

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Adesão à Terapêutica
Panorama atual e metodologias para a sua avaliação

Rafael D'Assunção Matias

Monografia orientada pela

Professora Doutora Maria Sofia Rodrigues Pintado de Oliveira Martins
Professora Associada da Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Adesão à Terapêutica
Panorama atual e metodologias para a sua avaliação

Rafael D'Assunção Matias

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela

Professora Doutora Maria Sofia Rodrigues Pintado de Oliveira Martins
Professora Associada da Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

2024

Agradecimentos

Primeiramente, agradecer à Professora Sofia por ter aceitado orientar-me nestes últimos passos do meu percurso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e por se ter disponibilizado a pensar e desenvolver um tema do meu interesse. À semelhança do último projeto desenvolvido com a Professora, através da sua orientação, aprendi muito mais sobre uma área que não tinha muito conhecimento e desenvolvi um interesse cada vez maior neste tema à medida que ia pesquisando. Sem dúvida que tornou o meu último projeto da Faculdade mais gratificante do que eu alguma vez poderia ter imaginado.

Agradecer também aos meus amigos de curso, à AEFUL e ao Portihand, se consegui desenvolver esta monografia muito se deve a vocês que me fizeram crescer um pouco mais com os vossos pedidos, desafios e amizade todos os dias.

Aos amigos de Santo António por mesmo estando longe da minha área de formação e por vezes acharem os meus temas de conversa demasiado científicos, por me ajudarem sempre que precisei e por nunca me deixarem desistir.

Aos meus padrinhos e afilhados de faculdade, por acompanharem todas as minhas incertezas e por me darem sempre forças para continuar no caminho certo. Sem os vossos conselhos muito dificilmente estaria confiante do percurso que estou a percorrer.

Agradecer especialmente ao Diogo, à Alexandra, à Helena e à Carolina por terem sido os meus pilares neste curso e na escrita deste trabalho, têm um lugar especial e não consigo expressar o quão sortudo sou por vos ter a meu lado. Espero um dia conseguir retribuir tudo o que já me deram.

Finalmente, agradecer à minha família por cada um de vocês me apoiar incondicionalmente, mas especialmente aos meus pais e irmão por estarem sempre ao fim do dia prontos para me dar um abraço de força, estarem interessados em todos os temas que trago para casa e por serem os meus maiores fãs nesta jornada que é tornar-me farmacêutico. Sabem bem o quanto eu preciso de vocês e agora chegou a altura de retribuir tudo o que me deram.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

A adesão à terapêutica é um conceito crucial na área da saúde dado que se refere à extensão em que os doentes seguem as instruções dadas pelos profissionais de saúde e o plano de tratamento recomendado. Uma adesão efetiva é essencial para o sucesso do tratamento, pois influencia diretamente os resultados clínicos e a qualidade de vida do doente. A não adesão pode ter impactos significativos na eficácia do tratamento, originando resultados de saúde menos favoráveis, aumentando os riscos de complicações e aumentando a carga dos sistemas de saúde. Medir a adesão à terapêutica é fundamental para entender o comportamento dos utentes em relação às suas prescrições médicas, sendo que existem vários métodos de avaliar a adesão, sejam elas medidas diretas, como a medição dos parâmetros bioquímicos e a terapia/toma observada, ou medidas indiretas, como os questionários, preparação individualizada da medicação, registos eletrónicos, análise de prescrições e outros métodos de monitorização, sendo estes últimos os mais utilizados na prática profissional.

Este trabalho consistiu numa revisão bibliográfica sobre os diversos motivos que levam um doente a não aderir à sua terapêutica, quais os impactos que este fenómeno acarreta, que tipo de instrumentos existem para que se possa efetuar a medição da adesão e que intervenções farmacêuticas permitem combater a não adesão.

Com a realização desta revisão conseguiu-se concluir que, a nível mundial, estão a ser implementadas estratégias eficazes, principalmente por farmacêuticos comunitários, para melhorar a adesão dos doentes à terapêutica, como por exemplo, a educação do utente, um aconselhamento e acompanhamento mais personalizado, adaptações na transição de cuidados hospitalares e outras medidas para garantir uma adesão mais consistente e adequada, levando a melhores resultados de saúde e qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave: Adesão à Terapêutica; Instrumentos de Medição; Papel do Farmacêutico.

Abstract

Adherence to therapy is a crucial concept in healthcare, as it refers to the extent to which patients follow the instructions given by healthcare professionals and the recommended treatment plan. Effective adherence is essential for successful treatment, as it directly influences clinical outcomes and the patient's quality of life. Non-adherence can have a significant impact on the effectiveness of treatment, leading to less favorable health outcomes, increasing the risk of complications and increasing the burden on health systems. Measuring adherence to therapy is fundamental to understanding users' behavior in relation to their medical prescriptions, and there are various methods of assessing adherence, whether they are direct measures, such as measuring biochemical parameters and observed therapy/taking, or indirect measures, such as questionnaires, individualized preparation of medication, electronic records, analysis of prescriptions and other monitoring methods, the latter being the most widely used in professional practice.

This project consisted of a bibliographical review of the various reasons why patients don't adhere to their medication, the impact of this phenomenon, what kind of instruments exist for measuring adherence and what pharmaceutical interventions can be used to decrease non-adherence.

This review concluded that effective strategies are being implemented worldwide, mainly by community pharmacists, to improve patients' adherence to therapy, such as patient education, more personalized counselling and follow-up, adaptations in the transition from hospital care and other measures to ensure more consistent and adequate adherence, leading to better health outcomes and quality of life for patients.

Keywords: Adherence to Therapy; Measuring Instruments; Role of the Pharmacist.

Abreviaturas

Apps – Aplicações Digitais

AT – Adesão à Terapêutica

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DM – Diabetes Mellitus

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FC – Farmacêuticos Comunitários

HbA1c – Hemoglobina Glicada

MARS - Medication Adherence Scale

MAT - Medida de Adesão aos Tratamentos

MMAS-4 – Morisky Medication Adherence Scale de 4 Itens

MMAS-8 - Morisky Medication Adherence Scale de 8 Itens

MPR - Medication Possession Ratio

NHS – National Health Service

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDC - Proportion of Days Covered

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

RCT - Randomized Control Trial

SIDOM - Sistemas Inteligentes de Dispensa Oral Multidose

TTR – Time in Range

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice:

1	Introdução	8
1.1	Adesão à Terapêutica e a sua importância em termos de Saúde Pública.....	8
2	Metodologia	11
3	Adesão à Terapêutica	12
3.1	Tipos de não adesão à terapêutica.....	12
3.1.1	Não adesão voluntária.....	12
3.1.2	Não adesão involuntária.....	16
3.2	Barreiras à adesão à terapêutica.....	18
3.3	Impactos de não adesão à terapêutica	18
4	Escala de Medição da adesão à terapêutica.....	22
4.1	Métodos diretos.....	22
4.2	Métodos indiretos.....	23
4.3	Inovações nos instrumentos de medição.....	25
5	Papel do Farmacêutico e Intervenções Farmacêuticas na promoção da adesão à terapêutica.....	31
6	Conclusões	39
	Referências Bibliográficas	40

Índice de Figuras:

Figura 1 - Dispositivo E-pill Multi-Alarm TimeCap - Simple Pill Timer (One Medication). Adaptado de https://www.epill.com/timecap.html	27
Figura 2 - e-pill MedSmart Automatic Pill Dispenser. Adaptado de https://www.epill.com/medsmart.html	27
Figura 3 - Dispositivo Hero. Adaptado de https://herohealth.com/	27
Figura 4 - VIZEN EX. Dispositivo de produção de alvéolos individuais de medicação. Adaptado de https://www.myjvm.com/en/product/view.php?idx=80&ckattempt=1	29
Figura 5 – SPD Venalink. Sistema de acondicionamento do tipo blister, personalizável por refeições e por dias da semana. Adaptado de https://www.venalink.es/wp-content/uploads/2020/06/VENALINK-Catalogo-2020-Online_PT.pdf	29

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Funções mais predominantes das apps para a gestão da medicação. Adaptado de <i>Tabi et al. Mobile Apps for Medication Management: Review and Analysis</i> . 33

1 Introdução

1.1 Adesão à Terapêutica e a sua importância em termos de Saúde Pública

Podemos definir adesão à terapêutica (AT) como a medida que relaciona o cumprimento dos utentes no que diz respeito às instruções dadas pelos profissionais de saúde e o plano de tratamento recomendado. Esta definição ajuda-nos a entender a variedade e complexidade dos comportamentos que podem ser vistos como adesão ao tratamento e a identificar possíveis causas para as respostas às terapêuticas (1).

Vários estudos identificam diversos elementos que influenciam a AT. Um estudo *cross-sectional*, que envolveu 164 doentes da Jordânia com insuficiência cardíaca crónica, constatou que a adesão foi consideravelmente maior entre utentes com menos de 60 anos, níveis de educação acima do Ensino Secundário, estado civil casado, que coabitavam com alguém e detentores de seguro de saúde (2).

Um fator que também afeta a AT e que, por sua vez, impacta na Saúde Pública do país é a alimentação. Existem várias razões pelas quais a alimentação tem um impacto negativo na não AT. A falta de alimentos leva ao aumento da fome e faz com que seja dada prioridade às necessidades básicas de sobrevivência em detrimento de outros aspetos, como ao cumprimento da toma da medicação. Além disso, os doentes podem sofrer mais efeitos secundários quando os seus medicamentos não são tomados com alimentos e/ou o seu estado nutricional está comprometido (3).

Outro fator que impacta significativamente a AT são as comorbilidades e, conseqüentemente, a polimedicação. As comorbilidades, definidas como a existência de duas ou mais doenças crónicas, tem um grande impacto na saúde pública e nos cuidados primários (4). A polimedicação pode ser definida como a toma simultânea de cinco ou mais medicamentos diariamente (5). Com a alteração dos estilos de vida e o aumento da esperança média de vida, o aparecimento de comorbilidades tornou-se um fenómeno cada vez mais comum entre a população idosa. Os adultos mais velhos têm frequentemente uma carga de comorbilidades mais elevada que os adultos jovens, com um maior número de medicamentos prescritos e, como tal, enfrentam maiores riscos

relacionados com a saúde quando a não adesão ocorre (6). Revisões sistemáticas recentes demonstram que a prevalência de comorbilidades varia entre 23 e 33%, aumentando ainda mais com a idade (7). Uma vez que a prevalência de comorbilidades nos idosos continua a aumentar, esta representa um desafio significativo para os sistemas de saúde e, conseqüentemente, para a saúde pública em geral (8).

Estes fatores levam a um aumento do risco de complicações associadas às doenças subjacentes. Conduzem também a uma diminuição da qualidade de vida dos doentes, devido a sintomas incapacitantes e a limitações nas atividades diárias (9). Estudos como o de Sendekie *et al.*, que avaliou a AT e o seu impacto no controlo glicémico em doentes com Diabetes Mellitus (DM) do tipo 2 e que possuem várias doenças, concluiu que uma maior proporção de doentes com DM e que apresentam outras comorbilidades apresentava uma baixa adesão aos seus medicamentos e um baixo nível de controlo glicémico. No entanto, os doentes com uma terapêutica mais simples e os doentes com um menor número de condições médicas apresentavam uma menor probabilidade de se tornarem pouco aderentes à sua medicação (10).

Conseqüentemente, a não adesão leva a um aumento dos custos dos cuidados de saúde devido à necessidade de consultas adicionais, exames, tratamentos, hospitalizações, entre outros (9).

Por isso, intervenções para combater a não adesão são cruciais não só para melhorar os resultados em saúde e a qualidade de vida dos doentes, mas também para reduzir os custos dos cuidados de saúde, promover uma melhor utilização dos medicamentos e fomentar um sistema de saúde sustentável. Um *report* da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicado há 20 anos, estimava que apenas 50% dos utentes com doenças crónicas aderiam aos seus regimes de medicação (11). Infelizmente, as estatísticas atuais de não adesão são muito semelhantes (12).

Com o objetivo de reduzir os aspetos negativos da não adesão, torna-se imperativo tentar simplificar os regimes de medicação em muitas circunstâncias. Alguns estudos já investigaram a sua viabilidade, com evidência que sugere que a complexidade pode ser reduzida e que os farmacêuticos correspondem a profissionais de saúde com um grande potencial para o fazer na dispensa diária ou como parte da revisão da medicação (13,14). O farmacêutico desempenha um papel extremamente importante no contexto dos cuidados de saúde e assume diversas responsabilidades nos

serviços de saúde (15). Os serviços prestados na farmácia comunitária têm sido cada vez mais direcionados para o acompanhamento do doente, tendo como exemplos o aconselhamento sobre gestão e prevenção de doenças, aconselhamento sobre a utilização racional de medicamentos e encaminhamento adequado para outros profissionais de saúde relevantes (16). De facto, os farmacêuticos têm o acesso privilegiado à medicação da população, tanto nas farmácias comunitárias como no contexto hospitalar, e é necessária uma sensibilização para este tema, especialmente na população mais idosa para quem a gestão da sua medicação diária pode muitas vezes representar um desafio considerável (17).

Para que seja possível que tanto os farmacêuticos como outros profissionais de saúde possam avaliar a capacidade de um indivíduo gerir a sua medicação de forma autónoma, ao longo dos anos foram desenvolvidos vários instrumentos para este fim (18). Nos últimos anos têm sido utilizados vários métodos para avaliar a AT, incluindo a contagem de comprimidos (19,20), registos de prescrição e revisão de pedidos (21), dispositivos de monitorização eletrónica (22,23) e instrumentos de auto-reporte (24).

Este trabalho tem como objetivo estudar o problema da AT, realizar uma análise abrangente da literatura sobre os diversos instrumentos disponíveis para mensurar a AT, visando compreender as vantagens e desvantagens inerentes a cada abordagem, bem como descrever o papel que o Farmacêutico pode assumir no combate à não adesão.

2 Metodologia

Na elaboração desta dissertação foi realizada uma pesquisa bibliográfica com foco em artigos científicos originais e de revisão, de forma a obter uma revisão integrada e atualizada da informação disponível, entre os meses de janeiro a junho de 2024, utilizando motores de busca como o PubMed e o Cochrane.

A pesquisa foi realizada tendo por base os termos “medication adherence”, “methods of measure”, “direct methods”, “indirect methods”, “public health impact”, “types of non-adhesion”, “voluntary non-adhesion”, “involuntary non-adhesion”, “reasons of non-adhesion” e “pharmaceutical interventions”.

Os critérios de seleção dos artigos que foram utilizados incluíram artigos escritos em português e inglês, com publicação preferencial entre 2017 e 2024, não descurando artigos não incluídos neste intervalo quando o conteúdo se mostrou cientificamente relevante. Além destes, foram consultados sites oficiais como o da Ordem dos Farmacêuticos e do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., relevantes para os temas abordados.

3 Adesão à Terapêutica

3.1 Tipos de não adesão à terapêutica

3.1.1 Não adesão voluntária

A não adesão intencional, ou voluntária, consiste na decisão consciente do doente de não iniciar ou interromper o tratamento devido às crenças, atitudes e expectativas que influenciam a sua motivação (25). Neste tipo de não adesão, as intenções estão estreitamente ligadas a barreiras percetuais ou motivacionais, como as crenças dos doentes sobre o seu tratamento e a sua doença (26).

- Nível Socioeconómico

Vários estudos analisaram a AT em diferentes grupos raciais/étnicos e entre grupos com diferentes níveis socioeconómicos. As taxas de AT são tipicamente mais baixas entre os doentes com um nível socioeconómico mais baixo e com antecedentes de minorias raciais/étnicas. Devido à sua associação com resultados mais fracos, a fraca AT é considerada um fator potencial para as disparidades nos resultados de saúde (27).

- Discriminação da doença

Verificou-se que a discriminação, normalmente medida por auto-reporte, está relacionada com uma menor adesão entre os grupos minoritários. Num estudo com uma população constituída por adolescentes e adultos com anemia falciforme, os doentes que relataram experiências de discriminação no sistema de saúde tinham menos probabilidades de tomar os medicamentos que lhes tinham sido recomendados pelos seus prestadores de cuidados de saúde (28). Os sintomas de, por exemplo, depressão auto-reportados têm sido frequentemente estudados em relação à gestão e à AT, tendo sido associados a uma menor AT em várias doenças e em todas as faixas etárias (29).

- Minorias Raciais/Étnicas

Entre as minorias raciais e étnicas, existem preocupações documentadas sobre a participação na investigação médica e nos cuidados médicos em geral (30). Por exemplo, inquéritos demonstram que doentes afro-americanos com vírus da imunodeficiência humana (VIH)/síndrome de imunodeficiência adquirida têm elevados níveis de preocupação em relação ao tratamento antirretroviral e à infeção pelo VIH.

Os dados de um grande inquérito mostraram que, em relação a outros grupos raciais/étnicos, os afro-americanos apoiavam mais frequentemente a crença de que o VIH é um vírus criado pelo homem e concordavam mais frequentemente com a afirmação de que as pessoas que tomam medicamentos anti-retrovirais são "cobaias humanas" (31).

- Idade e Sexo

Uma revisão sistemática teve como objetivo resumir os resultados dos estudos existentes para determinar a prevalência conjunta e os fatores associados à não adesão à medicação psicotrópica. A não adesão dos doentes à sua medicação psicotrópica foi associada a alguns fatores demográficos não modificáveis, como a idade e o sexo (32). Em três estudos, os doentes com idade igual ou superior a 60 anos tinham maior probabilidade de não aderir à medicação (33). No entanto, um estudo referiu que os doentes jovens (menos de 34 anos) também tinham maior probabilidade de não aderir à medicação (34).

- Doenças crónicas

No que diz respeito à duração do estado de doença, estudos concluíram que a existência de doenças crónicas é um fator preditivo significativo da não AT. Estudos constataam que pessoas que têm uma ou mais doenças há menos de 5 anos têm maior probabilidade de ter uma adesão superior comparativamente às pessoas com comorbilidades há mais de 5 anos (35). Uma razão que poderá explicar a relação negativa entre a adesão e a duração é o facto de a complexidade do tratamento, os regimes de tratamento/efeitos secundários, as complicações da doença, a polimedicação e a intolerância ao tratamento aumentarem à medida que a doença crónica se prolonga (36).

- Regimes de medicação complexos

Os regimes de medicação complexos estão associados a um maior número de erros (por exemplo, erros de autoadministração) e a um risco acrescido de hospitalizações (37). Existem alguns dados que apontam para o facto de a complexidade global do regime de medicação de um idoso estar associada à não adesão. A título de exemplo, a posologia de uma toma diária está associada a uma melhor adesão do que a um regime posológico que envolva duas, três ou mais tomas por dia. Uma revisão

relatou que uma frequência de tomas inferior está associada a uma qualidade de vida relacionada com a saúde semelhante ou superior em pessoas com angina, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), doença de Parkinson e convulsões (38).

- Preocupação a nível dos efeitos adversos

A nível da não adesão, devido à preocupação do aparecimento de efeitos adversos e da dúvida relativa à real necessidade de precisarem de tomar determinada medicação, os participantes de um estudo *cross-sectional* consideraram a medicação que tomam necessária, embora mais de um terço tenha manifestado preocupações quanto à sua toma (39). A maioria não considerava a medicação prejudicial, mas um terço acreditava que os médicos, em geral, prescreviam em demasia. Assim, os resultados ilustram a complexa interação entre as crenças e preocupações dos doentes e as indicações dos profissionais de saúde que gerem as suas condições (40).

Outro estudo, de Morgan *et al.*, que corrobora estas conclusões e que apresenta um desenho de estudo de uma coorte, investigou os níveis de adesão auto-reportada a um tratamento biológico e estabeleceu a contribuição de fatores demográficos, físicos e psicológicos para a AT em causa. Neste estudo, mais de 40% dos doentes tinham uma forte convicção da necessidade de tratamento, mas simultaneamente expressavam fortes preocupações quanto à utilização da medicação, podendo aumentar o fenómeno da não adesão. A identificação deste grupo de risco pode ser particularmente importante para melhorar os resultados clínicos globais (41).

- Sistema de Saúde

Paralelamente, fatores relacionados com o sistema de saúde, tais como a informação sobre a frequência do acompanhamento, a comunicação doente-profissional de saúde, a qualidade da prestação de cuidados de saúde reportada pelos doentes, o nível de informação sobre o tratamento e uma boa relação com o profissional, influenciam a adesão (42,43). É provável que os doentes aumentem a confiança na eficácia do tratamento se sentirem que podem confiar no profissional de saúde que os acompanha. Os resultados do estudo de Balsa *et al.* confirmam estes dados, uma vez que a concordância com o médico, o contacto positivo com os profissionais de saúde e a informação recebida sobre os diferentes aspetos do tratamento influenciam a adesão ao tratamento (44).

- Estilo de vida

Os doentes que seguem uma dieta saudável apresentam frequentemente uma boa AT (45). No entanto, o estudo de Nakajima *et al.* concluiu que doentes com idades compreendidas entre os 20 e os 59 anos, com doenças relacionadas com o estilo de vida e que não se preocupavam com os seus hábitos alimentares e/ou de exercício físico, apresentavam melhores resultados em termos de adesão intencional. Por exemplo, os estudos anteriores mostraram que doentes diabéticos acreditam que a terapêutica farmacológica é mais importante do que a dieta e o exercício, o que pode demonstrar que existe a crença de que tomar medicamentos irá compensar uma dieta pouco saudável e a falta de exercício, resultando numa boa AT (46).

- Ausência de resultados positivos

A adesão aos tratamentos tópicos para várias doenças crónicas da pele, como a psoríase, a acne e a dermatite atópica, é muito fraca. As razões por detrás deste fenómeno são diversas e incluem uma variedade de questões que vão desde a falta de eficácia no tratamento da psoríase à fobia de corticosteroides em doentes com dermatite atópica (47).

Estudos têm vindo a comprovar que a escolha do veículo correto é fundamental para o sucesso da terapia prescrita, bem como para evitar o desperdício de dinheiro nos cuidados de saúde e a não correspondência às expectativas dos doentes. Ter um conhecimento concreto das formulações de medicamentos tópicos é essencial agora, sendo por isso importante a inovação constante para melhorar as propriedades estéticas das terapias tópicas e para melhorar a satisfação, a adesão e os resultados dos doentes (48).

- Mudança frequente da terapêutica

Um estudo de Lindquist *et al.*, publicado em 2012, que teve como objetivo analisar a relação entre a literacia em saúde e as discrepâncias de medicação após um internamento hospitalar, demonstrou que 48 horas após a alta hospitalar mais de metade dos idosos com alta apresentavam uma discrepância na medicação. Quase uma em cada quatro discrepâncias de medicação resultou do facto de os doentes terem optado conscientemente por não seguir as instruções de medicação que receberam no momento da alta hospitalar. Muitos destes idosos, que apresentavam serem literados em saúde,

optaram por ignorar as recomendações do profissional de saúde a nível hospitalar e abstiveram-se de fazer alterações à medicação (49).

- Estado Psicológico

Um estudo de Calderón-Larrañaga *et al.*, publicado em 2016, que teve como objetivo analisar a associação entre a comorbilidade mental e física e a não adesão à medicação anti-hipertensora, constatou que doentes que possuíam doenças do foro mental tinham mais 8% de risco em não aderirem à sua medicação. Os mecanismos através dos quais as perturbações mentais podem afetar a adesão podem incluir a falta de motivação, pessimismo quanto à eficácia do tratamento, diminuição da atenção, da memória e da cognição, diminuição do autocuidado e até mesmo a automutilação intencional (50).

- Custo da medicação

Em 2023, realizou-se um estudo, em Espanha, com o intuito de avaliar a não adesão e analisar os encargos económicos desta e do suposto tratamento aos antidepressivos no ano de 2021 (51). Um dos fatores que contribuíram para a não adesão foram os custos não suportados por seguradoras, particularmente para medicamentos de alto custo (52).

Noutro estudo, realizado no mesmo país, foi observada uma redução na adesão entre 6,8% e 8,3% para medicamentos como estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos recetores da angiotensina II. Esta diminuição verificou-se sobretudo nos doentes mais idosos, reformados e com menores rendimentos. Por outro lado, os investigadores observaram que o aumento da comparticipação não teve um efeito significativo nos medicamentos mais baratos, como os agentes antiplaquetários e os beta-bloqueadores (53).

3.1.2 Não adesão involuntária

A não adesão não intencional, ou involuntária, acontece devido a limitações de capacidade e de recursos que impedem os doentes de pôr em prática a decisão de seguir as recomendações de tratamento dadas pelo profissional de saúde (por exemplo, problemas de acesso a receitas médicas, custos) e, por vezes, envolve limitações

individuais (por exemplo, técnica incorreta de inalação, problemas em lembrar-se das doses) (25).

- Esquecimento da toma

O esquecimento está intimamente relacionado com o estado cognitivo do indivíduo, dado que grupos com mais fragilidades cognitivas têm mais tendência a esquecer-se de tomar a medicação (54). Nas últimas décadas da vida adulta, sabe-se que indivíduos saudáveis são alvo de um declínio cognitivo. Assim, a aquisição de novas informações torna-se menos eficiente, o que, associado a uma diminuição da retenção dessa informação, resulta num desempenho de memória substancialmente mais fraco (55).

A literatura tem identificado estratégias para combater o esquecimento como, por exemplo, a utilização de um simples plano a ser usado por cada doente como uma ajuda para desenvolver rotinas automáticas para a toma da medicação, reduzindo assim a carga cognitiva e, conseqüentemente, o esquecimento (56). O estudo de Johnston *et al.* demonstrou que a não adesão não intencional (como é o caso do esquecimento) é comum no grupo em análise no estudo intervencional, uma vez que a idade é um fator de risco importante para o acidente vascular cerebral (AVC), e o AVC causa frequentemente deficiência cognitiva (como a perda de memória), sendo que um défice cognitivo ligeiro já tem sido associado a uma fraca AT em populações idosas. Demonstra também que intervenções como a adoção de um simples plano, associado ao facto de se modificarem as preocupações dos doentes em relação à medicação, pode melhorar significativamente a adesão (54,56).

- Incapacidade física

Um estudo recente de Chiu *et al.* concluiu que doentes asmáticos que não compreendiam a sua doença e/ou a técnica de manuseamento do inalador tinham uma adesão mais baixa do que os doentes que tinham mais confiança no seu tratamento (57). Outro estudo concluiu que uma técnica incorreta de calibração da dose do inalador levaria a uma maior probabilidade de não adesão e a uma menor efetividade da terapêutica (58).

A dificuldade em utilizar corretamente um inalador foi significativamente associada à adesão dos jovens aos seus medicamentos anti-asmáticos. As diretrizes do

National Heart Lung and Blood Institute afirmam que os prestadores de cuidados de saúde devem ensinar aos doentes e às suas famílias a correta utilização da medicação, tal como a técnica do inalador. As diretrizes também sublinham que os prestadores de cuidados de saúde devem demonstrar a técnica correta e pedir ao doente que repita a demonstração (59). Além disso, quando os jovens vão levantar as recargas dos seus inaladores, os farmacêuticos podem ser um recurso importante para avaliar se estes estão a utilizá-los corretamente e, caso não o estejam, para lhes explicar como melhorar a utilização dos inaladores (60).

3.2 Barreiras à adesão à terapêutica

A disponibilidade e a acessibilidade dos medicamentos são uma questão crítica nos países de baixo e médio rendimentos, onde a escassez destes representa um problema de saúde pública significativo e a acessibilidade aos preços é considerada uma preocupação séria, uma vez que afeta a saúde dos doentes e impõe um encargo financeiro aos mesmos, aos médicos e aos sistemas de saúde (61).

Um resultado importante do estudo de Malhab *et al.*, que teve como objetivo desenvolver e validar uma escala para avaliar o impacto da falta de medicamentos na população libanesa e avaliar a sua associação com a AT, foi o facto de um maior impacto da escassez estar associado a uma menor adesão ao tratamento (62).

Do mesmo modo, um estudo realizado com 22.830 doentes inquiridos em farmácias comunitárias concluiu que a escassez de medicamentos estava relacionada com consequências negativas para os doentes e para o sistema de saúde. Os doentes que enfrentam barreiras à aquisição de medicamentos, tais como problemas de acesso às receitas, custos ou indisponibilidade de stock de medicamentos, podem tornar-se não aderentes ao tratamento (63).

No Líbano, por exemplo, o contexto favorece este problema devido à instabilidade económica e política agravada pela pandemia de COVID-19 e aos muitos desafios enfrentados pelo sistema de saúde, incluindo uma escassez crítica de medicamentos essenciais (64).

3.3 Impactos de não adesão à terapêutica

- Sanitário

A não adesão à terapêutica pode representar um risco superior para os idosos, resultando em piores resultados em termos de saúde em comparação com grupos mais jovens (65–68). Em 2002, uma meta-análise, sobre a influência da adesão nos resultados de saúde, concluiu que as pessoas aderentes tinham quase 3 vezes mais probabilidades de obter um resultado positivo no tratamento do que as pessoas não aderentes. No entanto, esta meta-análise não se limitava à AT, uma vez que incluiu resultados obtidos por medições indiretas e não fornecia uma estimativa específica para os idosos (69).

Mais recentemente, em 2019, foi desenvolvida uma revisão sistemática que teve como objetivo sintetizar a evidência relacionada com a não adesão à medicação em pessoas com idade igual ou superior a 50 anos e a sua associação com os resultados em saúde, incluindo a utilização dos cuidados de saúde, a qualidade de vida, a mortalidade e os eventos clínicos (70). Os principais resultados desta revisão indicam que a não adesão à medicação tem uma associação significativamente negativa a um conjunto de resultados importantes para a saúde dos idosos, nomeadamente a hospitalização e a mortalidade. Os resultados mostraram que os indivíduos não aderentes com idade igual ou superior a 50 anos têm um risco 17% maior de ter uma hospitalização devido a qualquer causa em comparação com os considerados aderentes, o que é consistente com outras revisões não específicas para os idosos (29,71–74). Adicionalmente, um risco significativamente elevado de mortalidade foi associado à não adesão à terapêutica (<80%) e à baixa adesão, respetivamente (70).

Dependendo do papel e do resultado de um determinado medicamento, o impacto da não adesão é suscetível de ser mais problemático em algumas condições de saúde do que noutras. A não adesão e a não iniciação de uma medicação são indiscutivelmente mais importantes nos problemas de saúde em que se demonstrou que a não adesão tem um impacto nos resultados clínicos (por exemplo, aumento da gravidade dos sintomas, morbidade e mortalidade), como o VIH, o cancro, a DM, a asma, as doenças cardiovasculares, as doenças mentais e os transplantes de órgãos (75).

Um exemplo de um impacto a nível sanitário é a asma não controlada em adolescentes. Um estudo de Kaplan *et al.*, que explorou os fatores determinantes da não adesão nos adolescentes com asma e o impacto da escolha adequada do inalador e de uma boa técnica de inalação, constatou que a asma não controlada, resultante de uma

adesão inadequada e de outros fatores, é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade, particularmente em crianças e adolescentes (76). A não adesão pode também levar a um aumento significativo da utilização e dos custos dos cuidados de saúde, incluindo hospitalizações e visitas a serviços de urgência, devido à falta de controlo da doença (77,78). Isto pode incluir o aumento da utilização de corticosteroides orais, que pode ter consequências adversas a curto e a longo prazo (79). Se a não adesão não for detetada, a dose da medicação pode ser aumentada ou pode ser prescrito um tratamento adicional desnecessário para tentar obter o controlo da doença, aumentando assim ainda mais o custo e a complexidade da terapêutica (80).

- Sócio-Económico

A não adesão também tem um importante impacto sócio-económico. Um estudo de Kini *et al.* mostra que nos Estados Unidos o custo total ajustado da não adesão à terapêutica varia entre 949 e 52 341 dólares por ano em todos os estados de doença (81). Apesar dos custos e esforços significativos para resolver o problema da não adesão, os números não melhoraram nos últimos 15 anos (82). Uma das razões pode ser a falta de atuação direta entre a intervenção e os fatores específicos do doente para a não adesão à medicação.

Na Europa, a não adesão demonstrou contribuir para cerca de 200.000 mortes prematuras, com custos que ascendem os 125 mil milhões de euros por ano em hospitalizações evitáveis, cuidados de urgência e consultas (83). Por exemplo, no Reino Unido, em 2017, a *Pharmacy Magazine* estimou que a não adesão custou ao *National Health Service* (NHS) mais de mais de 500 milhões de libras por ano, para além de 300 milhões de libras em medicamentos desperdiçados, que o NHS não pode suportar, especialmente com o aumento dos custos e das exigências de serviço da pandemia de COVID-19 (84).

Exemplos mais específicos, como a adesão ao tratamento de certas doenças, já foram estudados. Budgell *et al.*, com o objetivo de determinar o impacto clínico e económico da não adesão à medicação para a tuberculose, mostraram que, entre as crianças e os adolescentes, os custos médios do tratamento de um doente que não aderiu à terapêutica eram 33,81 dólares mais baixos do que os dos doentes que aderiam (108,86 dólares vs. 142,67 dólares) (85). Neste estudo, os custos da medicação, das análises laboratoriais, das consultas externas e dos custos fixos (custo do aluguer do centro de

saúde, das instalações e dos salários da equipa) foram, respetivamente, 11,72 dólares, 8,62 dólares, 5,53 dólares e 7,93 dólares mais elevados nos doentes que aderiram (86).

4 Escalas de Medição da adesão à terapêutica

A AT pode ser medida por métodos objetivos, quer indiretamente, utilizando registos de recargas nas farmácias, contagens de comprimidos ou dispositivos eletrónicos de monitorização, quer diretamente, utilizando terapia diretamente observada, comprimidos que contêm sensores digitais ou deteção de parâmetros bioquímicos de medicamentos no sangue ou na urina (87).

4.1 Métodos diretos

Os métodos diretos e objetivos refletem a farmacocinética do fármaco tomado ou não e incluem a medição da concentração do medicamento ou dos seus metabolitos, a avaliação da presença de marcadores biológicos administrados com o medicamento e a observação direta do comportamento do doente na toma da medicação (88).

- Medições bioquímicas

As medidas bioquímicas incluem a medição da concentração de um fármaco ou dos seus metabolitos nos fluidos corporais, como o sangue ou a urina, e a avaliação da presença de um biomarcador administrado com o fármaco (89).

Um exemplo pode ser a medição direta da adesão em populações de pós-transplante hepático. Esta é frequentemente obtida através da análise serológica dos níveis de imunossupressão. Uma vez que o tacrolímus é o fármaco imunossupressor mais utilizado em transplantes hepáticos, as medidas diretas de adesão são feitas através da avaliação dos níveis mínimos do fármaco em ambulatório. Os valores mínimos estáveis de tacrolímus são indicativos de uma dosagem adequada da medicação, do cumprimento da terapêutica e de um menor risco de rejeição (90).

- Comprimidos com sensores digitais

Um método que está a ser desenvolvido são os comprimidos com sensores digitais, como o *Proteus Discover* (91), aprovado pela *Food and Drug Administration*, que contém sensores ingeríveis que são ativados pelos fluidos gástricos e enviam um sinal para um adesivo usado pelo doente. Os dados são posteriormente transmitidos para uma aplicação móvel ou para um website. A segurança deste método invasivo ainda não foi avaliada em grande escala e o custo elevado desta tecnologia parece ser desfavorável para a sua utilização na prática clínica quotidiana (87).

- Terapia/toma observada

No método da terapia observada, os doentes tomam os seus medicamentos sob observação direta e contínua. Esta abordagem é muito dispendiosa e mais difícil de organizar, pois ocupa o tempo dos enfermeiros, o que impede a sua utilização na prática clínica quotidiana (87). Uma das suas desvantagens, pensando no exemplo de doentes hipertensos, é a possibilidade de provocar hipotensão nos doentes que tomam efetivamente a totalidade da medicação, depois de terem afirmado que eram cumpridores com a sua medicação, mas que, na realidade, não o eram (92).

4.2 Métodos indiretos

Os métodos indiretos correspondem, por exemplo, aos auto-reportes dos doentes, questionários, contagens de comprimidos, taxas de dispensa de receitas e monitores eletrónicos de medicação. Cada método tem as suas vantagens e desvantagens e difere em termos de exatidão, praticidade e custo. Não existe, ainda, um consenso sobre o método *gold standard* para medir a AT, sendo que nenhum método satisfaz todos os critérios (93).

- Questionários

Os instrumentos de auto-reporte são baratos, fáceis de utilizar e práticos, porque podem realçar as preocupações subjacentes que levam à não adesão à medicação (94). Em particular, estes instrumentos tornaram-se a escolha preferida para avaliar a AT nos países de baixo e médio rendimentos devido aos recursos limitados (95). No entanto, estes instrumentos podem ter várias desvantagens quando utilizados em países de baixo e médios rendimentos, como a falta de aplicabilidade local e os custos adicionais da obtenção de uma licença (96,97).

O *Beliefs about Medicines Questionnaire* é um questionário de onze itens que inclui duas subescalas: uma escala de cinco itens sobre a “Necessidade”, para avaliar as crenças sobre a necessidade de medicação prescrita, e uma escala sobre a “Preocupação” com seis itens, para avaliar as crenças sobre o perigo da dependência e toxicidade a longo prazo e os efeitos da medicação. Cada item é classificado numa escala de Likert de cinco pontos (1 = discordo totalmente, 2 = discordo, 3 = incerto, 4 = concordo e 5 = concordo totalmente), e as pontuações totais para as subescalas “Necessidade” e “Preocupações” variam entre 5 e 25 e de 6 a 30, respetivamente (98).

A *Medication Adherence Scale* (MARS), desenvolvida em Inglaterra, é uma escala de auto-reporte que aborda o comportamento de não adesão sem juízos de valor, que pode resultar em respostas verdadeiras, utilizada num conjunto de doenças crónicas. Trata-se de um instrumento genérico, que pode ser utilizado para avaliar qualquer medicamento prescrito, independentemente do estado de saúde. O MARS foi validado em diferentes línguas e em diferentes contextos clínicos, sendo que está disponível em 5, 9 e 10 itens. Todas as versões contêm um conjunto comum de cinco itens (MARS-5), por exemplo, “esqueço-me de tomar os meus medicamentos” (99).

O *Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension* é um questionário de 25 itens, constituído por uma escala de Likert com sete pontos que varia de “discordo totalmente” (1 ponto) a “concordo totalmente” (7 pontos). As perguntas estão agrupadas em quatro fatores: fator I, atitude positiva em relação aos cuidados de saúde e à medicação; fator II, falta de disciplina; fator III, aversão à medicação; e o fator IV, lidar ativamente com os problemas de saúde (100).

A *Morisky Medication Adherence Scale* de 8 Itens (MMAS-8) é provavelmente o instrumento de AT auto-reportada mais amplamente aceite. Desenvolvida em 2008 e baseada na *Morisky Medication Adherence Scale* de 4 Itens (MMAS-4), a MMAS-8 é uma escala unidimensional desenvolvida para avaliar a adesão em doentes hipertensos. Em Portugal, *Delgado et al.* desenvolveram e validaram um questionário de sete itens para avaliar a AT, a Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT), baseado no MMAS-4 e em *Shea et al.*. O MAT é um instrumento com boa consistência interna que tem sido utilizado em vários estudos. No entanto, foi concebido apenas para ser utilizado em Portugal, o que limita a comparabilidade com estudos internacionais (101).

- *Pill Count*

Existe também o método de *pill count* que tenta monitorizar o cumprimento da toma da medicação, comparando o número real de comprimidos por tomar com o número esperado. No entanto, esta contagem nem sempre se revela fidedigna dado que o não cumprimento da medicação pode estar associado a outros fatores como, por exemplo, os doentes poderem perder, esconder, dar ou deitar fora os comprimidos, ou poderem tomar doses em posologias incorretas (102).

- *Proportion of Days Covered*

Um método comum para estimar a AT é através do cálculo da *proportion of days covered* (PDC). Para calcular esta proporção, são utilizados os dados dos pedidos de dispensa das farmácias comunitárias. Foi calculada uma variável PDC ao nível do *Generic Product Identifier* (sistema de classificação terapêutico) para cada prescrição aviada, a fim de estimar o número de dias em que um doente tinha na sua posse a medicação. O início da contagem é definido como a data da dispensa no software da farmácia (103).

- *Medication Possession Ratio*

A *medication possession ratio* (MPR) é geralmente calculada como o somatório do total de comprimidos levantados no período ajustado pela posologia dividido pelo somatório do total de dias no período em análise (104) e tem a probabilidade de sobrestimar a verdadeira taxa de AT. É mais provável que a sobrestimação ocorra quando o doente recebe doses antecipadas dos medicamentos, o que pode resultar num "enchimento extra" durante um intervalo de medição definido. Além disso, uma vez que a MPR é frequentemente calculada para uma classe de medicamentos, uma mudança entre medicamentos da mesma classe, durante o intervalo, com uma sobreposição do novo medicamento com o medicamento anterior, irá inflacionar esta taxa (105).

Além destas medidas, que são as mais utilizadas, existem outras para situações mais concretas como a *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Acquisition*, *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Gaps*, *Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition*, entre outras (105).

4.3 Inovações nos instrumentos de medição

As novas tecnologias de saúde em linha oferecem potenciais soluções para melhorar a adesão a diversos medicamentos. A OMS define *e-Health* como a utilização das tecnologias da informação e da comunicação para a saúde, incluindo o tratamento de doentes, a investigação, a formação de profissionais de saúde e a monitorização da saúde pública. Estudos mostram que as intervenções de *e-Health* são rentáveis para os doentes e para os prestadores de serviços e melhoram os resultados dos doentes, a utilização de medicamentos, o acesso aos cuidados e a qualidade de vida (106). As aplicações digitais (apps) relacionadas com a saúde em dispositivos móveis, que ativam

lembretes de medicação, armazenam registos de toma de comprimidos e fornecem informações sobre a medicação, mostraram potencial para facilitar a autogestão de doenças crónicas e melhorar os comportamentos de toma de medicação (107).

- Sistemas Inteligentes de Dispensa Oral Multidose

Para abordar, monitorizar e melhorar a AT, estão a ser desenvolvidas diversas tecnologias inovadoras para monitorizar a adesão numa base mais frequente ou contínua. Estas intervenções, de base tecnológica, vão desde a monitorização eletrónica da adesão através de telemóveis, dispositivos eletrónicos normais de adesão (frascos de comprimidos eletrónicos, lembretes, organizadores eletrónicos de medicação), até sensores eletrónicos ingeríveis e dispensadores eletrónicos de AT em tempo real. A utilização de dispositivos de AT em tempo real, também conhecidos como "produtos inteligentes", cresceu rapidamente nas últimas duas décadas (108,109).

Algumas das estratégias que estão a ser implementadas são as caixas de comprimidos ou bolsas eletrónicas, frascos eletrónicos de comprimidos, sensores de ingestão, tecnologia de blíster, sistemas eletrónicos de gestão de medicamentos, tecnologia baseada no auto-reporte do doente, tecnologia baseada em vídeo e tecnologia de sensor de movimento (110).

Por exemplo, a monitorização eletrónica é habitualmente utilizada para medir a AT. A monitorização eletrónica permite medir a toma, o momento e a frequência das doses através da implementação de sistemas de monitorização que utilizam sensores para registar a atividade. Em comparação com a autoavaliação, a monitorização eletrónica indica consistentemente níveis mais elevados de AT (111,112). Normalmente, os frascos de comprimidos estão equipados com tampas eletrónicas que registam a abertura e o fecho do frasco e que são utilizadas para calcular o cumprimento da toma da dosagem (112,113). Outras formas de monitorização eletrónica incluem caixas de comprimidos eletrónicas, aplicações para telemóveis, mensagens de texto e diários do doente em linha (114).

Os estudos realizados com estes dispositivos, também denominados de sistemas inteligentes de dispensa oral multidose (SIDOM), não foram considerados pertinentes uma vez que não incluíam a monitorização em tempo real da adesão. Como tal, a integração e o impacto na adesão dos SIDOM não são claros. Além disso, a forma como

a monitorização em tempo real da adesão tem impacto na integração dos SIDOM no domicílio também está por examinar (115).

Seguem-se alguns exemplos dos SIDOM disponíveis no mercado:



Figura 1 - Dispositivo E-pill Multi-Alarm TimeCap - Simple Pill Timer (One Medication). Adaptado de <https://www.epill.com/timecap.html>



Figura 2 - e-pill MedSmart Automatic Pill Dispenser. Adaptado de <https://www.epill.com/medsmart.html>



Figura 3 - Dispositivo Hero. Adaptado de <https://herohealth.com/>

Uma revisão sistemática, que analisou vários estudos que se debruçaram sobre a utilização dos SIDOM, concluiu que os sistemas eram fáceis de aprender como utilizar e que os participantes estavam satisfeitos com a sua utilização. No entanto, foram relatados problemas de usabilidade. Estes incluíam desafios com a audição (116) e a inserção do cartão blister nos sistemas. Além disso, eram necessários conhecimentos técnicos para operar os sistemas, o que foi reconhecido como uma limitação significativa numa população mais idosa (117). Embora a interface ou os ecrãs fossem fáceis de utilizar e a transferência de dados para o sistema em nuvem fosse conveniente e fácil, era necessário melhorar tecnicamente alguns dos sistemas (115).

- Preparação Individualizada da Medicação

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) é definida como o serviço em que o farmacêutico organiza formas farmacêuticas sólidas para uso oral, conforme a posologia prescrita. A organização pode ser feita, por exemplo, em dispositivos de múltiplos compartimentos (figura 5) ou em fitas com alvéolos (figura 4), selados na farmácia e descartados após o uso. Este serviço também inclui a prestação de informações, tanto por escrito ou através de pictogramas, para orientar sobre o uso responsável dos medicamentos (118).





Figura 4 - VIZEN EX. Dispositivo de produção de alvéolos individuais de medicação. Adaptado de <https://www.myjvm.com/en/product/view.php?idx=80&ckattempt=1>



Figura 5 – SPD Venalink. Sistema de reacondicionamento do tipo blister, personalizável por refeições e por dias da semana. Adaptado de https://www.venalink.es/wp-content/uploads/2020/06/VENALINK-Catalogo-2020-Online_PT.pdf

Um estudo, de van Rein *et al.*, que teve como objetivo determinar o efeito da PIM na AT em doentes não aderentes que tomam antagonistas da vitamina K e compará-la com a prestação de cuidados básicos, recolheu dados pertinentes sobre o impacto deste serviço. Os resultados deste estudo mostraram que os doentes não aderentes que iniciaram a PIM tiveram um aumento médio de *Time in Range* (TTR) de 14%, ou seja, isto indica que a PIM melhorou a AT. O segundo objetivo deste estudo era comparar a PIM com os cuidados básicos (telefonar aos doentes e escrever cartas). Os resultados concluíram que o grupo que estava a receber a PIM teve um aumento de TTR de 10% superior no primeiro mês, em comparação com o grupo de cuidados básicos. Isto concluiu que a PIM melhorou a adesão aos antagonistas da vitamina K mais rapidamente do que o tratamento padrão (119).

Em Portugal, a PIM está regulamentada através da Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de junho (120), e os farmacêuticos devem seguir a Norma Geral de Preparação Individualizada da Medicação da Ordem dos Farmacêuticos (118). Este documento contém as regras de segurança que devem ser seguidas e os critérios de seleção que devem ser observados na implementação deste serviço, tais como fluxogramas de implementação e avisos sobre todas as etapas do processo. Um estudo de Vicente *et al.*, realizado em farmácias portuguesas, analisou as características, preferências e impacto da PIM na vida dos doentes. Este estudo concluiu que a maioria dos doentes indicou menos problemas relacionados com os medicamentos, associados ao esquecimento e à utilização incorreta dos medicamentos, contribuindo para uma maior adesão terapêutica (121).

Esta área de intervenção farmacêutica contribui para a promoção do uso correto, eficaz e seguro dos medicamentos nos idosos, facilita a AT e minimiza os erros de medicação, melhorando assim a qualidade de vida dos idosos (122).

5 Papel do Farmacêutico e Intervenções Farmacêuticas na promoção da adesão à terapêutica

A profissão farmacêutica é crucial no âmbito dos cuidados de saúde, uma vez que os farmacêuticos assumem diversas responsabilidades no sistema de saúde. Nos últimos anos, os serviços oferecidos em farmácias comunitárias expandiram-se rapidamente, incluindo o aconselhamento no que diz respeito à gestão e prevenção da doença, orientação sobre o uso responsável do medicamento e o encaminhamento adequado para outros profissionais de saúde quando necessário. Frequentemente, os farmacêuticos comunitários (FC) são o primeiro ponto de contacto para os doentes em busca de informações e conselhos fidedignos (15).

Uma vez que os FC lidam com os doentes enquanto tomam decisões em matéria de cuidados de saúde, o objetivo é avançar no sentido de uma assistência ótima ao doente (123). De um modo geral, os FC enfrentam constantemente dilemas ao equilibrar os direitos legais dos doentes à autonomia com a realização de intervenções que visam resultados de saúde de qualidade (124).

É possível perceber que os doentes consideram os FC como importantes prestadores de cuidados de saúde, através de revisões sistemáticas como a de Rajiah *et al.*, onde se determinou o impacto das intervenções dos farmacêuticos e das decisões dos doentes relativos à AT e à utilização correta dos medicamentos. Os resultados demonstraram que os FC influenciaram a decisão dos doentes em matérias de autocuidados e automedicação (15).

Félix *et al.* estimaram que os serviços de farmácia comunitária em Portugal proporcionam um ganho de qualidade de vida de 8,3%, resultando numa poupança de mais de 800 milhões de euros (125), apesar do facto de a maioria dos serviços prestados pelos farmacêuticos não serem remunerados e serem pagos pelos seus utentes (126). Um estudo de Paiva *et al.* mostrou que de 88 participantes polimedicados, 92,2% estavam dispostos a pagar por um serviço de gestão da farmacoterapia, como a revisão da medicação e o acompanhamento farmacoterapêutico (127).

Os FC podem ajudar a melhorar a saúde, reduzindo os efeitos adversos e promovendo uma melhor AT, o que, por sua vez, pode ajudar a reduzir as visitas desnecessárias ao médico, os internamentos e as readmissões hospitalares, reforçando simultaneamente a prestação de cuidados primários integrados em todo o sistema de saúde (128).

- Transição de cuidados

Os farmacêuticos podem ter um papel importante durante a transição dos doentes do hospital para o domicílio, a fim de prestarem alguns cuidados. Embora estes cuidados possam abranger alguns dos mesmos aspetos que o aconselhamento em âmbito hospitalar (p.e. a educação e a reconciliação da medicação), os farmacêuticos de transição de cuidados centram-se na continuidade dos cuidados do hospital para o domicílio e, normalmente, prestam cuidados de acompanhamento durante um período de tempo (129). Um pequeno *Randomized Control Trial* (RCT), conduzido por Vinluan *et al.*, avaliou o impacto do aconselhamento farmacêutico vs. aconselhamento por parte de enfermeiros na AT e nas taxas de readmissão hospitalar numa amostra muito pequena de doentes idosos nos Estados Unidos da América. Os resultados demonstraram evidências que sugerem que a intervenção do farmacêutico resultou numa AT superior após a alta (130).

Por exemplo, é notório o envolvimento dos farmacêuticos em intervenções de AT em doentes do foro mental. Uma revisão, conduzida por Syrnyk *et al.*, demonstrou o impacto das intervenções de telessaúde conduzidas por farmacêuticos em hospitais e nos cuidados primários na abordagem de questões relacionadas com a AT psiquiátrica, no início da terapêutica, nas transições de cuidados e no acompanhamento, salientando também que o aconselhamento dos doentes e a dispensa precoce das receitas antes da alta das unidades psiquiátricas ajudaram a eliminar os obstáculos à AT. O envolvimento em equipas multidisciplinares e a integração de farmacêuticos em clínicas de saúde mental revelaram melhorias na AT e nos resultados clínicos, incluindo a redução da gravidade da depressão, a redução da polimedicação e a redução da readmissão hospitalar (131).

- Sistemas de Lembrete e Aplicações

Como meio de baixo custo para incentivar a adesão e trocar informações relacionadas com a medicação, a comunicação móvel é, sem dúvida, um meio mais económico e de maior alcance para apoiar ou mesmo substituir intervenções mais dispendiosas e potencialmente trabalhosas. Um estudo, de Gatwood *et al.*, teve como objetivo descrever as oportunidades de os farmacêuticos utilizarem mensagens móveis e monitorização em tempo real para interagir com os doentes que tomam medicação crónica. O estudo enfatiza o facto de as farmácias comunitárias estarem bem situadas para implementar mensagens personalizadas para melhorar os cuidados aos doentes e otimizar medidas de qualidade. Uma vez que o objetivo das farmácias é atender às necessidades de saúde dos utentes, através da utilização de medicamentos, são sem dúvida o ambiente de cuidados de saúde ideal para liderar a adoção mais ampla de mecanismos para incentivar a adesão através da comunicação móvel (132).

Um estudo de Tabi *et al.*, que teve como objetivo fornecer uma visão geral das aplicações móveis disponíveis, centrando-se nas que ajudam os doentes a compreender e a tomar os seus medicamentos, constatou resultados bastante interessantes. As funções mais comuns de todas as apps analisadas estão descritas na seguinte tabela:

Tabela 1 - Funções mais predominantes das apps para a gestão da medicação.
Adaptado de Tabi *et al. Mobile Apps for Medication Management: Review and Analysis*

Função da app	Número de apps
Lembrete da toma	282
Monitorização dos sintomas, efeitos adversos e sinais vitais	152
Partilha de dados com outros	135
Sincronização com outras apps e aparelhos	70
Educação/formação	63
Possibilidade de criar vários perfis	60
Privacidade e segurança dos dados	45
Verificação dos efeitos secundários	12
Identificação dos comprimidos	11

É possível constatar que muitas são as apps que permitem lembrar o doente de tomar a sua medicação, monitorizar os sintomas e efeitos adversos ou até mesmo identificar interações medicamentosas. Das apps incluídas no estudo, 77 apps não tinham a função de gerir a medicação como objetivo principal, sendo este a gestão da saúde em geral (133).

Outras abordagens têm utilizado os telemóveis para enviar diariamente lembretes e informações automáticas aos doentes, todos os dias, e há provas de que este método tem algum sucesso (134,135). Estes sistemas podem ser concebidos de modo que as mensagens sejam especialmente adaptadas a cada doente (136).

Um estudo comparativo, randomizado e intervencional, de Gautier *et al.*, recolheu dados interessantes sobre o impacto de um novo serviço de mensagens de texto personalizado e orientado por um farmacêutico para a gestão da DM do tipo 2 em França. O estudo decorreu entre maio de 2015 e agosto de 2016 e contou com um total de 590 utentes e 114 farmácias, sendo que a distribuição geográfica e a dimensão das farmácias foram consideradas representativas das farmácias francesas. Os resultados demonstraram que os utentes que receberam as mensagens de texto adaptadas individualmente, durante três meses, apresentaram uma melhor AT em comparação com o grupo de controlo (137). Estes resultados estão de acordo com estudos anteriormente realizados que demonstraram que as mensagens de texto podem ser usadas para melhorar a AT em doentes com doenças crónicas (138–141). Para além de lembrar os doentes de tomarem a medicação, o serviço de mensagens de texto avaliado no estudo pode ter melhorado a AT ao reduzir ou eliminar certas barreiras à adesão, como a falta de informação ou de compreensão da doença ou fazendo com que os doentes sintam que são apoiados por um profissional de saúde na gestão da sua doença (137).

- Gestão da Terapêutica e Uso Correto do Medicamento

A gestão da terapêutica ajuda os farmacêuticos a identificar os doentes em risco e a resolver os seus problemas. Existe uma elevada recorrência no que diz respeito à prescrição inadequada e de erros de medicação nos sistemas de saúde, sendo que esta

situação conduz, frequentemente, a efeitos adversos, que são geralmente evitáveis (142). Os FC educam os utentes sobre a utilização dos medicamentos, incentivando-os a tomar as doses corretas no momento certo, aconselham sobre a utilização adequada dos medicamentos e outras formas de gerir as suas doenças (143).

Outro exemplo de intervenção farmacêutica consiste na educação da técnica de inalação para a gestão da DPOC, uma vez que são pré-requisitos essenciais para alcançar o efeito terapêutico total nos doentes. Uma revisão, de Hesso *et al.*, mostrou que os FC tiveram um impacto positivo no que diz respeito à educação da técnica de inalação e à AT em doentes com DPOC (144). A maioria dos estudos analisados envolveu intervenções educativas. No que diz respeito aos medicamentos inalados, a revisão mostrou que as intervenções dos farmacêuticos resultaram na melhoria da escolha do inalador e da adesão aos medicamentos inalados, o que foi estatisticamente significativo nos estudos abordados (145,146).

Além destes serviços, a simplificação de um regime terapêutico complexo tem vindo a ser um método de aumentar a AT. Um estudo de Stange *et al.*, que teve como objetivo avaliar se a AT pode ser aumentada indiretamente através da redução da complexidade da medicação cardiovascular tanto por um aconselhamento farmacêutico ou por informação adicional na nota de alta, realçou a pertinência desta intervenção (147). Este estudo referencia investigações como a de Elliot *et al.*, realizada na Austrália, em que houve a revisão de 40 regimes de medicação de alta e foram propostas pelos farmacêuticos clínicos 90 simplificações de medicamentos de longa duração. Oitenta e quatro delas foram classificadas por clínicos como viáveis, com resultados terapêuticos iguais ou semelhantes aos dos regimes complexos. Estas alterações, se implementadas, poderiam ter reduzido a complexidade do regime de medicação na alta numa média de 14% (148). O estudo conclui que os farmacêuticos podem reduzir a complexidade dos medicamentos cardiovasculares, aconselhando o pessoal médico do hospital sobre a biodisponibilidade de medicamentos combinados e de libertação prolongada e recomendações individuais para o doente sobre como simplificar os regimes de medicação subsequentes (147).

- Educação

Um estudo desenvolvido no norte de Chipre, por Korcegez *et al.*, teve como objetivo determinar o efeito de um serviço de farmácia hospitalar nos resultados de

doentes com DM do tipo 2. Durante o período do estudo, um farmacêutico clínico otimizou a farmacoterapia discutindo alterações nos regimes de medicação (p.e. ajustes de dose, adição ou substituição de medicamentos) com os doentes e os médicos, conforme necessário, e fornecendo educação individualizada de autogestão e apoio à adesão aos doentes para os ajudar a atingir os seus objetivos de controlo glicémico. Observou-se uma redução significativa nos níveis médios de hemoglobina glicada (HbA1c), de 8,29% para 7,55% no grupo de intervenção (149).

Outro estudo, que incidiu em doentes com a mesma patologia, investigou a eficácia da intervenção familiar na DM de tipo 2, através de sessões educativas realizadas por um farmacêutico investigador, e incentivou os membros da família a assumirem um papel ativo nas práticas de autogestão dos utentes. Neste RCT, o farmacêutico investigador forneceu aos membros da família informação sobre a gestão da doença e o seu papel no apoio aos cuidados da mesma. Os resultados mostraram uma melhoria significativa nos conhecimentos dos membros da família e comportamentos positivos no que diz respeito ao apoio da família em comparação com o grupo de controlo. Concluiu-se que, por exemplo, o grupo de intervenção mostrou superioridade sobre o grupo de controlo na gestão dos níveis glicémicos, com reduções de HbA1c de -1,37% e -0,21%, respetivamente, e que os doentes do grupo de intervenção apresentaram maiores aumentos nas pontuações dos conhecimentos sobre a doença e resultados relacionados com a saúde (incluindo AT através da contagem de comprimidos e MMAS, auto-gestão e eficácia) do que os do grupo de controlo. O presente estudo demonstra que a intervenção familiar orientada por um farmacêutico para doenças como a DM tipo 2 é útil para melhorar aspetos como o controlo glicémico, os conhecimentos sobre a doença, o apoio familiar, a AT e a auto-gestão (150).

- Novos Serviços Farmacêuticos em Portugal promotores da AT

Desde o dia 17 de agosto de 2023, a Portaria n.º 263/2023, de 17 de agosto, estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Esta Portaria procedeu à sétima alteração da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, que se encontra atualmente em vigor, com o objetivo de dar continuidade às medidas de otimização da prescrição eletrónica e de racionalização da sua utilização, através da consolidação dos processos de desmaterialização (151).

Nesta fase inicial de implementação do serviço, estão garantidas as funcionalidades de acesso ao histórico de prescrições e dispensas dos últimos 12 meses, com o consentimento do utente, e a comunicação entre o farmacêutico e o médico prescritor. O acesso aos dados sobre prescrições e dispensas de medicamentos e produtos de saúde dos últimos 12 meses proporciona autonomia ao farmacêutico para realizar uma intervenção orientada na gestão da terapêutica crónica dos utentes. No entanto, isso também traz uma responsabilidade adicional em relação à confidencialidade dessas informações sensíveis, motivo pelo qual o serviço de Renovação da Terapêutica Crónica é exclusivo para farmacêuticos. Deste modo, promove-se a AT e o acesso ao medicamento em tempo útil, através da redução do número de deslocações ao médico com intuito exclusivo de renovar a terapêutica habitual. Por outro lado, libertam-se recursos e alivia-se a pressão sobre o Serviço Nacional de Saúde em tarefas burocráticas e administrativas (152,153).

Outro serviço, criado no final de 2023, foi a dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade. Este regime de dispensa em proximidade tem por finalidade facilitar o acesso do utente aos medicamentos e outros produtos de saúde, em locais da sua preferência, como alternativa à sua dispensa presencial nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares da unidade hospitalar responsável pela prescrição dos medicamentos e pelo acompanhamento do utente. A inclusão dos utentes no novo regime exige o cumprimento de um conjunto de condições estabelecidas no diploma, que se baseiam na estabilização da terapêutica prescrita e na validação tanto médica como farmacêutica. Estes utentes são acompanhados por meio de consultas farmacêuticas hospitalares com objetivos específicos (154).

O governo reconheceu a relevância deste serviço e, por isso, estabeleceu um Grupo de Trabalho para a Dispensa de Proximidade de Medicamentos. Este grupo elaborou um relatório sobre as experiências de distribuição de medicamentos hospitalares em locais mais próximos dos utentes, avaliando diversas unidades de saúde. Entre as conclusões do relatório, foi recomendada a transferência da dispensa de determinados medicamentos dos serviços farmacêuticos hospitalares para as farmácias comunitárias (155). Estes medicamentos são aqueles que já demonstraram eficácia e segurança, não necessitam de monitorização específica, têm genéricos disponíveis no mercado ou cujo período de exclusividade já expirou (156). Este novo serviço, ao estar alinhado com as

necessidades da sociedade e facilitar o acesso ao medicamento, principalmente em zonas do interior do país, permite que não haja uma interrupção da medicação contribuindo, assim, para AT (154).

6 Conclusões

Uma taxa elevada de AT é crucial para garantir a eficácia dos tratamentos e alcançar resultados positivos na saúde da população.

Nesta revisão percebe-se que a AT pode ser influenciada por inúmeros fatores, como por exemplo, o esquecimento, incapacidade física, crenças ou questões financeiras, sendo que a longo prazo a não adesão acaba por afetar a qualidade de vida dos doentes e a saúde pública num todo. No entanto, é possível constatar que, nos dias de hoje, são vários os métodos, sejam eles diretos ou indiretos, que existem e que nos permitem medir a AT em variados contextos de saúde para os diferentes tipos de medicação. Estas medições proporcionam aos profissionais de saúde dados para que possam ser desenvolvidas estratégias para combater a não adesão.

Intervenções multifacetadas, como educação em saúde, apoio psicológico, ajuda de terceiros a nível da toma, uso de tecnologias de monitorização e adaptação dos regimes terapêuticos às necessidades individuais, emergem como soluções promissoras para promover uma melhor adesão, sendo já possível constatar o efeito positivo que estas podem ter. Além disso, surgem todos os dias, principalmente com a evolução constante da tecnologia, novas propostas que poderão fornecer uma nova perspetiva, no que diz respeito à AT, uma vez que, apesar de se apresentarem como promissoras, acarretam diversos desafios tanto logísticos, como financeiros.

Os profissionais de saúde, e principalmente os farmacêuticos pelo lugar que ocupam no sistema de saúde, desempenham um papel crucial neste desafio de aumentar a AT, uma vez que se encontram em lugares chave que permitem adotar inúmeras medidas tendo em conta o contexto em que se inserem e a confiança que a sociedade deposita neles.

Por isso, a otimização da AT, seja por intervenções farmacêuticas ou por outro tipo de estratégias, não apenas melhora os resultados dos tratamentos, mas também pode contribuir significativamente para a melhoria geral da qualidade de vida e saúde dos doentes.

Referências Bibliográficas

1. Barata Delgado A, Luísa Lima M. CONTRIBUTO PARA A VALIDAÇÃO CONCORRENTE DE UMA MEDIDA DE ADESÃO AOS TRATAMENTOS. Vol. 2. 2001. [Acedido em 17/02/2024 em <https://repositorio.ispa.pt/bitstream/10400.12/1114/1/PSD%202001%20%282%292%2081-100.pdf>]
2. Jarrah M, Khader Y, Alkouri O, Al-Bashaireh A, Alhalaiqa F, Al Marzouqi A, et al. Medication Adherence and Its Influencing Factors among Patients with Heart Failure: A Cross Sectional Study. *Medicina (B Aires)*. 2023 May 16;59(5):960.
3. Wilder ME, Kulie P, Jensen C, Levett P, Blanchard J, Dominguez LW, et al. The Impact of Social Determinants of Health on Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 May 29;36(5):1359–70.
4. Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health*. 2019 Feb 1;29(1):182–9.
5. Almutairi AS, Alhazmi TM, Alotaibi YH, Alfraid AA, Alsaad AM, Matrood RA, et al. Medication Adherence Among Multimorbid Patients With Polypharmacy and Its Relation to Social Support at National Guard Primary Health Care Centers, Riyadh. *Cureus*. 2022 Oct 25;
6. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. *Drugs Aging*. 2017 Mar 10;34(3):191–201.
7. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorb*. 2019 Jan 1;9:2235042X1987093.
8. Wang W, Luan W, Zhang Z, Mei Y. Association between medication literacy and medication adherence and the mediating effect of self-efficacy in older people with multimorbidity. *BMC Geriatr*. 2023 Jun 19;23(1):378.

9. Kardas P, Aarnio E, Agh T, van Boven JFM, Dima AL, Ghiciuc CM, et al. New terminology of medication adherence enabling and supporting activities: ENABLE terminology. *Front Pharmacol.* 2023 Oct 13;14.
10. Sendekie AK, Netere AK, Kasahun AE, Belachew EA. Medication adherence and its impact on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with comorbidity: A multicenter cross-sectional study in Northwest Ethiopia. *PLoS One.* 2022 Sep 21;17(9):e0274971.
11. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for ActionWorld Health Organization (WHO). 2003, 216 pages [English]. ISBN 92 4 154599 2. *Ann Saudi Med.* 2004 May;24(3):221–2.
12. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, Murphy AW, Hynes L, Galvin E, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Sep;11(9):e044987.
13. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin Pharm.* 2014 Aug 7;36(4):750–6.
14. FERREIRA JM, GALATO D, MELO AC. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. *Pharm Pract (Granada).* 2015 Dec 31;13(4):659–659.
15. Rajiah K, Sivarasa S, Maharajan MK. Impact of Pharmacists' Interventions and Patients' Decision on Health Outcomes in Terms of Medication Adherence and Quality Use of Medicines among Patients Attending Community Pharmacies: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 21;18(9):4392.
16. Kho BP, Hassali MA, Lim CJ, Saleem F. Challenges in the management of community pharmacies in Malaysia. *Pharm Pract (Granada).* 2017 Jun 30;15(2):933–933.
17. Falch C, Alves G. Pharmacists' Role in Older Adults' Medication Regimen Complexity: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Aug 21;18(16):8824.

18. Advinha AM, Lopes MJ, de Oliveira-Martins S. Assessment of the elderly's functional ability to manage their medication: a systematic literature review. *Int J Clin Pharm*. 2017 Feb 10;39(1):1–15.
19. Bucek A, Raymond J, Leu CS, Warne P, Abrams EJ, Dolezal C, et al. Preliminary Validation of an Unannounced Telephone Pill Count Protocol to Measure Medication Adherence Among Young Adults With Perinatal HIV Infection. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2020 Jan;31(1):35–41.
20. Hartman L, Cutolo M, Bos R, Opris-Belinski D, Kok MR, Griep-Wentink H (J) RM, et al. Medication adherence in older people with rheumatoid arthritis is lower according to electronic monitoring than according to pill count. *Rheumatology*. 2021 Nov 3;60(11):5239–46.
21. Sutherland JJ, Morrison RD, McNaughton CD, Daly TM, Milne SB, Daniels JS, et al. Assessment of Patient Medication Adherence, Medical Record Accuracy, and Medication Blood Concentrations for Prescription and Over-the-Counter Medications. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e184196.
22. Tay TR, van Boven JFM, Chan A, Hew M. Electronic Inhaler Monitoring for Chronic Airway Disease: Development and Application of a Multidimensional Efficacy Framework. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 May;10(5):1189-1201.e1.
23. Márquez Contreras E, Márquez Rivero S, Rodríguez García E, López-García-Ramos L, Carlos Pastoriza Vilas J, Baldonado Suárez A, et al. Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jan 2;35(1):167–73.
24. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med*. 2015 Dec 9;5(4):470–82.
25. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J*. 2011 May;26(3):155–9.

26. Griva K, Neo HLM, Vathsala A. Unintentional and intentional non-adherence to immunosuppressive medications in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct 6;40(5):1234–41.
27. McQuaid EL, Landier W. Cultural Issues in Medication Adherence: Disparities and Directions. *J Gen Intern Med*. 2018 Feb 4;33(2):200–6.
28. Haywood C, Lanzkron S, Bediako S, Strouse JJ, Haythornthwaite J, Carroll CP, et al. Perceived Discrimination, Patient Trust, and Adherence to Medical Recommendations Among Persons with Sickle Cell Disease. *J Gen Intern Med*. 2014 Dec 10;29(12):1657–62.
29. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication. *Diabetes Educ*. 2016 Feb 4;42(1):34–71.
30. Shavers VL, Lynch CF, Burmeister LF. Racial Differences in Factors that Influence the Willingness to Participate in Medical Research Studies. *Ann Epidemiol*. 2002 May;12(4):248–56.
31. Bogart LM, Bird ST. Exploring the relationship of conspiracy beliefs about HIV/AIDS to sexual behaviors and attitudes among African-American adults. *J Natl Med Assoc*. 2003 Nov;95(11):1057–65.
32. Moritz S, Favrod J, Andreou C, Morrison AP, Bohn F, Veckenstedt R, et al. Beyond the Usual Suspects: Positive Attitudes Towards Positive Symptoms Is Associated With Medication Noncompliance in Psychosis. *Schizophr Bull*. 2013 Jul;39(4):917–22.
33. Eticha T, Teklu A, Ali D, Solomon G, Alemayehu A. Factors Associated with Medication Adherence among Patients with Schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0120560.
34. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020 Dec 16;9(1):17.

35. Al-Noumani H, Al-Harrasi M, Jose J, Al-Naamani Z, Panchatcharam SM. Medication Adherence and Patients' Characteristics in Chronic Diseases: A National Multi-Center Study. *Clin Nurs Res*. 2022 Mar 21;31(3):426–34.
36. Jüngst C, Gräber S, Simons S, Wedemeyer H, Lammert F. Medication adherence among patients with chronic diseases: a survey-based study in pharmacies. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2019 Jul 1;112(7):505–12.
37. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Apr 19;65(4):747–53.
38. Bell JS, McInerney B, Chen EY, Bergen PJ, Reynolds L, Sluggett JK. Strategies to simplify complex medication regimens. *Aust J Gen Pract*. 2021 Feb 1;50(1–2):43–8.
39. Brandstetter S, Finger T, Fischer W, Brandl M, Böhmer M, Pfeifer M, et al. Differences in medication adherence are associated with beliefs about medicines in asthma and COPD. *Clin Transl Allergy*. 2017 Dec 10;7(1):39.
40. Mechta Nielsen T, Marott T, Hornum M, Feldt-Rasmussen B, Kallemose T, Thomsen T. Non-adherence, medication beliefs and symptom burden among patients receiving hemodialysis -a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2023 Oct 27;24(1):321.
41. Morgan C, McBeth J, Cordingley L, Watson K, Hyrich KL, Symmons DPM, et al. The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. *Rheumatology*. 2015 Oct;54(10):1780–91.
42. Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernandez-Lazaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-Garcia A, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019 Dec 14;20(1):132.
43. Gadallah MA, Boulos DNK, Dewedar S, Gebrel A, Morisky DE. Assessment of Rheumatoid Arthritis Patients' Adherence to Treatment. *Am J Med Sci*. 2015 Feb;349(2):151–6.

44. Balsa A, García de Yébenes MJ, Carmona L. Multilevel factors predict medication adherence in rheumatoid arthritis: a 6-month cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):327–34.
45. Reading SR, Black MH, Singer DE, Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Dec 11;19(1):38.
46. Nakajima R, Watanabe F, Kamei M. Factors Associated with Medication Non-Adherence among Patients with Lifestyle-Related Non-Communicable Diseases. *Pharmacy.* 2021 Apr 22;9(2):90.
47. Tan X, Feldman SR, Chang J, Balkrishnan R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012 Oct 4;9(10):1263–71.
48. Mayba JN, Gooderham MJ. A Guide to Topical Vehicle Formulations. *J Cutan Med Surg.* 2018 Mar 14;22(2):207–12.
49. Lindquist LA, Go L, Fleisher J, Jain N, Friesema E, Baker DW. Relationship of Health Literacy to Intentional and Unintentional Non-Adherence of Hospital Discharge Medications. *J Gen Intern Med.* 2012 Feb 5;27(2):173–8.
50. Calderón-Larrañaga A, Diaz E, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity. *Int J Cardiol.* 2016 Mar;207:310–6.
51. Gutiérrez-Abejón E, Pedrosa-Naudín MA, Fernández-Lázaro D, Alvarez FJ. Medication economic burden of antidepressant non-adherence in Spain. *Front Pharmacol.* 2023 Nov 14;14.
52. Schneeweiss S, Patrick AR, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ. Adherence to Statin Therapy Under Drug Cost Sharing in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007 Apr 24;115(16):2128–35.
53. González López-Valcárcel B, Librero J, García-Sempere A, Peña LM, Bauer S, Puig-Junoy J, et al. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 2017 Jul;103(14):1082–8.

54. Hayes TL, Larimer N, Adami A, Kaye JA. Medication Adherence in Healthy Elders. *J Aging Health*. 2009 Jun 1;21(4):567–80.
55. Jolles J, Verhey FRJ, Riedel WJ, Houx PJ. Cognitive Impairment in Elderly People. *Drugs Aging*. 1995 Dec;7(6):459–79.
56. O’Carroll RE, Chambers JA, Dennis M, Sudlow C, Johnston M. Improving medication adherence in stroke survivors: Mediators and moderators of treatment effects. *Health Psychology*. 2014 Oct;33(10):1241–50.
57. Chiu KC, Boonsawat W, Cho SH, Cho YJ, Hsu JY, Liam CK, et al. Patients’ beliefs and behaviors related to treatment adherence in patients with asthma requiring maintenance treatment in Asia. *Journal of Asthma*. 2014 Aug;51(6):652–9.
58. Lurslurchachai L, Krauskopf K, Roy A, Halm EA, Leventhal H, Wisnivesky JP. Metered dose inhaler technique among inner-city asthmatics and its association with asthma medication adherence. *Clin Respir J*. 2014 Oct 5;8(4):397–403.
59. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education Program, Expert Panel on the Management of Asthma. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Expert Panel Report 3. 2007. [Acedido a 23/03/2024 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/>]
60. Sleath B, Gratie D, Carpenter D, Davis SA, Lee C, Loughlin CE, et al. Reported Problems and Adherence in Using Asthma Medications Among Adolescents and Their Caregivers. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018 Sep 28;52(9):855–61.
61. Fox ER, Sweet B V., Jensen V. Drug Shortages: A Complex Health Care Crisis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Mar;89(3):361–73.
62. Bou Malhab S, Haddad C, Sacre H, Hajj A, Zeenny RM, Akel M, et al. Adherence to treatment and harmful effects of medication shortages in the context of severe crises: scale validation and correlates. *J Pharm Policy Pract*. 2023 Dec 31;16(1).
63. Shukar S, Zahoor F, Hayat K, Saeed A, Gillani AH, Omer S, et al. Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 9;12.

64. Das M. Lebanon faces critical shortage of drugs. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1063.
65. Hughes CM. Medication Non-Adherence in the Elderly. *Drugs Aging.* 2004;21(12):793–811.
66. Cahir C, Fahey T, Teljeur C, Bennett K. Medication Adherence and Adverse Health Outcomes in Community Dwelling Older Patients. *Value in Health.* 2013 Nov;16(7):A335.
67. Vik SA, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Romonko-Slack L, Maxwell CJ. Medication Nonadherence and Subsequent Risk of Hospitalisation and Mortality among Older Adults. *Drugs Aging.* 2006;23(4):345–56.
68. Banning M. Older people and adherence with medication: A review of the literature. *Int J Nurs Stud.* 2008 Oct;45(10):1550–61.
69. Robin DiMatteo M, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient Adherence and Medical Treatment Outcomes. *Med Care.* 2002 Sep;40(9):794–811.
70. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Nov 6;85(11):2464–78.
71. van Boven JFM, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Mólken MPMH, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: A systematic review. *Respir Med.* 2014 Jan;108(1):103–13.
72. Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016 Mar;193:1–10.
73. Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives. *Respir Care.* 2015 Mar;60(3):455–68.
74. Dilla T, Ciudad A, Álvarez. Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence.* 2013 Apr;275.

75. Stewart SJF, Moon Z, Horne R. Medication nonadherence: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health*. 2023 Jun 3;38(6):726–65.
76. Desai M, Oppenheimer JJ. Medication Adherence in the Asthmatic Child and Adolescent. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Dec 5;11(6):454–64.
77. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013 Oct;107(10):1481–90.
78. Ahmad A, Sorensen K. Enabling and hindering factors influencing adherence to asthma treatment among adolescents: A systematic literature review. *Journal of Asthma*. 2016 Sep 13;53(8):862–78.
79. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018 Aug;Volume 11:193–204.
80. Kaplan A, Price D. <p>Treatment Adherence in Adolescents with Asthma</p>. *J Asthma Allergy*. 2020 Jan;Volume 13:39–49.
81. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018 Jan 21;8(1):e016982.
82. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence. *JAMA*. 2018 Dec 18;320(23):2461.
83. Herdeiro MT, Roque F, Jácome C, Maricoto T, Teixeira PM, Moreira P, et al. Tackling Medication Non-Adherence in Portugal: The Boost of the ENABLE COST Action. *Acta Med Port*. 2021 Jun 30;34(7–8):564–5.
84. While A. Medication adherence: understanding the issues and finding solutions. *Br J Community Nurs*. 2020 Oct 2;25(10):474–9.
85. Budgell EP, Evans D, Leuner R, Long L, Rosen S. The costs and outcomes of paediatric tuberculosis treatment at primary healthcare clinics in Johannesburg, South Africa. *South African Medical Journal*. 2018 Apr 25;108(5):423.

86. Chimeh RA, Gafar F, Pradipta IS, Akkerman OW, Hak E, Alffenaar JWC, et al. Clinical and economic impact of medication non-adherence in drug-susceptible tuberculosis: a systematic review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020 Aug 1;24(8):811–9.
87. Poulter NR, Borghi C, Parati G, Pathak A, Toli D, Williams B, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens*. 2020 Apr;38(4):579–87.
88. Kubica A, Kosobucka A, Fabiszak T, Gorog DA, Siller-Matula JM. Assessment of adherence to medication in patients after myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Is there a place for new self-reported questionnaires? *Curr Med Res Opin*. 2019 Feb 1;35(2):341–9.
89. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–12.
90. Trunečka P. Once-daily tacrolimus in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Apr;22(2):118–22.
91. Frias J, Virdi N, Raja P, Kim Y, Savage G, Osterberg L. Effectiveness of Digital Medicines to Improve Clinical Outcomes in Patients with Uncontrolled Hypertension and Type 2 Diabetes: Prospective, Open-Label, Cluster-Randomized Pilot Clinical Trial. *J Med Internet Res*. 2017 Jul 11;19(7):e246.
92. Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted Drug Treatment Is Superior to Renal Sympathetic Denervation in Patients With True Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2014 May;63(5):991–9.
93. Commodore-Mensah Y, Delva S, Ogungbe O, Smulcer L, Rives S, Dennison Himmelfarb C, et al. A Systematic Review of the Hill-Bone Compliance to Blood Pressure Therapy Scale. *Patient Prefer Adherence*. 2023 Sep;Volume 17:2401–20.
94. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: A systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Dec 1;11(1):149.

95. Tandon S, Chew M, Eklu-Gadegbeku CK, Shermock KM, Morisky DE. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Nov;110(2):129–36.
96. Hatah E, Rahim N, Makmor-Bakry M, Mohamed Shah N, Mohamad N, Ahmad M, et al. Development and validation of Malaysia Medication Adherence Assessment Tool (MyMAAT) for diabetic patients. *PLoS One.* 2020 Nov 6;15(11):e0241909.
97. Tesfaye W, Peterson G. Self-reported medication adherence measurement tools: Some options to avoid a legal minefield. *J Clin Pharm Ther.* 2022 Mar 25;47(3):363–8.
98. Salgado T, Marques A, Geraldés L, Benrimoj S, Horne R, Fernández-Llimos F. Cross-cultural adaptation of the Beliefs about Medicines Questionnaire into Portuguese. *Sao Paulo Medical Journal.* 2013 Apr;131(2):88–94.
99. Sampaio R, Azevedo LF, Dias CC, Horne R, Castro Lopes JM. Portuguese version of the Medication Adherence Report Scale (MARS-9): Validation in a population of chronic pain patients. *J Eval Clin Pract.* 2019 Apr 16;25(2):346–52.
100. Cabral AC, Castel-Branco M, Caramona M, Fernández-Llimos F, Figueiredo I V. Developing an adherence in hypertension questionnaire short version: <sc>MUAH</sc> -16. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2018 Jan 24;20(1):118–24.
101. Cabral AC, Moura-Ramos M, Castel-Branco M, Fernández-Llimos F, Figueiredo I V. Cross-cultural adaptation and validation of a European Portuguese version of the 8-item Morisky medication adherence scale. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2018 Apr;37(4):297–303.
102. Parwati NM, Bakta IM, Januraga PP, Wirawan IMA. A Health Belief Model-Based Motivational Interviewing for Medication Adherence and Treatment Success in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 15;18(24):13238.

103. Komandt M, Canfield S, Lengel M, Gilmore V, Kilcrease C. Correlation between medication adherence using proportion of days covered and achieving viral suppression in patients living with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023 Oct;29(10):1129–37.
104. Moita B, Robalo J, Duarte A, Santana R. A utilização de fontes administrativas de dados na estimação da adesão terapêutica aos antagonistas dos recetores da angiotensina. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2016 Jan;34(1):20–9.
105. Hesari E, Sanjari M, Mansourzadeh MJ, Fahimfar N, Khalagi K, Ghazbani A, et al. Osteoporosis medication adherence tools: a systematic review. *Osteoporosis International*. 2023 Sep 8;34(9):1535–48.
106. Jeminiwa R, Hohmann L, Qian J, Garza K, Hansen R, Fox BI. Impact of eHealth on medication adherence among patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2019 Mar;149:59–68.
107. Ping Y, Visaria A, Suppiah SD, Tan YW, Malhotra R. Prevalence and correlates of medication reminder app ‘use and use intention’ among older adults. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2022 Jun;6:100150.
108. Bell KM, Haberer JE. Actionable Adherence Monitoring: Technological Methods to Monitor and Support Adherence to Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018 Oct 19;15(5):388–96.
109. Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. Electronic Measurement of Medication Adherence. *West J Nurs Res*. 2015 Jan 27;37(1):28–49.
110. Mason M, Cho Y, Rayo J, Gong Y, Harris M, Jiang Y. Technologies for Medication Adherence Monitoring and Technology Assessment Criteria: Narrative Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022 Mar 10;10(3):e35157.
111. Stilley CS, DiMartini AF, Tarter RE, DeVera M, Sereika S, Dew MA, et al. Liver Transplant Recipients: Individual, Social, and Environmental Resources. *Progress in Transplantation*. 2010 Mar 1;20(1):68–74.
112. Jones LS, Serper M. Medication Non-adherence among Liver Transplant Recipients. *Curr Hepatol Rep*. 2020 Dec 24;19(4):327–36.

113. Eberlin M, Otto G, Krämer I. Increased Medication Compliance of Liver Transplant Patients Switched From a Twice-Daily to a Once-Daily Tacrolimus-Based Immunosuppressive Regimen. *Transplant Proc.* 2013 Jul;45(6):2314–20.
114. Fleming JN, Taber DJ, McElligott J, McGillicuddy JW, Treiber F. Mobile Health in Solid Organ Transplant: The Time Is Now. *American Journal of Transplantation.* 2017 Sep;17(9):2263–76.
115. Faisal S, Ivo J, Lee C, Carter C, Patel T. The Usability, Acceptability, and Functionality of Smart Oral Multidose Dispensing Systems for Medication Adherence: A Scoping Review. *J Pharm Pract.* 2022 Jun 17;35(3):455–68.
116. Hayakawa M, Uchimura Y, Omae K, Waki K, Fujita H, Ohe K. A Smartphone-based Medication Self-management System with Real-time Medication Monitoring. *Appl Clin Inform.* 2013 Dec 19;04(01):37–52.
117. Ligons FM, Mello-Thoms C, Handler SM, Romagnoli KM, Hochheiser H. Assessing the impact of cognitive impairment on the usability of an electronic medication delivery unit in an assisted living population. *Int J Med Inform.* 2014 Nov;83(11):841–8.
118. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Acedido a 27/05/2024 em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_ng_e_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf]
119. van Rein N, de Geus KS, Cannegieter SC, Reitsma PH, van der Meer FJM, Lijfering WM. Multi-dose drug dispensing as a tool to improve medication adherence: A study in patients using vitamin K antagonists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jan 6;27(1):46–51.
120. Ministério da Saúde. Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de Junho. 2010. [Acedido a 27/05/2024 em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A4_Port_455-A_2010.pdf]
121. Vicente A, Mónico B, Lourenço M, Lourenço O. Dose Administration Aid Service in Community Pharmacies: Characterization and Impact Assessment. *Pharmacy.* 2021 Nov 24;9(4):190.

122. Rodrigues AR, Teixeira-Lemos E, Mascarenhas-Melo F, Lemos LP, Bell V. Pharmacist Intervention in Portuguese Older Adult Care. *Healthcare*. 2022 Sep 22;10(10):1833.
123. Ilardo ML, Speciale A. The Community Pharmacist: Perceived Barriers and Patient-Centered Care Communication. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 15;17(2):536.
124. Kruijtbosch M, Göttgens-Jansen W, Floor-Schreudering A, van Leeuwen E, Bouvy ML. Moral dilemmas of community pharmacists: a narrative study. *Int J Clin Pharm*. 2018 Feb 20;40(1):74–83.
125. Félix J, Ferreira D, Afonso-Silva M, Gomes MV, Ferreira C, Vandewalle B, et al. Social and economic value of Portuguese community pharmacies in health care. *BMC Health Serv Res*. 2017 Dec 29;17(1):606.
126. Ribeiro N, Mota-Filipe H, Guerreiro MP, Costa FA. Primary health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Portugal. *Pharm Pract (Granada)*. 2020 Jul 17;18(3):2043.
127. Paiva AR, Plácido AI, Curto I, Morgado M, Herdeiro MT, Roque F. Acceptance of Pharmaceutical Services by Home-Dwelling Older Patients: A Case Study in a Portuguese Community Pharmacy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 11;18(14):7401.
128. Mossialos E, Courtin E, Naci H, Benrimoj S, Bouvy M, Farris K, et al. From “retailers” to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy (New York)*. 2015 May;119(5):628–39.
129. Parajuli DR, Franzon J, McKinnon RA, Shakib S, Clark RA. Role of the Pharmacist for Improving Self-care and Outcomes in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Apr 23;14(2):78–86.
130. Vinluan CM, Wittman D, Morisky D. Effect of pharmacist discharge counselling on medication adherence in elderly heart failure patients: a pilot study. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2015 Jun;6(2):103–10.

131. Syrnyk M, Glass B. Pharmacist interventions in medication adherence in patients with mental health disorders: a scoping review. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2023 Sep 30;31(5):449–58.
132. Gatwood J, Hohmeier KC, Brooks IM. Beyond the reminder: The next steps in pharmacist-driven, mHealth patient engagement. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2019 Mar;59(2):S21–4.
133. Tabi K, Randhawa AS, Choi F, Mithani Z, Albers F, Schnieder M, et al. Mobile Apps for Medication Management: Review and Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Sep 11;7(9):e13608.
134. Anglada-Martinez H, Riu-Viladoms G, Martin-Conde M, Rovira-Illamola M, Sotoca-Momblona JM, Codina-Jane C. Does mHealth increase adherence to medication? Results of a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2015 Jan;69(1):9–32.
135. Saffari M, Ghanizadeh G, Koenig HG. Health education via mobile text messaging for glycemic control in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2014 Dec;8(4):275–85.
136. Nelson LA, Mayberry LS, Wallston K, Kripalani S, Bergner EM, Osborn CY. Development and Usability of REACH: A Tailored Theory-Based Text Messaging Intervention for Disadvantaged Adults With Type 2 Diabetes. *JMIR Hum Factors*. 2016 Sep 8;3(2):e23.
137. Gautier JF, Boitard C, Michiels Y, Raymond G, Vergez G, Guedon G. Impact of personalized text messages from pharmacists on medication adherence in type 2 diabetes in France: A real-world, randomized, comparative study. *Patient Educ Couns*. 2021 Sep;104(9):2250–8.
138. Hall AK, Cole-Lewis H, Bernhardt JM. Mobile Text Messaging for Health: A Systematic Review of Reviews. *Annu Rev Public Health*. 2015 Mar 18;36(1):393–415.
139. Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. A quantitative systematic review of the efficacy of mobile phone interventions to improve medication adherence. *J Adv Nurs*. 2014 Sep;70(9):1932–53.

140. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease. *JAMA Intern Med.* 2016 Mar 1;176(3):340.
141. Arora S, Peters AL, Agy C, Menchine M. A Mobile Health Intervention for Inner City Patients with Poorly Controlled Diabetes: Proof-of-Concept of the TExT-MED Program. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jun;14(6):492–6.
142. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open.* 2018 May 5;8(5):e019101.
143. Alison Moore. Community pharmacists are well placed to encourage patients to take their medicines, study finds. *THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY'S OFFICIAL JOURNAL.* 2017. [Acedido a 29/05/2024 em <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/community-pharmacists-are-well-placed-to-encourage-patients-to-take-their-medicines-study-finds>]
144. Hesso I, Gebara SN, Kayyali R. Impact of community pharmacists in COPD management: Inhalation technique and medication adherence. *Respir Med.* 2016 Sep;118:22–30.
145. Wright D, Twigg M, Barton G, Thornley T, Kerr C. An evaluation of a multi-site community pharmacy-based chronic obstructive pulmonary disease support service. *International Journal of Pharmacy Practice.* 2015 Jan 16;23(1):36–43.
146. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (<scp>PHARMACOP</scp>): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 May 22;77(5):756–66.
147. Stange D, Kriston L, von-Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Reducing Cardiovascular Medication Complexity in a German University Hospital: Effects of a Structured Pharmaceutical Management Intervention on Adherence. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2013 Jun;19(5):396–407.

148. Elliott RA, O’Callaghan C, Paul E, George J. Impact of an intervention to reduce medication regimen complexity for older hospital inpatients. *Int J Clin Pharm.* 2013 Apr 5;35(2):217–24.
149. Korcegez EI, Sancar M, Demirkan K. Effect of a Pharmacist-Led Program on Improving Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from Northern Cyprus: A Randomized Controlled Trial. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017 May;23(5):573–82.
150. Withidpanyawong U, Lerkiatbundit S, Saengcharoen W. Family-based intervention by pharmacists for type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Patient Educ Couns.* 2019 Jan;102(1):85–92.
151. Ministério da Saúde. Portaria n.º 263/2023, de 17 de agosto. 2023. [Acedido a 30/05/2024 em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/263-2023-219991258>]
152. Ordem dos Farmacêuticos. Renovação da Terapêutica Crónica. 2023. [Acedido a 30/05/2024 em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/renovacao-terapeutica-cronica/>]
153. Ordem dos Farmacêuticos. Doentes crónicos com novo serviço farmacêutico de renovação da terapêutica. 2023. [Acedido a 31/05/2024 em https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/doentes-cronicos-com-novo-servico-farmacutico-de-renovacao-da-terapeutica/?_gl=1*225zmx*_ga*MTAzMjgzNTY5MC4xNjUzMjY4NDAY*_ga_BFYGCK3096*MTcxODA0MTEwNi4xOC4xLjE3MTgwNDEyMDIuNjAuMC4w]
154. Ministério de Saúde. Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro. 2023. [Acedido a 31/05/2024 em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/138-2023-835864046>]
155. Grupo de Trabalho para a Dispensa de Proximidade de Medicamentos. PROJETO DE PROXIMIDADE - Relatório. 2021. [Acedido a 31/05/2024 em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2304493/Projeto+de+proximidade+-+Relat%C3%B3rio/d478b639-2c72-45f6-ef65-bc881eea06aa>]

156. Ordem dos Farmacêuticos. Novo serviço farmacêutico de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade. 2024. [Acedido a 31/05/2024 em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/novo-servico-farmaceutico-de-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-em-proximidade/>]