) formally constituted to foster quality around clinical and social pharmacy practice research publications. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, 1 out. 2024.

DA SILVA DOURADO, A. **PRISMA 2020 - checklist para relatar uma revisão sistemática**. Disponível em: <<https://eme.cochrane.org/prisma-2020-checklist-para-relatar-uma-revisao-sistematica/>>.

DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. (ed.). **Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses**. In: HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. [S. l.]: Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.

DE SANTIS, K.; PIEPER, D.; LORENZ, R.; WEGEWITZ, U.; SIEMENS, W.; MATTHIAS, K. User experience of applying AMSTAR 2 to appraise systematic reviews of healthcare interventions: a commentary. **BMC Medical Research Methodology**, v. 23, n. 1, 2023.

DESSELLE, S. P. Pharmacy practice and social pharmacy forging ahead. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 20, n. 4, p. 377–378, abr. 2024.

DJULBEGOVIC, B.; GUYATT, G.H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. **LANCET**, v. 390, n. 10092, p. 415-423, 2017.

EL DIB, R. Como interpretar uma metanálise? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 21, 2022.

FAGGION, C. M. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. **BMC Medical Research Methodology**, v. 15, n. 1, 2015.

FAGGION, C.M. Methodological quality, risk of bias, and reporting quality: A confusion persists. **J Evid Based Med.**, v. 16, n. 3, p. 261-263, 2023.

FERNANDEZ-LLIMOS, F.; DESSELLE, S.; STEWART, D.; GARCIA-CARDENAS, V.; BABAR, Z.; BOND, C. et al. Improving the quality of publications in and advancing the paradigms of clinical and social pharmacy practice research: The Granada statements. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, jan. 2023.

FERNANDEZ-LLIMOS, F.; DESSELLE, S.; STEWART, D.; GARCIA-CARDENAS, C.; BABAR, Z.; BOND, C. et al. Improving the Quality of Publications in and Advancing the Paradigms of Clinical and Social Pharmacy Practice Research: The Granada Statements. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 14, n. 1, p. 913–913, 23 fev. 2023.

FERNANDEZ-LLIMOS, F.; PONTAROLLO, R.; TONIN, F. S.; BORBA, H. H. **Interpretação de evidências clínicas**. In: Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas; Pereira LRL, Farias MR, Castro MS, organizadores. *PROFARMA Programa de Atualização em Ciências Farmacêuticas: da Assistência Farmacêutica à Farmácia Clínica: Ciclo 2*. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2019. p. 9-58.

FERNANDEZ-LLIMOS, F. NEGRÃO, L. G.; BOND, C.; STEWART, D. Influence of automated indexing in Medical Subject Headings (MeSH) selection for pharmacy practice journals. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, 1 jun. 2024.

FRADE, J. C. Q. P. **Desenvolvimento e avaliação de um programa educativo relativo à asma dedicado a farmacêuticos de uma rede de farmácias de Minas Gerais**. Belo Horizonte: Fundação Oswaldo Cruz/Centro de Pesquisas René Rachou, 2006

GATES, A.; GATES, M.; DUARTE, G.; CARY, M.; BECKER, M.; PREDIGER, B. Evaluation of the reliability, usability, and applicability of AMSTAR, AMSTAR 2, and ROBIS: protocol for a descriptive analytic study. **Systematic Reviews**, v. 7, n. 1, 13 jun. 2018.

GAZENDAM, A. M.; SLAWASKA-ENG, D.; NUCCI, N.; BATH, OGHERT, M. The Impact of Industry Funding on Randomized Controlled Trials of Biologic Therapies. **Medicines**, v. 9, n. 3, p. 18, 28 fev. 2022.

GRIESE-MAMMEN, N.; HERSBERGER K. E.; MESSERLI, M. et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. **Int. J. Clin. Pharm.**, v.40, n. 5, p.1199-1208, 2018.

HARPE, S. E. Rising to the challenge: Advancing the profession through science and research. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 63, n. 2, p. 456–458, mar. 2023.

HIGGINS, J.P.T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M.J.; WELCH, V.A. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.

IOANNIDIS, J. P. A. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. **The Milbank Quarterly**, v. 94, n. 3, p. 485–514, set. 2016.

JUNI, P.; ALTMAN, D.G.; EGGER, M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. **BMJ**, v. 323, n. 7303, p. 42–46, 7 jul. 2001.

KELLY, W. N.; HO, M. J.; SMITH, T.; BULLERS, K.; KUMAR, A. Association of pharmacist counseling with medication adherence and quality-of-life: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 63, n. 4, p. 1095–1105, 1 maio 2023. 1 maio 2023.

KOLASKI, K.; LYNNE ROMEISER LOGAN; JOHN. Guidance to best tools and practices for systematic reviews. **British Journal of Pharmacology**, v. 181, n. 1, 7 jun. 2023.

LAMBERT, M.; CHLOE C.H. SMIT.; VOS, S. D.; BENKO, R.; LLOR, C.; PAJET, W.J. et al. A systematic literature review and meta- analysis of community pharmacist- led interventions to optimise the use of antibiotics. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 6, p. 2617–2641, 28 fev. 2022.

LEE, S. What tool do undergraduate pharmacy students prefer when grading systematic review evidence: AMSTAR- 2 or ROBIS? **Cochrane Evidence Synthesis and Methods**, v. 1, n. 6, 1 ago. 2023.

LECLERCQ, V.; HILIGSMANN, M.; PARISI, G.; BEAUDART, C.; TIRELLI, E.; BRUYÈRE, O. Best-worst scaling identified adequate statistical methods and literature search as the most important items of AMSTAR2 (A measurement tool to assess systematic reviews). **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 128, p. 74–82, 2020.

LI, L.; ASEMOTA, I.; LIU, B.; GOMEZ-VALENCIA, J.; LIN, L.; ARIF, A.W. et al. AMSTAR 2 appraisal of systematic reviews and meta-analyses in the field of heart failure from high-impact journals. **Systematic Reviews**, v. 11, n. 1, 2022.

LORENZ, R. C.; MATTHIAS, K.; PIEPER, D.; WEGEWITZ, U.; MORCHE, J.; NOCON, M. A psychometric study found AMSTAR 2 to be a valid and moderately reliable appraisal tool. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 114, p. 133–140, 2019.

LOVATTO, P. A.; LEHNEN, C. R.; ANDRETTA, I., CARVALHO, A. D.; HAUSCHILD, L. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285–294, 2007.

MACLURE, K.; PAUDYAL, V.; STEWART, D. Reviewing the literature, how systematic is systematic? **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, 5 abr. 2016.

MENDES, A. M.; TONIN, F. S.; BUZZI, M. F.; PONTAROLO, R.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Mapping pharmacy journals: A lexicographic analysis. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 15, n. 12, p. 1464–1471, dez. 2019.

MCBANE, S. E.; DOPP, A. L.; ABE, A.; BENAVIDES, S.; CHESTER, E. A.; DIXON, D. L. Collaborative Drug Therapy Management and Comprehensive Medication Management—2015. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 35, n. 4, p. e39–e50, abr. 2015.

MELCHIORS, A. C. CORRER, C. J.; VENSON, R.; PONTAROLO, R. An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 34, n. 1, p. 32–42, 2012a.

MELCHIORS, A. Efeitos da atenção farmacêutica nos resultados em saúde dos pacientes: revisão sistemática com meta-análises. 2012. 137f. Tese (doutorado) - Setor de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2012b.

MCGIVNEY, M. S.; MEYER, S. M.; DUCAN-HEWITT, W.; HALL, D. L.; GOODE, J. R.; SMITH, R. B. Medication therapy management: its relationship to patient counseling, disease management, and pharmaceutical care. **Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA**, Washington, v. 47, n. 5, p. 620-628, 2007.

MONTEIRO, R. N. M. Metodologias de meta-análise aplicadas nas Ciências da Saúde. 2010.119f. Dissertação (Mestrado em Aplicações de Estatística às Ciências da Saúde da Vida e do Ambiente) - Programa de Pós-Graduação em Aplicações de Estatística às ciências da Saúde da Vida e do Ambiente, Universidade da Beira Interior (UBI), Covilhã, 2008. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1849/1/Meta-An%C3%A1lise.pdf>

MOORE, R. A.; FISHER, E.; ECCLESTON, C. Systematic reviews do not (yet) represent the “gold standard” of evidence: A position paper. **European Journal of Pain**, v. 26, n. 3, p. 557–566, 8 jan. 2022.

MURAD, M. H.; ASI, N.; ALSAWAS, M.; ALAHDAB, F. New evidence pyramid. **Evidence Based Medicine**, v. 21, n. 4, p. 125–127, 23 jun. 2016.

PAGE, M. J.; SHASEER, L.; ALTMAN, D. G.; TETXLAFF, J.; SAMPSOM, M.; TRICCO, A. C. et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 5, p. e1002028, 24 maio 2016.

PAGE, M. J.; SHAMSEER, L.; TRICCO, A. C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. **Systematic Reviews**, v. 7, n. 1, 20 fev. 2018.

PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n.71, 2021.

PAUDYAL, V. OKUYAN, B.; HENMAN, M. C.; STEWART, D.; FIALOVÁ, D.; HAZEN, A. Scope, content and quality of clinical pharmacy practice guidelines: a systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 22 nov. 2023.

PEELING, R. W.; YE, H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 6, p. 439-446, 2004.

POLLOCK, M.; FERNANDES, R, M.; BECKER, L. A.; PIEPER, D.; HARTLING, L. Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

PULJAK, L. BALA, M.; MATHES, T.; PERICICIC. P, T.; WEGEWITZ, U.; FAGGION, C. et al. AMSTAR 2 is only partially applicable to systematic reviews of non-intervention studies: a meta-research study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 163, p. 11–20, 2023.

RIBEIRO, A. C.; RICCI, D. K.; DE OLIVEIRA, M.; FERREIRA, A. P.; SCHETTINO, G; Farmácia Clínica: transformação do profissional farmacêutico. **R. Científica UBM-Barra Mansa (RJ)**, v. 24, n. 46, p.112-123, 2022.

ROTTA, I.; SOUZA, T. T.; SALGADO, T. M.; CORRER, C. J.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Characterization of published randomized controlled trials assessing clinical pharmacy services around the world. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 13, n. 1, p. 201–208, jan. 2017.

ROTTA, I.; SALGADO, T. M.; FELIZ, D. C.; SOUZA, T. T.; CORRER, C. J.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Ensuring consistent reporting of clinical pharmacy services

to enhance reproducibility in practice: an improved version of DEPICT. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p. 584–590, 12 fev. 2015.

RUZANY, M. H.; SZWARCOWALD, C. L. Oportunidades perdidas de atenção integral ao adolescente: resultados do estudo-piloto. **Adolescência latinoamericana**, Buenos Aires, v. 2, n. 1, p. 26-35, jun. 2000.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83–89, 2007.

SANTOS, J.A.; OLIVEIRA, G.S.; BORGES, T.D.F.F. Metanálise como método para desenvolver pesquisas científicas. **Cadernos da Fucamp**, v. 20, n. 48, p.77-91, 2021.

SANTSCHI, V. Impact of Pharmacist Care in the Management of Cardiovascular Disease Risk Factors. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 16, p. 1441, 12 set. 2011.

SABATER-HERNÁNDEZ, D.; SABATER-GALINDO, M.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; ROTTA, I.; HOSSAIN, L.M.; DURKS, D. et al. A Systematic Review of Evidence-Based Community Pharmacy Services Aimed at the Prevention of Cardiovascular Disease. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 22, n. 6, p. 699–713, jun. 2016.

SHCHERBAKOVA, N.; DESSELLE, S.; BANDIERA, C.; CANEDO, J.; LAW, A. V.; ASLANI, P. Drivers of citations in social pharmacy and practice research articles. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 20, n. 7, p. 590–596, jul. 2024.

SHEA, B. J.; GRIMSHAW, J. M.; WELLS, G. A.; BOERS, M.; ANDERSSON, N.; HAMEL, C. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, n. 1, 15 fev. 2007.

SHEA, B. J.; REEVES, B. C.; WELLS, G.; THUKU, M.; HAMEL, C.; MORAN, J. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, n. 8122, 21 set. 2017.

TONIN, F. S.; LOPES, L. A.; ROTTA, I.; BONETTI, A. F.; PONTAROLO, R.; CORRER, C. J. et al. Usability and sensitivity of the risk of bias assessment tool for randomized controlled trials of pharmacist interventions. **International journal of clinical pharmacy** (Print), v. 41, n. 3, p. 785–792, 9 abr. 2019.

TONIN, F. S.; GMÜNDER, V.; BONETTI, A.F.; MENDES, A.M.; FERNÁNDEZ-LLIMOS, F. Use of 'Pharmaceutical services' Medical Subject Headings (MeSH) in articles assessing pharmacists' interventions. **Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy**, v. 7:100172, 2022.

VALLS, L. T.; FERNÁNDEZ-LLIMOS, F. Cribados desde la oficina de farmacia. Aula de la farmacia: **Revista profesional de formación continuada**, v. 2, n. 17, p. 7-16, Jul./Ago. 2005.

WIENS, A.; ROTTA, I.; ROSSIGNOLI, P.; LUCCHETTA, R. **Incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: procedimentos técnicos**. In: PROFARMA. Programa de Atualização em Ciências Farmacêuticas. Organizadores: Leonardo Régis Leira Pereira, Marení Rocha Farias, Mauro Silveira de Castro. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2023.

WIRTH, F. CADOGAN, C. A.; FIALOVÁ, D.; HAZEN, A.; LUTTERS, M.; VIBHU PAUDYAL. et al. Writing a manuscript for publication in a peer-reviewed scientific journal: Guidance from the European Society of Clinical Pharmacy. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 8 fev. 2024.

WHITING, P. SAVOVIC, J.; HIGGINS, J.; CALDWELL, D.; REEVES, B.; SHEA, B. et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 69, n. 1, p. 225–234, jan. 2016.

APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PubMed	
	("pharmaceutical care"[TIAB] OR "pharmacy services"[TIAB] OR "pharmacy service"[TIAB] OR "pharmaceutical services"[MH] OR pharmacists[MH] OR pharmacist*[TIAB]) AND (Meta-analysis[TIAB] OR meta-analyses[TIAB])
Scopus	
	(TITLE-ABS-KEY (pharmacist OR "pharmacy services" OR "pharmaceutical services" OR "pharmaceutical care")) AND (TITLE-ABS-KEY (meta-analysis OR meta-analyses))
Web of Science	
	(Meta-analysis) AND (pharmacists OR "pharmaceutical service" OR "pharmaceutical care")

APÊNDICE 2 - ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS

Autor, ano	Título do artigo	Motivo(s) da exclusão
Acam et al., 2023	Antimicrobial prescription patterns in East Africa: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Achouri et al., 2021	Prevalence of poor medication adherence in type 2 diabetics in North Africa. Systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Acosta-García et al., 2020	Intervention effectiveness by pharmacists integrated within an interdisciplinary health team on chronic complex patients	Desenho do estudo
Ahmed et al., 2002	Quality and outcomes of heart failure care in older adults: role of multidisciplinary disease-management programs	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Ahmed et al., 2023	Determinants of antibiotic self-medication: A systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Ahumada-Canale et al., 2021	Impact of pharmacist-led medication review on hospital readmission: a meta-analysis and exploratory evaluation of hospitalization definitions	Desenho do estudo
Al Adawi et al., 2020	A systematic review of pharmacist input to metabolic syndrome screening, management and prevention	Desenho do estudo
Albasri et al., 2020	Effective detection and management of hypertension through community pharmacy in England	Desenho de estudo (revisão de literatura)
Almeida et al., 2022	The health-related quality of life in patients with Chagas disease: the state of the art	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Almeida-Brasil et al., 2019	Comparison of the predictive performance of adherence measures for virologic failure detection in people living with HIV: a systematic review and pairwise meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Almunef et al., 2019	Young people and the management of chronic illness by primary care pharmacists: a systematic review	Desenho do estudo
Al-Selwi et al., 2022	Antibiotic prescription in Morocco, national data: Meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Anthony et al., 2019	General medical services by non-medical health professionals: a systematic	Desenho do estudo

	quantitative review of economic evaluations in primary care	
Arunmanakul et al., 2020	Effects of Pharmacist Interventions on HFrEf Outcomes A Systematic Review and Meta-analysis	Desenho do estudo
Azhar et al., 2022	Patient satisfaction with inpatient pharmacy services at tertiary care setting- a meta-analysis of recent literature	O estudo não comparou serviço provido por farmacêutico com serviço provido por outro profissional ou com atendimento usual, apenas avaliando a satisfação dos pacientes e profissionais de saúde com os serviços farmacêuticos ofertados
Badin et al., 2022	Prescription patterns, associated factors, and outcomes of opioids for operative foot and ankle fractures: a systematic review	O estudo não apresentou meta-análise
Baral et al., 2022	Tele-based virtual BP management by pharmacist or nurse practitioner versus office-based PCP led intervention in management of systolic BP: a systematic review and meta-analysis	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Berdot et al., 2016	Interventions to reduce nurses' medication administration errors in inpatient settings: A systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Bolen et al., 2014	Effectiveness and safety of patient activation interventions for adults with type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Bourne et al., 2022	Medication-related interventions to improve medication safety and patient outcomes on transition from adult intensive care settings: a systematic review and meta-analysis	Os serviços foram providos por equipe multiprofissional, não sendo possível extrair dados apenas dos serviços farmacêuticos
Brown et al., 2014	Impact of pharmacists' interventions on readmission rate within 12 months after discharge in heart failure patients: a meta-analysis	Desenho do estudo
Bryant et al., 2023	Effectiveness and cost-effectiveness of team-based care for hypertension: a meta-analysis and simulation study	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Capiou et al., 2020	Medication Counselling in Older Patients Prior to Hospital Discharge: A Systematic Review	Desenho do estudo

Carnes et al., 2022	Interventions to reduce opioid prescriptions following urological surgery: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Carson-Chahhoud et al., 2020	Smoking cessation programs delivered by community pharmacists significantly improve long-term sustained quit attempts: a cochrane meta-analysis	Desenho do estudo
Cazarim et al., 2018	Treatment effect of pharmaceutical care for hypertensive patients in primary care: a systematic review and meta-analyses	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Cazarim et al., 2023	Effect of medication therapy management by pharmaceutical care on blood pressure and cardiovascular risk in hypertension: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Cen et al., 2022	Systematic literature review of adopting eHealth in pharmaceutical care during COVID-19 pandemic: recommendations for strengthening pharmacy services	O estudo não apresentou meta-análise
Chaudhri et al., 2023	Does collaboration between general practitioners and pharmacists improve risk factors for cardiovascular disease and diabetes? A systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e sim o efeito dos serviços ofertados de forma colaborativa entre médicos e farmacêuticos
Cheema et al., 2018	The impact of pharmacists-led medicines reconciliation on healthcare outcomes in secondary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	<i>Reprint</i> de um artigo prévio
Chen et al., 2023	Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Chin et al., 2011	Quality of care of nurse-led and allied health personnel-led primary care clinics	Desenho do estudo
Conn et al., 2008	Meta-analysis of patient education interventions to increase physical activity among chronically ill adults	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Cook et al., 2008	Internet-based learning in the health professions: a meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Cook et al., 2010	Instructional design variations in internet-based learning for health professions education: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico

Coutureau et al., 2022	Impact of pharmacists-led interventions in primary care for adults with type 2 diabetes on hba1c levels: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Cragg et al., 2019	Risk factors for misuse of prescribed opioids: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Cutrona et al., 2010	Physician effectiveness in interventions to improve cardiovascular medication adherence: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Daliri et al., 2021	Medication-related interventions delivered both in hospital and following discharge: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Dalton et al., 2018	Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Damiani et al., 2023	Potentiality of algorithms and artificial intelligence adoption to improve medication management in primary care: a systematic review	O estudo não apresentou meta-análise
Daoust et al., 2022	Evaluation of interventions to reduce opioid prescribing for patients discharged from the emergency department: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Davey et al., 2022	The impact of chemotherapy prescription on long-term survival outcomes in early-stage invasive lobular carcinoma - a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
de Leon et al., 2022	Effectiveness of interventions to improve medication adherence in adults with depressive disorders: a meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Demonceau et al., 2013	Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Deters et al., 2018	A meta-analysis of pharmaceutical care components for diabetes patients provided by community pharmacists	Desenho do estudo
Deters et al., 2018	Effective interventions for diabetes patients by community pharmacists a meta-analysis of pharmaceutical care	<i>Reprint</i> de um artigo prévio

	components	
Elnaem et al., 2020	Impact of Pharmacist-Led Interventions on Medication Adherence and Clinical Outcomes in Patients with Hypertension and Hyperlipidemia: A Scoping Review of Published Literature	Desenho do estudo
Forma et al., 2022	Network meta-analysis comparing the effectiveness of a prescription digital therapeutic for chronic insomnia to medications and face-to-face cognitive behavioral therapy in adults	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Frazer et al., 2019	Systematic review of interventions to improve safety and quality of anticoagulant prescribing for therapeutic indications for hospital inpatients	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Goncalves-Bradley et al., 2022	Discharge planning from hospital (Review)	Os serviços foram providos por equipe multiprofissional, não sendo possível extrair dados apenas dos serviços farmacêuticos
Grimes et al., 2016	Comment on: pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis	Desenho do estudo
Guth et al., 2023	Prescription-based digital interventions in psychiatry : methodology, possible areas of application, and legal framework of digital tools for panic disorder and agoraphobia available in Germany	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Hadi et al., 2014	Effectiveness of pharmacist-led medication review in chronic pain management: systematic review and meta-analysis	Desenho do estudo
Haslam et al., 2022	The effect of food prescription programs on chronic disease management in primarily low-income populations: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Hikaka et al., 2019	A systematic review of pharmacist-led medicines review services in New Zealand - is there equity for Māori older adults?	O estudo não apresentou meta-análise
Holland et al., 2005	Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Honda et al., 2017	Antimicrobial Stewardship in Inpatient Settings in the Asia Pacific Region: A Systematic Review and Meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico

Iskandar et al., 2023	Clinical pharmacy services for tuberculosis management: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Jackson et al., 2023	Telehealth use to address cardiovascular disease and hypertension in the United States: a systematic review and meta-analysis, 2011-2021	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Jin et al., 2018	The effect of communication skills training on patient-pharmacist communication in pharmacy education: a meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Jones et al., 2021	Implementation strategies to improve statin utilization in individuals with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Kahn et al., 2013	Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Kambayashi et al., 2023	Adaptations in the role of pharmacists under the conditions of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Karrar et al., 2021	Metronidazole-induced metallic taste: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Kelly et al., 2020	Association of pharmacist medication counseling with adherence, 30-day readmission, and mortality in high risk patients - a systematic review and meta-analysis of randomized trials	Tipo de publicação (resumo de congresso - o artigo original foi incluído)
Kim et al., 2022	Analyzing adverse drug reaction using statistical and machine learning methods: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Kim et al., 2022	Factors that influence how adults select oral over-the-counter analgesics: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Kunming et al., 2023	Impact of pharmacist intervention in reducing vancomycin-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Lai et al., 2022	Naloxone accessibility without an outside prescription from U.S. community pharmacies: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Leung et al., 2022	Mood and anxiety symptoms in persons taking prescription opioids: a systematic	O estudo não avaliou serviço farmacêutico

	review with meta-analyses of longitudinal studies	
Levengood et al., 2019	Team-based care to improve diabetes management: a community guide meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Lim et al., 2022	Stability implications of repackaged medications in dose administration aids: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Locca et al., 2008	Pharmacological treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in nursing homes: development of practice recommendations in a Swiss canton	O estudo não apresentou meta-análise
Loh et al., 2016	Humanistic and economic outcomes of pharmacist-provided medication reviews in the elderly: a systematic review and meta analysis	Desenho do estudo
Luo et al., 2015	Impact of pharmacist-participated anticoagulation service on warfarin therapy management: A systematic review	Idioma (chinês)
Mc Namara et al., 2019	Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved?	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Melchiors et al., 2015	Effects of pharmaceutical care in the health results of the patients: systematic review with meta analysis	Desenho do estudo
Mellon et al., 2022	Interventions for increasing immunosuppressant medication adherence in solid organ transplant recipients	Os serviços foram providos por equipe multiprofissional, não sendo possível extrair dados apenas dos serviços farmacêuticos
Mes et al., 2018	Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Mills et al., 2018	Comparative Effectiveness of Implementation Strategies for Blood Pressure Control in Hypertensive Patients A Systematic Review and Meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Ming et al., 2021	Medication Review in Preventing Older Adults' Fall-Related Injury: a Systematic Review & Meta-Analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Mohamed et al.,	The impact of pharmacists-led medicines	<i>Reprint</i> de um artigo prévio

2017	reconciliation on healthcare outcomes in secondary care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	
Mohamed et al., 2022	A systematic review with meta-analysis of parental interventions for human papillomavirus vaccine uptake	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Morrissey et al., 2017	Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence and blood pressure control in hypertension: A systematic review and meta-analysis	Desenho de estudo
Mustafa et al., 2023	A meta-analysis on misuse of prescription/otc drugs: how pharmacist can prevent and manage drug abuse	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Ng et al., 2018	Interventions and Strategies to Improve Oral Anticoagulant Use in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Systematic Reviews	Desenho de estudo
Parajuli et al., 2028	Effectiveness of the pharmacist-involved multidisciplinary management of heart failure to improve readmission and mortality rates: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Tipo de publicação (resumo de congresso - o artigo original foi incluído)
Patel et al., 2016	Incidence of Adverse Drug Reactions in Indian Hospitals: A Systematic Review of Prospective Studies	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Pedersen et al., 2018	Elusive search for effective provider interventions: a systematic review of provider interventions to increase adherence to evidence-based treatment for depression	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Perez et al., 2016	Comparing the effectiveness of pharmacist-managed warfarin anticoagulation with other models: a systematic review and meta-analysis	Desenho do estudo
Prakasam et al., 2021	Benefits of patient/caregiver engagement in adverse drug reaction reporting compared with other sources of reporting in the inpatient setting: a systematic review	O estudo não apresentou meta-análise
Qu et al., 2023	Safety profile of eltrombopag in different age groups: an analysis of real-world pharmacovigilance and randomized clinical trials	O estudo não avaliou serviço farmacêutico

Raju et al., 2022	Educational interventions and its impact on the treatment outcomes of diabetic foot ulcer patients	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Rankin et al., 2018	Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people	RS antiga (incluída a mais atualizada)
Rattanaivanon et al., 2022	Effects of pharmacist interventions on cardiovascular risk factors and outcomes: An umbrella review of meta-analysis of randomized controlled trials	Desenho de estudo (umbrella review)
Rendrayani et al., 2022	Pharmacists' knowledge, attitude, and practice of medication therapy management: a systematic review	O estudo não apresentou meta-análise
Ribeiro-Vaz et al., 2016	How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Richter et al., 2011	The effectiveness of teams in organizations: a meta-analysis	Não se trata de revisão sistemática e o estudo não avaliou serviço farmacêutico
Ried et al., 1989	Meta-analysis of research on the effect of clinical pharmacokinetics services on therapeutic drug monitoring	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Roccaforte et al., 2005	Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Roumeliotis et al., 2019	Effect of electronic prescribing strategies on medication error and harm in hospital: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Ruppar et al., 2015	Medication adherence interventions for heart failure patients: A meta-analysis	Desenho do estudo
Ruppar et al., 2019	Pharmacist-delivered interventions to improve medication adherence: a systematic review and meta-analysis	Desenho do estudo
Sadeq et al., 2022	Interprofessional interventions involving pharmacists and targeting the medicines management process provided to older people residing in nursing homes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Saha et al., 2018	Improving antibiotic prescribing by general practitioners: a protocol for a systematic review of interventions involving pharmacists	Desenho do estudo

Satoh et al., 2019	Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis)	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Satria et al., 2023	Prevalence of antibiotics prescription amongst patients with and without COVID-19 in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Schiavo et al., 2022	Cost of adverse drug events related to potentially inappropriate medication use: A systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Schrijver et al., 2022	Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Segal et al., 2019	Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team	Desenho do estudo
Shafiee Hanjani et al., 2019	Interventions to optimise prescribing in older people with dementia: a systematic review	Desenho do estudo
Shin et al., 2023	Evaluation of robotic systems on cytotoxic drug preparation: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Sighinolfi et al., 2014	Collaborative care for depression in European countries: A systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Sirois et al., 2023	How does deprescribing (not) reduce mortality? A review of a meta-analysis in community-dwelling older adults casts uncertainty over claimed benefits	O estudo não apresentou meta-análise (avaliou resultados dos estudos primários incluídos em meta-análise prévia)
Sun et al., 2022	Non-biomedical factors affecting antibiotic use in the community: a mixed-methods systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Tan et al., 2016	Clinical and economic outcomes of pharmacist-provided home based medication review in the elderly: a systematic review and meta-analysis	Desenho do estudo
Tecklenborg et al., 2020	Interventions to reduce adverse drug event-related outcomes in older adults: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Teni et al., 2022	Systematic review and meta-analysis of medicine use studies in Ethiopia using the WHO patient care indicators with an	O estudo não avaliou serviço farmacêutico

	emphasis on the availability of prescribed medicines	
Teoh et al., 2022	Global prevalence of burnout among pharmacists: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Tonin et al., 2022	Use of 'Pharmaceutical services' Medical Subject Headings (MeSH) in articles assessing pharmacists' interventions	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Tomlinson et al., 2020	Successful care transitions for older people: a systematic review and meta-analysis of the effects of interventions that support medication continuity	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Tucker et al., 2017	Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Tyler et al., 2019	Interventions to improve discharge from acute adult mental health inpatient care to the community: systematic review and narrative synthesis	Desenho do estudo
Unverzagt et al., 2016	Improving treatment adherence in heart failure a systematic review and meta-analysis of pharmacological and lifestyle interventions	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Valença-Feitosa et al., 2023	Identifying health outcomes of pharmaceutical clinical services in patients with cancer: A systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico e não apresentou meta-análise
Wagner et al., 2020	Pharmacist's role in hypertension management: a review of key randomized controlled trials	Desenho do estudo
Wallerstedt et al., 2014	Medication reviews for nursing home residents to reduce mortality and hospitalization: systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Xia et al., 2018	The effect of online versus hospital warfarin management on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Xu et al., 2014	Persuasive attributes of medication adherence interventions for older adults: a systematic review	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Xu; Wheeler; Zuo, 2022	The effectiveness of interventions to increase participation and physical	O estudo não apresentou meta-análise

	activities in parks: a systematic review of the literature	
Yang et al., 2017	Continuity of Care to Prevent Readmissions for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Yang et al., 2017	Effect of medication education in clinical pharmacists on patients' benefit: systematic review and Meta-analysis	Idioma (chinês)
Yu et al., 2019	Metformin prescription and aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Yang et al., 2022	Antithrombotics prescription and adherence among stroke survivors: A systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Zavala-González et al., 2017	[Effectiveness of interventions for improving drug prescribing in Primary Health Care]	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Zay et al., 2023	Association between antimicrobial stewardship programs and antibiotic use globally: a systematic review and meta-analysis	O estudo não avaliou serviço farmacêutico
Zeng et al., 2022	Paroxetine combined with traditional chinese medicine prescriptions in the treatment of postpartum depression: A systematic review of randomized controlled trials	O estudo não avaliou serviço farmacêutico

APÊNDICE 3 - RESULTADO PORMENORIZADO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Autor	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11A	Q11B	Q12	Q13	Q14	Q15	Q18	GLOBAL
Emerson; Sapat; Mann, 1999	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	PS	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	CRITICAMENTE BAIXO
Royal et al., 2006	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Machado et al., 2007	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Machado et al., 2007	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Phanisaikar et al., 2007	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO								
Holland et al., 2008	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	PS	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Machado et al., 2008	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Carier et al., 2009	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO						
Leimense; Nieboer; Huijman, 2009	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Ni; Chen; Huang, 2009	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Chisholm-Burns et al., 2010	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	NÃO	PS	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Li; Mac; Ping, 2010	SIM	NÃO	SIM	PS	NÃO	SIM	NÃO	PS	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Sackow et al., 2010	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Bennett et al., 2011	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	PS	NÃO	PS	NÃO	NÃO	NÃO	Sem MT	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Collinet et al., 2011	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Moropido et al., 2011	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Rubio-Vakera et al., 2011	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	PS	NÃO	PS	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Santoshi et al., 2011	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Santoshi et al., 2012	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	PS	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Lee et al., 2013	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Chesmax Sutcliffe; Singer, 2014	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Haith et al., 2014	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO

Saba et al., 2014	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Santocchi et al., 2014	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Tan et al., 2014	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Thomas et al., 2014	SIM	NÃO	PS	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Zhong et al., 2014	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Connell et al., 2015	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Hohai et al., 2015	SIM	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Melidi et al., 2015	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Rochat et al., 2015	SIM	NÃO	PS	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Vishwanathani et al., 2015	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Wang et al., 2015	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Aquilar et al., 2016	SIM	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	BAIXO						
Welsh et al., 2016	SIM	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Barry et al., 2016	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Brown et al., 2016	SIM	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Conn Ruppel, Chase, 2016	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO						
Deichmann et al., 2016	SIM	NÃO	PS	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Iseroff et al., 2016	SIM	SIM	PS	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Johansson et al., 2016	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Kang et al., 2016	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Loth, Chesni, Wee, 2016	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Mesmeren et al., 2016	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Misener, McLachlan, Brien, 2016	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO

Masonary; McLachlan; Brien, 2016	SIM	NÃO	SIM	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Mohammed Moles; Chen, 2016	SIM	NÃO	SIM	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Zhou et al., 2016	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	CRITICAMENTE BAUXO											
Raich et al., 2016	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	PS	PS	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Renaudin et al., 2016	SIM	NÃO	SIM	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Ruppert et al., 2016	SIM	NÃO	SIM	NÃO	PS	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Van Driel et al., 2016	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAUXO										
Weeks et al., 2016	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	CRITICAMENTE BAUXO											
Conn and Ruppert, 2017	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	Incluido somente ECRs	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO									
Crawshaw et al., 2017	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	CRITICAMENTE BAUXO											
Cliveira et al., 2021	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	CRITICAMENTE BAUXO											
Fazal et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	NÃO	PS	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAUXO										
Hou et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	PS	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Huskies et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	PS	PS	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	CRITICAMENTE BAUXO											
Khalil et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	BAUXO											
Mozay et al., 2017	SIM	SIM	NÃO	PS	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	MODERADO											
Normansell; Kew; Slovold, 2017	SIM	NÃO	SIM	PS	PS	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	BAUXO											
Rodrigues et al., 2017	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Sawangit; Kheir; Chalokunakul, 2017	SIM	PS	SIM	SIM	PS	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAUXO
Eikenhoedjer et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	NÃO	PS	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAUXO										

Van Spall et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Yeghoubi et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	CRITICAMENTE BAIXO
Zhu et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Bukhsh et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Bukhsh et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Dawoud et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Barré et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	SIM	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Delers et al., 2017	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Dokuu et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Gray et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	Sem MT	NÃO	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Jeeong and Lee and J.L., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	Sem MT	NÃO	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Michals et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	Sem MT	NÃO	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Nguyen et al., 2018	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Ramsbeck et al., 2018	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Reidbarr, Heuer, Parrot, 2018	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Xu et al., 2018	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Arand et al., 2019	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Babar et al., 2019	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	NÃO	Sem MT	SIM	NÃO	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Bonetti et al., 2020	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	MODERADO
Choi and Kim, 2019	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Edwards et al., 2019	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Lee et al., 2019	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO

Lussler et al., 2020	SIM	PS	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
McKay et al., 2019	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	Sem MT	NÃO	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO							
Mubarak et al., 2019	SIM	PS	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Parajuli et al., 2019	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	Sem MT	SIM	CRITICAMENTE BAIXO									
Presley, Crook, Pavlova, 2019	SIM	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Safar, Hawes, Mazza, 2019	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Snowell, 2020	SIM	PS	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO									
Tasari et al., 2021	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Yuan et al., 2019	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO									
Zhang et al., 2020	SIM	NÃO	NÃO	PS	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Abbott et al., 2020	SIM	SIM	SIM	PS	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO									
Alshetri et al., 2020	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Brown et al., 2019	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO									
Lee, Mak, Tang, 2019	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Martinez-Mardones et al., 2019	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Mizokami et al., 2019	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Dixon et al., 2020	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Jia et al., 2020	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO									
Lin et al., 2020	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Manias, Kuslic, Wu, 2020	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	Sem MT	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO									
Naseriashari et al., 2020	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO

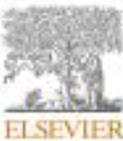
Maqatta et al., 2019	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Nassur et al., 2020	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Qin et al., 2020	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Singh-Franco et al., 2020	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Yi et al., 2020	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Ahmed et al., 2021	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO
Al-Balqaie, E. Cheema; Hadi, 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Arunimesaku et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO
Bunchalua et al., 2022	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Foot et al., 2021	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO
Ruz-Rainos et al., 2021	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Jaini et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	PS	Incluido somente ECRs	NÃO	PS	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO
Kelly et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Lee; Naz; 2021	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Mahdavi; Esmaily, 2021	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Marum et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	PS	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO
Mensopur; Celis, 2021	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Murray et al., 2021	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Nakanishi et al., 2020	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	PS	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	Sem MT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Chafiqe-Habiba et al., 2020	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	PS	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Powell et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Sornuacher et al., 2021	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	Incluido somente ECRs	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO
Thapaler et al., 2021	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	PS	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	CRITICAMENTE BAIXO

Seppala et al., 2022	SIM	SIM	SIM	PS	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	CRITICAMENTE BAIXO							
-------------------------	-----	-----	-----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----------------------

Legenda: ECRs = estudos clínicos randomizados; ECRs = estudos clínicos não randomizados; MA = meta-análise; PS = parcialmente sim

ANEXO 1 - ARTIGO PUBLICADO: Assessing methodological quality of systematic reviews with meta-analysis about clinical pharmacy services: A sensitivity analysis of AMSTAR-2

Research in Social and Administrative Pharmacy 21 (2023) 110–115



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Research in Social and Administrative Pharmacy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rasap



Original Research Paper

Assessing methodological quality of systematic reviews with meta-analysis about clinical pharmacy services: A sensitivity analysis of AMSTAR-2

Inajara Rotta^a, Joyce A. Diniz^b, Fernando Fernandez-Llimos^{c,*}

^a Department of Pharmacy, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil
^b Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil
^c Applied Molecular Biosciences Unit (UCIBIO), Laboratory of Pharmacology, Department of Drug Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Keywords:
 Systematic review
 Meta-analysis
 Pharmaceutical services
 Pharmacists
 Reproducibility of results

ABSTRACT

Background: Systematic reviews are critical for evidence-based healthcare decisions, but their validity depends on the quality of conduct and reporting. AMSTAR-2, a widely used tool for assessing the quality of systematic reviews, identifies seven critical domains influencing review validity, although its developers recommended flexibility in prioritizing these domains. To date, no studies have analyzed the impact of this change on systematic reviews with meta-analysis (SRMAs) evaluating clinical pharmacy services.

Objective: To evaluate the quality of SRMAs on clinical pharmacy services and the effect of modifying AMSTAR-2 domains criticality on quality assessment.

Method: Systematic searches (updated January 1, 2023) were conducted in Pubmed, Scopus, and Web of Science to identify SRMAs reporting the effects of clinical pharmacy services. Manual reference list searches of included studies were also performed. The methodological quality of SRMAs was assessed using the AMSTAR-2 tool. Changes in the overall classification of each SRMA were analyzed by hypothetically removing the critical designation for domains in the original tool.

Results: Out of 153 eligible SRMAs, 138 (90.2 %) were classified as critically low quality, 13 (8.5 %) as low quality, and 2 (1.3 %) as moderate quality. Despite slight improvement in methodological quality over time, this change was not directly linked to the creation of various reporting and conducting guidelines and registries. Our analysis showed that the hypothetical removal of the criticality of each AMSTAR-2 domain did not significantly impact the overall quality assessment. Furthermore, all critical domains in AMSTAR-2 are considered essential in the field of pharmacy practice.

Conclusion: Most SRMAs on clinical pharmacy services were classified as low or critically low quality and modifying the AMSTAR-2 domain criticality did not improve these assessments. Researchers, journal editors, and peer reviewers must work to enhance SRMAs quality, which are crucial for providing robust evidence for pharmaceutical services.

1. Introduction

Systematic reviews provide the highest level of evidence by increasing precision and addressing questions that cannot be answered by individual studies alone. As a result, systematic reviews are essential pieces of literature to support evidence-based decision making in health care.¹ However, the validity of these studies depends on the quality of their conduct and reporting. To avoid bias, it is essential that systematic reviews use a robust methodology. Assessing whether robust method was used requires careful critical appraisal.^{2,3}

Previous studies have shown that suboptimal and conflicting systematic reviews with meta-analysis (SRMAs) have been published in health care, with low quality and significant flaws being quite common.^{4–6} The literature has shown that pitfalls are also common in the synthesis of evidence in pharmacy practice.^{7–10}

The A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews¹¹ - AMSTAR-2, is a widely used tool for assessing the methodological quality of systematic reviews. Its first version was published in 2010 and consisted of 11 items assessing reproducibility and quality. However, limitations of AMSTAR-1 have been described, namely that it does not

* Corresponding author. Laboratory of Pharmacology, Department of Drug Sciences, College of Pharmacy, University of Porto, R. Jorge de Viterbo Ferreira 228, 4050-313, Porto, Portugal.

E-mail addresses: inajara.rotta@up.pt (I. Rotta), joycediniz@ufpr.br (J.A. Diniz), llimos@ff.up.pt (F. Fernandez-Llimos).

<https://doi.org/10.1016/j.rasap.2024.11.002>

Received 23 October 2024; Received in revised form 25 November 2024; Accepted 25 November 2024

Available online 28 November 2024

1551-7411/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).