

Evolução do conceito de adesão à terapêutica

Rui Santos Cruz

ESTESC-Coimbra Health School, Instituto Politécnico de Coimbra. Coimbra, Portugal. ruic@estescoimbra.pt

RESUMO: A adesão dos indivíduos ao regime terapêutico sempre foi um tema controverso e um motivo de interesse para inúmeros investigadores. O conceito de adesão à terapêutica tem variado ao longo do tempo, um pouco ao sabor das diferentes perspetivas dos autores, mas relacionado especificamente com a terapêutica farmacológica, é entendido como a utilização dos medicamentos prescritos, respeitando escrupulosamente os horários, a dose e o tempo de tratamento. De uma forma mais geral, a adesão à terapêutica é entendida como o grau em que o comportamento de uma pessoa, relacionado não só com a administração de medicamentos, mas também pelo seguimento de uma dieta ou pelas mudanças no estilo de vida, corresponde às recomendações do médico ou de outro profissional de saúde. Relativamente aos conceitos de adesão à terapêutica tem-se verificado uma evolução no modelo de desenvolvimento baseado nos três conceitos: concordância (*compliance*), adesão (*adherence*) e manutenção (*maintenance*). O termo *compliance* pode ser entendido como uma situação de obediência, em que o doente tem um papel passivo. Por sua vez, o termo *adherence* traduz uma escolha esclarecida do doente em adotar ou não a recomendação fornecida; neste caso, estamos perante um doente com um papel ativo, que participa e assume a responsabilidade sobre o seu tratamento. Relativamente à *maintenance*, considera-se que o doente mantém um comportamento de melhoria da saúde, tornando-se num hábito de vida. Na sequência desta evolução temos hoje uma nova taxonomia para o comportamento de adesão aos tratamentos, ou seja, para o processo de gestão da adesão à medicação.

Palavras-chave: Adesão à terapêutica; Conceito de adesão; Comportamentos de adesão; Adesão à medicação; Doença crónica

Adherence therapy concept evolution

ABSTRACT: The adherence to the therapeutic regimen has always been a controversial subject and a motive of interest for many researchers. The concept of adherence to therapy has varied over time, somewhat in accordance with the different perspectives of the authors, but specifically related to the pharmacological therapy, is understood as the use of the prescribed drugs, scrupulously respecting the schedules, the dose and the time of treatment. More generally, adherence to therapy is understood as the degree to which a person's behavior, related not only to medication administration, but also to following a diet or changing lifestyle, matches the recommendations of the doctor or other health professional. Regarding the concepts of adherence to therapy, there has been an evolution in the development model based on the three concepts: compliance, adherence and maintenance. The term compliance can be understood as a situation of obedience, in which the patient has a passive role. In turn, the term adherence translates an informed choice of the patient to adopt or not the recommendation given, in this case we are facing a patient with an active role, who participates and assumes responsibility for their treatment. With regard to maintenance, the patient is considered to behaving in a way that improves health and becomes a habit of life. Following this evolution, we now have a new taxonomy for the adherence behavior to the treatments, that is, for the management process of adherence to the medication.

Keywords: Adherence to therapy; Concept of adherence; Adherence behavior; Medication compliance; Chronic illness

The physician must not only be prepared to do what is right himself, but also to make the patient, the attendants, and externals cooperate.

Hipócrates

Introdução

Talvez tenha sido Hipócrates (século IV a.C.) quem pela primeira vez fez referência à importância do cumprimento dos regimes terapêuticos pelos doentes e da necessidade do médico prescritor estar alerta para este facto¹.

Pode-se dizer que esta preocupação com a adesão à terapêutica, que começou muito antes da nossa era, se desenvolveu com a grande produção industrial dos medicamentos que permitiu a massificação do seu consumo. Atualmente, uma percentagem significativa da população mundial tem necessidade de tomar medicamentos para tratar as diferentes patologias, assumindo o medicamento um estatuto primordial na saúde pública.

Neste contexto, a adesão ao tratamento medicamentoso é hoje consensualmente aceite como fundamental para a gestão otimizada de qualquer doença. Apesar da reconhecida importância da adesão à terapêutica na saúde dos indivíduos e da grande atenção que lhe tem sido dada por parte da comunidade científica nas últimas décadas, a não-adesão continua a ser um problema grave de saúde pública. O não cumprimento dos regimes terapêuticos por parte dos doentes assume hoje uma perspectiva de análise muito mais ligada aos custos económicos da doença do que apenas a perspectiva dos custos humanos a ela associados.

Os primórdios do conceito

A visão de que os doentes às vezes não seguiam as recomendações do seu médico era aceite como uma imperfeição inevitável da medicina e permaneceu até aos anos 60². Somente na década de 70, mais precisamente em maio de 1974 com a realização de um seminário no Centro Médico da Universidade McMaster (Hamilton, Ontário, Canadá), onde se discutiu a *compliance* terapêutica, este tema voltou à ribalta científica. A partir dos trabalhos deste seminário resultou a publicação do livro *COMPLIANCE WITH THERAPEUTIC REGIMENS*, por David L. Sackett e Bryan Haynes, onde surge a definição de *compliance* como “a medida/extensão em que o comportamento do paciente (em termos de tomar medicamentos, seguindo dietas ou executando outras mudanças de estilo de vida) coincide com a prescrição clínica”³.

Mas a evolução da sociedade em torno da saúde e a crescente tensão financeira entre o uso e os custos dos meios em saúde alargaram ainda mais o conceito de *compliance* para fora das fronteiras da relação médico-doente e da terapêutica farmacológica. Para isto muito contribuiu a publicação do livro *COMPLIANCE IN HEALTH CARE* por R. Brian Haynes, D. Wayne Taylor e David L. Sackett (em 1979), que oferece uma visão clara da importância da *compliance* nos cuidados de saúde e da forma de aumentar a eficácia terapêutica dos seus procedimentos².

Este conceito de *compliance* surge muito ligado ao estrito cumprimento da prescrição médica e a uma relação médico-doente que pressupunha uma atitude passiva e submissa do doente *following doctors' orders*. Esta perspectiva paternalista de equidade desigual entre médico-doente, para além de ser culpabilizante para o doente, não era suficiente para descrever todos os aspetos que podem afetar a *compliance*, particularmente em doenças crónicas como a diabetes⁴.

Década de 90 e seguintes

A partir de finais da década de 90, assiste-se a um maior protagonismo do doente na gestão da sua doença bem como a sua participação nos cuidados de saúde em geral. A mudança cultural do papel do doente para uma visão mais igualitária da relação entre doente/utente e médico promove o declínio do termo *compliance*, levando mesmo a Real Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha a recomendar a substituição do termo *compliance* por *concordance*. Apesar de a mudança de terminologia implicar uma nova abordagem da relação médico-doente relativamente a um acordo sobre o regime terapêutico, não foi suficientemente aceite por muitos investigadores e profissionais de saúde, fazendo emergir os termos alternativos – *adherence* ou *cooperation*⁵.

Destes, o termo *adherence* rapidamente granjeou popularidade porque parece incorporar as noções de *concordance* e *cooperation*. Apesar disto, a extensa literatura publicada acerca da não-adesão, em particular nas doenças crónicas como a hipertensão e a diabetes, mostra um problema de saúde pública sempre presente e complexo¹.

A falta de uma definição consensual para o termo *adherence*, bem como a inexistência de uma medida de adesão à terapêutica considerada *gold standard*, fragmenta o estudo das causas da baixa adesão aos regimes terapêuticos e dos seus impactos clínicos¹.

Ora, as múltiplas perspetivas e métodos de análise da adesão e da não-adesão dificultam não só a comparação dos resultados dos diferentes estudos como impossibilitam uma análise global e integrada desta temática⁶⁻⁹.

Muitos fatores estão, portanto, associados à adesão à medicação e os respetivos resultados em saúde estão dependentes de toda esta complexidade. Neste sentido, as estratégias para melhorar a adesão terão de ser multidimensionais, exigindo um novo enquadramento conceptual desta problemática¹⁰.

As circunstâncias de saúde pública da época levam a Organização Mundial da Saúde a adotar a seguinte definição para doenças crónicas: “doenças que têm uma ou mais das seguintes características: são permanentes, deixam incapacidade residual, são causadas por alteração patológica não reversível, exigem uma formação especial do paciente para reabilitação, requerem um longo período de supervisão, observação ou cuidado”^{11:4}.

Paralelamente, a Organização Mundial da Saúde tenta uniformizar o conceito de adesão e, para isso, adotou a definição de adesão (*adherence*) à terapêutica de longo prazo ou crónica, resultante da fusão das definições de Haynes (1979) e de Rand (1993): “Extensão em que o comportamento da pessoa, na toma da medicação, no seguimento de uma dieta

e/ou a execução de mudanças no estilo de vida, coincide com as recomendações de um prestador de cuidados de saúde¹¹.

O conceito de *adherence* foi, assim, proposto em alternativa ao termo *compliance*, pressupondo a *adherence* um comportamento ativo, voluntário e colaborativo do doente no seguimento do tratamento prescrito pelo médico ou outro profissional de saúde, tendo plena consciência da sua saúde e que a mesma se encontra comprometida com o que deve fazer^{1,7,12-15}.

De facto, o problema da não-adesão nas doenças crónicas, em que cerca de 30 a 50% dos doentes não aderem à terapêutica, apresenta uma dimensão global, independentemente da doença, do tratamento e do prognóstico^{1,11}.

A evidência mostra-nos que uma boa adesão à terapêutica está associada a uma mortalidade mais baixa e que a baixa adesão é prejudicial e está associada a um aumento da mortalidade¹⁶.

Numa tentativa de sistematizar a investigação do problema da não-adesão aos tratamentos em doenças crónicas, a Organização Mundial da Saúde propõe, em 2003, um modelo de análise dos fatores que influenciam o comportamento de adesão em cinco dimensões, a saber:

1. Os fatores sociais e económicos; como a idade, o sexo, o estado civil, o nível de escolaridade, a situação profissional, os apoios sociais, as condições habitacionais, o custo dos transportes e dos medicamentos, a distância ao local de tratamento, a raça, as crenças culturais e as desigualdades sociais, em suma, condições de vida de grande instabilidade e disfuncionalidade familiar^{11,17}.
2. Os fatores relacionados com os serviços e os profissionais de saúde; onde sobressai a relação médico-doente, o grau de desenvolvimento dos sistemas de saúde, a acessibilidade aos medicamentos e a taxa de participação, os recursos humanos e técnicos disponíveis nos serviços, os horários e duração das consultas, entre outros^{11,17}.
3. Os fatores relacionados com o tratamento; a compreensão acerca da complexidade do regime terapêutico e dos seus benefícios, a duração, as alterações frequentes na medicação, a ausência imediata de melhoria dos sintomas e os efeitos secundários da medicação, custos dos medicamentos e a consequente falta de apoio médico para lidar com estes fatores^{11,17-18}.
4. Os fatores relacionados com a doença; como a gravidade dos sintomas, o grau de deficiência (física, psicológica, social e profissional), a progressão e gravidade da doença, do impacto efetivo do tratamento, bem como as comorbilidades associadas (e.g., depressão, etc.)^{11,17}.
5. Os fatores relacionados com a pessoa doente; destacam-se os recursos psicológicos, os conhecimentos, as atitudes, as crenças, as perceções e expectativas do indivíduo relativas à doença e aos tratamentos. Há ainda outros fatores importantes como: o esquecimento, o stresse psicossocial, a ansiedade sobre possíveis efeitos adversos da medicação, o conhecimento inadequado acerca dos sintomas e tratamento da

doença, a autoperceção da necessidade de tratamento e o efeito percebido do tratamento, as crenças negativas sobre a eficácia do tratamento, etc. A importância percebida da adesão depende fundamentalmente da motivação intrínseca do doente para aderir ao tratamento prescrito, sendo influenciada pelo valor que ele coloca em seguir o regime terapêutico, ou seja, a relação custo-benefício e o grau de confiança em ser capaz de o seguir¹¹.

Reconhecer os diversos fatores que podem influenciar a adesão terapêutica permite perceber que as intervenções destinadas a melhorar a adesão passam por estratégias combinadas ao nível cognitivo, comportamental, afetivo, social, entre outros, mas sempre centradas no indivíduo. Dos vários modelos propostos para promover e melhorar a adesão aos medicamentos, destacamos o método AIDES-*Assessment* (avaliação dos medicamentos de forma abrangente); *Individualization* (parceria com os doentes para garantir a individualização do regime terapêutico); *Documentation* (informação apropriada ao indivíduo e à sua compreensão); *Education* (educação/formação específica para a faixa etária em causa e para as necessidades do indivíduo); *Supervision* (controlo permanentemente de todo o processo terapêutico após a iniciação)¹⁹.

Este método, assente nas cinco etapas acima referidas, talvez tenha sido o precursor de uma abordagem personalizada da adesão à terapêutica, especialmente vocacionado para adultos idosos.

Apesar dos avanços entretanto registados no que diz respeito ao acompanhamento terapêutico dos doentes, os conceitos de *compliance*, *concordance* e *adherence* continuam a ser discutidos, estando a sua aplicação muitas vezes dependente da disciplina e do contexto em que são usados²⁰⁻²¹.

A intensa investigação à volta da adesão à terapêutica, na tentativa de encontrar um padrão de medição, fez emergir o termo *persistence*. O termo *persistence* reflete a continuidade do tratamento e pode ser definido como o período de tempo entre o início da terapêutica até à sua interrupção. Na ausência de um padrão-ouro de medida da adesão, este conceito permite a operacionalização de avaliações da adesão durante o tempo de tratamento. Assim, a *compliance/adherence* e *persistence* podem e devem ser definidos e medidos separadamente para caracterizar o comportamento de tomar a medicação de forma abrangente²².

Na verdade, o comportamento da toma de medicamentos é extremamente complexo e individual, exigindo inúmeras estratégias multifatoriais para melhorar a adesão e os resultados em saúde¹⁵.

O que tem sido reconhecido como um problema na literatura há mais de três décadas não teve a devida abordagem de todas as partes interessadas em torno desta questão e em particular na assistência ao doente. A prova disto são as taxas de adesão à medicação da ordem dos 90%, incrivelmente altas em contexto de ensaio clínico e numa fase de pré-comercialização, em contraste com as taxas de adesão ao produto em ambiente da comunidade do mundo real que atingem os 50%²³.

A natureza multifatorial da não-adesão à medicação tem sido evidenciada na literatura como barreira à otimização de todos os benefícios das terapêuticas atuais^{15,24}. Isto tem vindo a implicar uma mudança do modelo tradicional, orientado para a doença, para uma visão holística dos cuidados de saúde, centrados no indivíduo doente. Surge, assim, o conceito de *Patient-centered care* (PCC)²⁵.

O cuidado centrado no paciente (PCC) pode ser visto como uma medida da qualidade dos cuidados de saúde e abrange a tomada de decisão partilhada entre todos os protagonistas do processo de tratamento. É definido como uma parceria entre os profissionais e os doentes, para garantir que as decisões possam ir ao encontro dos desejos, necessidades e preferências dos doentes e que estes tenham a informação e apoio de que necessitam para tomar decisões e participar nos seus próprios cuidados²⁵⁻²⁶.

Daí que alguns autores tenham sistematizado a terminologia da adesão ao tratamento em três dimensões:

1. A adesão (*compliance*), que se refere ao grau de aceitação do indivíduo em relação às prescrições e recomendação médica;
2. A adesão (*adherence*), no sentido de manter e seguir o tratamento que foi acordado na fase anterior;
3. A adesão (*maintenance*), para tarefas de autocuidado que ocorre quando o doente incorpora o tratamento no seu estilo de vida.

Ao longo destas fases supõe-se que o diabético, por exemplo, adquira o controlo sobre a sua medicação e desenvolva a autonomia necessária na fase de manutenção para manter os novos comportamentos e hábitos²⁷.

Século XXI

As diferenças no modo como os termos e conceitos relacionados com a adesão à terapêutica têm sido definidos e a sua evolução ao longo do tempo dificultam o estabelecimento de comparações entre os diversos estudos. A história mostra-nos como é complexo o «simples» comportamento de tomar um medicamento e como tem sido difícil a implementação de estratégias que aumentem a adesão aos planos de tratamento, incluindo a medicação, a dieta e os hábitos saudáveis.

Os impactos negativos da não-adesão são bem mais abrangentes, atingem quer a própria pessoa, quer a família, quer o próprio sistema de saúde onde se contextualizam e obrigam a uma clarificação e padronização da terminologia e dos métodos nesta área tão particular dos cuidados de saúde. Por isso, é necessário desenvolver estratégias efetivas que levem à mudança do comportamento dos doentes, mas também dos profissionais de saúde, a fim de aumentar a adesão aos tratamentos. O problema da não-adesão é uma questão global de grande preocupação de saúde pública, especialmente relevante para os países da União Europeia onde o acesso aos serviços de saúde tem uma elevada utilização.

Considerando este assunto do maior interesse para os serviços de saúde no espaço europeu foi criado um consórcio internacional de grupos de investigação europeus no domínio da adesão aos medicamentos, financiado pela Comissão Europeia no âmbito do 7º Programa Quadro-Investigação e Desenvolvimento Tecnológico (FP7), designado ABC (*Ascertaining Barriers for Compliance*) Project²⁸. A missão e os principais objetivos do projeto são:

- Obter um consenso europeu sobre a terminologia utilizada no campo da não-adesão;
- Identificar os determinantes da não-adesão ao tratamento de curto e de longo prazo;
- Obter uma visão das práticas atuais de gestão da adesão;
- Avaliar a eficácia das intervenções para aumentar a adesão;
- Estimar o custo-efetividade das intervenções para aumentar a adesão;
- Desenvolver uma política de recomendações com vista a promover a adesão dos doentes nos cuidados de saúde da União Europeia.

Na sequência deste trabalho foi, então, proposta uma nova taxonomia para o comportamento de tomar uma medicação, ou seja, a adesão aos tratamentos. A base conceptual desta nova taxonomia (cf. Tabela 1) da adesão assenta em três elementos, que fazem uma distinção clara entre os processos que descrevem as ações estabelecidas nas rotinas de tomar a medicação, como sejam a «A adesão aos medicamentos»

Tabela 1. Taxonomia de termos e definições

Taxonomy	Definition
Adherence to medications	The process, by which patients take their medications as prescribed, composed of <i>initiation</i> , <i>implementation</i> and <i>discontinuation</i> . <i>Initiation</i> occurs when the patient takes the first dose of a prescribed medication. <i>Discontinuation</i> occurs when the patient stops taking the prescribed medication, for whatever reason(s). <i>Implementation</i> is the extent to which a patient's actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen, from initiation until the last dose. <i>Persistence</i> is the length of time between initiation and the last dose, which immediately precedes discontinuation.
Management of adherence	The process of monitoring and supporting patients' adherence to medications by health care systems, providers, patients, and their social networks.
Adherence-related sciences	The disciplines that seek understanding of the causes or consequences of differences between prescribed (i.e. intended) and actual exposures to medicines.

(*Adherence to medications*) e a «Gestão de adesão» (*Management of adherence*), e as disciplinas que estudam os processos inerentes às ações anteriores, como a «Adesão-ciências afins» (*Adherence-related sciences*)²⁹.

O processo começa com a iniciação do tratamento, quando o doente toma a primeira dose de uma medicação prescrita. O processo continua com a aplicação do regime de dosagem, definida como a medida em que a dosagem real que o doente toma corresponde ao regime de dosagem prescrito, desde a iniciação até à última dose tomada. A interrupção marca o fim da terapêutica, quando a próxima dose é omissa e não há mais doses para tomar depois. A persistência é o período de tempo entre o início e a última dose, que precede imediatamente a interrupção. A Figura 1 ilustra todo este processo da adesão à terapêutica²⁹.

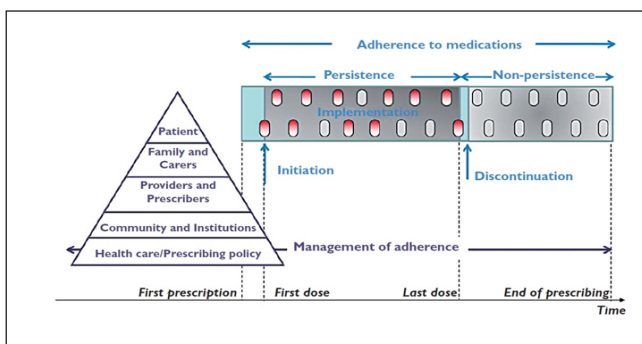


Figura 1. Processo de adesão à medicação e o processo de gestão de adesão^{29;697}.

A operacionalização deste novo modelo permite quantificar o processo de adesão nas suas diferentes fases e, assim, identificar os desvios e ajudar os doentes em tempo real. A análise detalhada do processo de toma de uma determinada dosagem durante um intervalo de tempo definido, relativo a um doente específico, possibilita a quantificação dos seguintes dados:

1. Proporção do medicamento prescrito e tomado;
2. Percentagem de dias com o número correto de doses tomadas;
3. Percentagem de doses tomadas no tempo certo, em relação ao intervalo de tempo entre doses sucessivas definido pela prescrição;
4. Distribuição dos intervalos interdosos;
5. Número de dias sem medicamentos;
6. Intervalo de tempo mais longo entre duas doses.

Uma outra etapa do ABC Project foi a realização de um estudo com o objetivo de desenvolver um conjunto de soluções baseadas em consensos práticos para lidar com o problema da não-adesão aos medicamentos no espaço europeu. Da análise dos resultados foi possível chegar a um consenso com 25 soluções de ordem prática necessárias para lidar com a não-adesão aos medicamentos na Europa. Estas 25 soluções foram priorizadas de acordo com a sua importância e viabilidade operacional, voltadas para intervenções com e para os doentes (*Patient-focused solutions*), intervenções para

profissionais de saúde (*Health care professional-focused solutions*), ações de apoio à parceria entre doentes e profissionais de saúde (*Health care professional-patient interaction-focused solutions*), ações direcionadas para a medicação (*Medication-focused solutions*), intervenções ao nível do sistema (*Health care systems solutions*) e ações por parte dos governos (*Government/payer-focused solutions*)³⁰.

Entre outros resultados, este estudo permitiu constatar que existem enormes diferenças entre os países da União Europeia no que diz respeito aos sistemas de saúde, à cultura dos cuidados de saúde e às iniciativas de promoção da adesão à medicação³¹.

Parece evidente que os resultados do ABC Project até agora publicados fornecem um modelo congruente entre a terminologia adotada, a operacionalização do processo e as medidas. Assim, depois desta padronização da terminologia, conceitos e medidas relativas à adesão à terapêutica é essencial utilizar esta metodologia e verificar a sua aplicabilidade na prática clínica.

Face ao peso económico que hoje têm os medicamentos nas políticas de saúde, torna-se urgente aplicar medidas que reduzam as barreiras à adesão terapêutica e que levem os doentes a otimizar os medicamentos que utilizam. Os esforços devem concentrar-se na partilha de conhecimentos entre os sistemas de saúde a nível europeu para responderem de forma eficaz ao problema global e complexo que representa atualmente a não-adesão aos medicamentos.

Assim, revela-se da maior importância a implementação de ações coordenadas, de partilha de boas práticas de todos os protagonistas da saúde para que a adesão à medicação possa ser potenciada particularmente nos doentes crónicos, idosos e nos cuidados de saúde primários. Para o efeito é fundamental alterar o paradigma, entendendo-se que as políticas do medicamento devem ser dirigidas para o cuidado centrado no doente e não apenas no medicamento.

Referências bibliográficas

1. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research - A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(5):331-42.
2. Morgan PP. Book reviews. *Can Med Assoc J.* 1979;121(11):1495-6.
3. Peck DF. Compliance with therapeutic regimens: book reviews. *J Med Ethics.* 1977;3(3):148-9.
4. Glasgow RE, Wilson W, McCaul KD. Regimen adherence: a problematic construct in diabetes research. *Diabetes Care.* 1985;8(3):300-1.
5. Mullen PD. Compliance becomes concordance. *BMJ.* 1997;314(7082):691-2.
6. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-67.
7. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol.* 2001 Dec;54 Suppl 1:S57-60.

8. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med.* 2002;19(4):279-84.
9. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1408-12.
10. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM, et al. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004;2(1):36-43.
11. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. ISBN 9241545992
12. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009;119(23):3028-35.
13. Touchette DR, Shapiro NL. Medication compliance, adherence, and persistence: current status of behavioral and educational interventions to improve outcomes. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(6 Suppl D):S2-S10.
14. Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. *Semin Oncol Nurs.* 2011;27(2):116-32.
15. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-14.
16. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333(7557):15.
17. Dias AM, Cunha M, Santos AM, Neves AP, Pinto AF, Silva AS, et al. Adesão ao regime terapêutico na doença crónica: revisão da literatura. *Millenium.* 2011;40(16):201-19.
18. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 5A:27S-34S.
19. Bergman-Evans B. AIDES to improving medication adherence in older adults. *Geriatr Nurs.* 2006;27(3):174-82.
20. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(4):383-4.
21. Ingram TL. Compliance: a concept analysis. *Nurs Forum.* 2009;44(3):189-94.
22. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-7.
23. Epstein RS. Medication adherence: hope for improvement? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):268-70.
24. Theofilou P. Patient adherence to treatment. *J Clin Res Bioeth.* 2012;3(1):e107.
25. Robinson JH, Callister LC, Berry JA, Dearing KA. Patient-centered care and adherence: Definitions and applications to improve outcomes. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008;20(12):600-7.
26. Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):4-7.
27. Pereira MG, Almeida AC, Rocha L, Leandro ME. Predictors of adherence, metabolic control and quality of life in adolescents with type 1 diabetes. In: (Ed.) Liu CP, editor. *Type 1 diabetes: complications, pathogenesis, and alternative treatments.* InTech; 2011. p. 119-40. ISBN 9789533077567
28. The ABC Project Team. Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe [Internet]. Lodz: Medical University of Lodz; 2012. Available from: <http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>
29. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705.
30. Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:425.
31. Clyne W, McLachlan S. A mixed-methods study of the implementation of medication adherence policy solutions: how do European countries compare? *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1505-15.

Artigo redigido a convite do Conselho Editorial.