

## Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura

Use of pharmacy records to measure treatment adherence: a critical review of the literature

Uso de registros de farmacia para medir la adherencia al tratamiento: una revisión crítica de la literatura

Elisangela da Costa Lima-Dellamora <sup>1</sup>  
Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro <sup>2</sup>  
Livia Gonçalves dos Santos Lima Madruga <sup>1</sup>  
Thiago Botelho Azeredo <sup>1</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00136216

### Resumo

O marco atual sobre a adesão à farmacoterapia compreende um conjunto de comportamentos experimentados pelo usuário em que se observa a trajetória detalhada e contínua do uso de cada dose do medicamento. Indicadores provenientes de registros de dispensação de medicamentos têm sido utilizados para a mensuração da adesão. A presente revisão visou a identificar e a caracterizar indicadores provenientes de registros de dispensação e a discutir sua adequação e limitações para mensuração da adesão. Foi realizada uma busca bibliográfica exploratória em três bases de dados a partir dos termos “adesão”, “registros de farmácia/dados administrativos” e “medida” na composição dos descritores para a seleção de 81 artigos e elaboração de um quadro com a denominação, fontes, método de cálculo, descrição e interpretação do significado operacional e referencial de 14 indicadores. Tendo em vista a mais recente taxonomia da adesão proposta na literatura, concluiu-se que os indicadores encontrados podem ser úteis na identificação de pacientes com problemas relacionados ao comportamento de busca de medicamentos e na análise da persistência. A distância entre os eventos relacionados ao fornecimento e as dificuldades no seguimento da terapêutica podem influenciar a análise baseada exclusivamente no uso desses indicadores.

*Adesão à Medicação; Indicadores de Serviços; Assistência Farmacêutica*

### Correspondência

E. C. Lima-Dellamora  
Rua Gregório de Castro Morais 860, Rio de Janeiro, RJ  
21931-350, Brasil.  
lima.dellamora@gmail.com

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



Adesão à terapêutica medicamentosa pode ser incluída no escopo do conceito geral de adesão adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) <sup>1</sup> (p. 3), que a define como “a extensão na qual o comportamento de uma pessoa corresponde a recomendações acordadas com um profissional de saúde”.

O marco teórico da OMS é amplo, por considerar muitos determinantes da adesão. Elenca desde aqueles mais distantes ao paciente/usuário (que incluem o sistema de saúde e os serviços) aos mais próximos, como questões ligadas ao medicamento. Para que se justifique medir adesão, alguns critérios precisam ser respeitados, como uma prescrição orientada por necessidade terapêutica comprovada, indicação correta de dose, posologia, tempo de tratamento, bem como a disponibilidade de quantidade adequada de medicamentos <sup>2</sup>.

A literatura apresenta e classifica os métodos para mensuração da adesão como diretos e indiretos. As medidas com base em critérios diretos são consideradas as mais confiáveis por se fundamentarem na verificação objetiva da ingestão (tratamento diretamente observado) ou na dosagem plasmática do medicamento <sup>2,3</sup>.

Por outro lado, medidas indiretas – resultantes da interação entre usuário e instrumentos de aferição da adesão (como entrevistas e questionário autopreenchido) – ficam suscetíveis a vieses de memória ou do exercício da vontade do paciente/usuário <sup>2,4</sup>. De forma a criar condições de objetividade, as informações resultantes da entrevista ou do questionário são balizadas por escalas, que transformam tais dados em itens mensuráveis <sup>4,5</sup>. As escalas incluem elementos sobre comportamento relacionado à busca de medicamentos (*medication seeking behavior*), à ingestão do medicamento (*medication taking behavior*), às crenças e às barreiras à adesão e seus determinantes. Nem todas as escalas aferem adesão nas mesmas condições clínicas ou nos mesmos contextos <sup>4</sup>.

Outras medidas indiretas, como contagem física ou eletrônica de medicamentos disponíveis para uso, tentam gerar dados sobre a frequência da ingestão. Embora mais objetivas que entrevistas ou relato, não se pode garantir que medicamentos contados tenham sido ingeridos.

A atual taxonomia sobre a adesão medicamentosa abrange um conjunto de comportamentos experimentados pelo usuário <sup>6</sup> e enfatiza a necessidade de se buscarem respostas na “história de dosificação”, traduzida pela trajetória detalhada e contínua do uso do medicamento, a cada dose <sup>7</sup>. Nesse sentido, a adesão poderia ser considerada uma etapa na regressão multifatorial entre a prescrição do medicamento e o efeito terapêutico <sup>8,9</sup>. Sua mensuração pretenderia, em última análise, predizer um desfecho clínico: a efetividade do medicamento <sup>10</sup>.

Em estudos de adesão, bases de dados secundários podem ser úteis por oferecem possibilidade de acesso rápido a um conjunto de informações individualizadas de um grande número de usuários. No entanto, o contexto clínico, por vezes, é imprescindível para o cotejamento e determinação da validade das informações <sup>11</sup>. Considerando a pouca disponibilidade de registros clínicos e de prescrição, muitos estudos ficam limitados a sistemas de informação, nacionais ou locais, que possuem registros sobre o fornecimento e dispensação de medicamentos <sup>12,13,14,15</sup>. Esses registros vêm sendo utilizados na construção de indicadores para análise da adesão e de seus determinantes <sup>12,16,17,18,19,20,21,22</sup>.

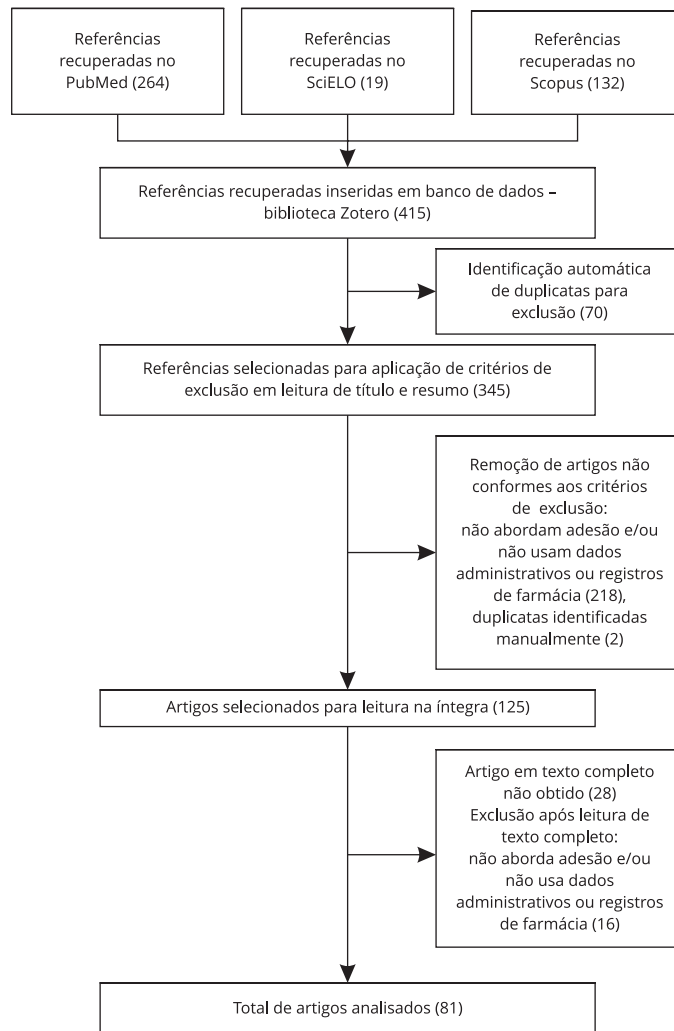
Nesse sentido, o presente trabalho visou a identificar e a caracterizar indicadores provenientes de registros de dispensação, e discutir sua adequação e limitações para mensuração da adesão a partir de uma revisão da literatura. Optou-se pela apresentação de aspectos metodológicos relacionados à aferição da adesão, tendo como objeto o confronto entre a aplicabilidade desses indicadores e pressupostos teórico-conceituais e práticos que fundamentam e justificam tal aferição.

## Abordagem metodológica

Foi realizada uma busca bibliográfica exploratória nas bases PubMed, SciELO e Scopus. Foram considerados os termos “adesão”, “registros de farmácia/dados administrativos” e “medida” na composição dos descritores e de equações *booleanas* [OR, AND], que permitiram a seleção de artigos publicados em inglês, espanhol ou português, sem limitação temporal. Em seguida, os critérios de exclusão: (i) artigos em duplicatas, (ii) texto completo indisponível ou (iii) textos que não abordavam adesão e/ou não usavam dados administrativos ou registros de farmácia foram aplicados em duas etapas (leitura dos resumos e do texto completo), conforme exemplificado no fluxograma (Figura 1).

**Figura 1**

Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados.



As informações da literatura subsidiaram a elaboração de um quadro descritivo dos indicadores, contemplando fontes e aplicação, método de cálculo, descrição e interpretação do significado operacional e referencial do indicador.

Explicitaram-se, a partir desse quadro, as implicações para o uso dos indicadores e cuidados a serem tomados na interpretação dos resultados, considerando o pressuposto de que não é possível estudar adesão sem a certeza de que o paciente recebeu o medicamento na quantidade e no momento adequados <sup>2,23</sup>. Buscou-se conceituar aspectos relacionados à cobertura do tratamento, à posse e à falta de medicamento, como formas de explorar as relações possíveis – proximais ou distais – entre a disponibilidade do medicamento, o uso e a adesão.

Por fim, foi retomada a concepção teórico-conceitual da adesão baseada em “histórias de dosificação”, sobre as quais foi construída uma nova taxonomia, cuja proposição fortalece o conceito de adesão como resultado terapêutico <sup>2,4,6,7,24</sup>. Três razões foram ponderadas sobre a adequação e os limites

dos indicadores que, em termos práticos, fundamentam a mensuração da adesão: (i) a avaliação dos efeitos terapêuticos de uma intervenção medicamentosa; (ii) a determinação do que influencia a adesão em condições clínicas específicas; (iii) a identificação de pacientes que necessitem de orientação ou apoio para melhorar o uso de medicamentos <sup>4</sup>. Essas razões e a concepção teórica citada pautaram a análise dos indicadores e orientaram a discussão.

## Resultados

Os indicadores baseados no processo de dispensação de medicamentos foram desenvolvidos ao longo dos anos em cenários de pesquisa e de serviço a partir de critérios de praticidade – diante da maior disponibilidade de registros administrativos ou de fornecimento do que de dados de prescrição, ou de consumo *per se* <sup>8,25,26,27,28</sup>.

Esses indicadores (i) focam a dinâmica de episódios individuais de fornecimento (dispensação do medicamento), (ii) traduzem informações críticas sobre quantidades fornecidas (número de unidades/doses) e (iii) permitem verificar a temporalidade do fornecimento. São calculados os períodos, geralmente em dias, em que se pressupõe a posse do medicamento consequente à sua dispensação ou as possíveis lacunas decorrentes do recebimento irregular ou outras falhas na posse (*gap*).

Quatorze estudos, dentre os 81 recuperados, abordaram a relação entre esses registros e a adesão, mas não apresentaram medidas descritivas (indicadores) dessa relação <sup>18,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41</sup>. Cerca de quarenta estudos apontaram medidas (indicadores) baseadas em registros de fornecimento para mensuração da adesão <sup>42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85</sup> e foram publicados, em sua maior parte, antes da proposição de uma nova taxonomia por Vrijens et al. <sup>6</sup>. Os principais indicadores utilizados para mensuração da adesão em diversos tipos de doenças crônicas estão denominados na literatura como *medication possession ratio* (MPR) e *proportion of days covered* (PDC). Observaram-se discordâncias nos estudos sobre sua utilidade na avaliação estrita da adesão <sup>40,42</sup>. Vale ressaltar, no entanto, o uso desses indicadores na mensuração da adesão ao tratamento de distúrbios mentais <sup>43,44</sup>, depressão <sup>45</sup>, esquizofrenia <sup>46,47,48,49,50</sup>, diabetes <sup>50,51,52,53,54,55</sup>, hipertensão <sup>51,56,57,58,59,60,61,62</sup>, doenças coronarianas <sup>63,64,65,66,67</sup>, osteoporose <sup>68,69</sup>, artrite reumatoide <sup>70,71</sup>, lúpus <sup>70</sup>, doença pulmonar obstrutiva crônica <sup>72,73,74</sup>, asma <sup>75,76,77,78</sup>, HIV/AIDS <sup>79,80,81</sup> e hepatite <sup>82</sup>, pós-transplantes <sup>83</sup>, doença de Parkinson <sup>84</sup> e esclerose múltipla <sup>85</sup>.

A Tabela 1 apresenta os indicadores descritos nos estudos selecionados. Onze indicadores fundamentavam-se na cobertura do tratamento (período em houve posse do medicamento) e três em falhas ou lacunas (*gap*) no período. Alguns estudos utilizaram nomes semelhantes para a mesma medida <sup>26,27,28,55,73,83</sup>, de forma que o cálculo do indicador foi considerado como base para sua definição e distinção.

De forma geral, os parâmetros de análise da quantidade (ou doses) de medicamento e da periodicidade de dispensação esperada eram a prescrição médica ou o protocolo terapêutico <sup>86,87</sup>. A partir da prescrição, um comportamento terapêutico ideal projetado no tempo gerava uma estimativa de medicamentos a serem consumidos no período. É a partir dessa idealização que se verifica a tradução da ideia de “cobertura” ou “percentual de cobertura” <sup>8,28</sup>.

O conceito de cobertura vem sendo operacionalizado por meio do cálculo de “equivalente-dias” (*days' supply*), que representa a quantidade (em dias de tratamento) que o total de medicamento perfaz, em uma ou mais dispensações, sobre o período (em dias) teoricamente coberto pela quantidade dispensada. Frequentemente, a lacuna (*gap*) encontrava-se expressa como a diferença entre o período total de observação e o número de “equivalente-dias” de posse.

Além da posse ou não do medicamento, a construção dos indicadores esteve pautada pela adoção de outros dois aspectos, em distintas combinações, que conferiram especificidade a cada medida: (a) se o resultado do indicador é tratado como variável dicotômica ou contínua e (b) se a verificação se dá em um ou em múltiplos intervalos de dispensação <sup>8</sup>.

Ainda que não compartilhem o mesmo método de cálculo, os indicadores representavam diferentes traduções de uma única lógica de medição <sup>78</sup>. No numerador, essa lógica poderia se enunciar como “equivalentes-dias de quantidade fornecida” ou “número de dias em que o paciente esteve de posse do medicamento segundo prescrição”, como expressões do tratamento fornecido/obtido. No deno-

minador, “período de observação” (em dias) ou “período compreendido entre a primeira e a última dispensação” (em dias) surgiam como expressões do tempo ideal de cobertura. Por conterem a mesma unidade no numerador e no denominador, os resultados eram adimensionais.

*Continuous single-interval of medication availability* (CSA) e *continuous multiple-interval of medication availability* (CMA), bem como *continuous single-interval of medication gap* (CSG) e *continuous multiple-interval of medication gap* (CMG) são exemplos de medidas que buscavam refletir o balanço entre a análise de episódios singulares ou múltiplos de dispensação. A expressão do resultado para uma única dispensação (no caso de CSA, CSG) pareceu útil para indicar fração de cobertura em doenças agudas. Porém, para a análise da adesão no tratamento continuado de doenças crônicas, tem sido proposto o uso da média de medidas de intervalos singulares como expressão de disponibilidade continuada. Isto implicaria, contudo, em perda de informação sobre falhas de cobertura em períodos sequenciais, mascarando falhas de cobertura no passado com sobras de medicamento no futuro <sup>8,26</sup>.

Outro aspecto relevante diz respeito ao estabelecimento do intervalo de observação no denominador. Os estudos trouxeram os termos “intervalo” e “dias avaliados” como sinônimos. Na Tabela 1, o denominador dos indicadores CMA, CMG, MPR, PDC, *medication refill adherence* (MRA) e *continuous multiple-interval measure of over-supply* (CMOS) está descrito como “período de observação” e denota um período arbitrado, datas de início e fim de obtenção de dados, no qual são examinadas as variáveis de interesse. Já a definição do denominador como “período entre a primeira e a última dispensação”, apontada nos indicadores *refill compliance rate* (RCR), *compliance rate* (CR) e *days between fills adherence rate* (DBR), pareceu contornar a definição arbitrária do intervalo de observação. Nesses indicadores, o limite do tempo de observação foi definido como a data de um episódio de dispensação.

Por fim, o indicador pode incluir ou não, em seu numerador e/ou denominador, os dias equivalentes à quantidade fornecida na última dispensação. A inclusão no numerador implicaria na possibilidade de resultados maiores que a unidade (ou maiores que 100%). Valores superiores a um ou cem poderiam ou não significar sobredispensação (*oversupply*).

Na Tabela 1, é possível notar que a proposição de alguns indicadores derivou da tentativa de refinar a lógica de base, fundamentada no dado empírico, para dar conta das dificuldades do confronto entre o esperado e o observado. Esse é especialmente o caso dos indicadores que inseriram crítica ou ajuste, para refinar os resultados obtidos. Essas estratégias (ou artifícios matemáticos) de ajuste ocorreram no numerador de RCR, CR, DBR, no denominador *medication possession ratio modified* (MPRm) ou na expressão do resultado final (MPR truncado).

## Discussão

A análise das variações específicas entre as formas de cálculo de cada indicador permitiu a compreensão das limitações operacionais envolvidas na extração e padronização dos dados obtidos, bem como a identificação dos cuidados necessários para a interpretação dos resultados expressos.

A estratégia de busca possibilitou a identificação de estudos que incorporaram os indicadores baseados em registros de fornecimento como medidas de adesão para a construção da Tabela 1. Outros estudos recuperados, embora tenham definido pacientes aderentes com base em registros administrativos de fornecimento, não detalharam o indicador empregado ou utilizaram métodos complementares para validar a mensuração da adesão <sup>18,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102</sup>. Sobre esses últimos, destaca-se o cuidado metodológico no uso de mais de uma estratégia de obtenção de informações sobre a adesão, apesar de não delimitarem medidas específicas para sua mensuração, foco desta revisão.

Os registros de fornecimento de medicamentos nos estudos sobre o uso de medicamentos geram medidas simples, de baixo custo, não invasivas, que dispensam a aplicação de questionários/entrevistas <sup>11,86,87</sup>. Nos sistemas informatizados, as informações estão concentradas em base de dados ou softwares <sup>87</sup>, facilitando o acesso e a organização dos dados. Quando o medicamento é fornecido por apenas um órgão ou entidade com sistema informatizado, há visualização rápida do histórico do paciente <sup>81,87</sup>.

A ilação entre dinâmica de fornecimento de medicamentos expressa em indicadores baseados em registros de fornecimento e a adesão está condicionada à aceitação de três premissas. A primeira

**Tabela 1**

Indicadores com base em registros de dispensação/fornecimento.

Medida/Fontes e aplicação	Cálculo	Observações
Medidas baseadas em fornecimento efetuado (posse)		
CSA 8,26,47,49	Número de dias com suprimento de medicamento, segundo prescrição */período único de observação (em dias).	Mede o intervalo temporal no qual o paciente teve disponibilidade do medicamento em uma única dispensação. O intervalo de observação inicia-se com a dispensação. Visa a expressar a cobertura em dado período e é geralmente expresso como fração. Em períodos com mais de uma dispensação, a média deve ser utilizada. Valores superiores a 1 configuram "sobredispensação" ( <i>oversupply</i> ).
CMA 8,26,49,78	Somatório do número de dias com suprimento de medicamentos, segundo prescrição/período de observação (em dias).  Somatório do número de dispensações (da quantidade de medicamento) para um período de observação/número esperado de dispensações no período de observação.	Mede o somatório dos intervalos temporais nos quais o paciente teve disponibilidade de dado medicamento em uma série de intervalos de dispensação. Visa a expressar a cobertura em múltiplos períodos encadeados e é geralmente expresso como fração. Valores superiores a 1 configuram "sobredispensação" ( <i>oversupply</i> ). Mede a proporção de episódios de dispensação observados sobre os esperados, em um período arbitrado pelo pesquisador.
MPR 26,27,28,42,45,48,49,50, 52,54,62,70,71,74,78,79,80,82, 85,104,105,106,107,108	Número de dias em que o paciente dispõe do medicamento, segundo prescrição/período de observação (em dias).	Mede o intervalo temporal único ou múltiplo (somatório) no qual o paciente teve disponibilidade do medicamento, assim como o CSA e CMA, respectivamente. Geralmente expresso como fração. Para casos de polifarmácia, sugere-se considerar a média dos valores do numerador antes da divisão pelo denominador. Valores superiores a 1 configurariam "sobredispensação" ( <i>oversupply</i> ), no entanto, alguns estudos sugerem que o MPR deva ser truncado em 1. Por vezes, o indicador é expresso como uma razão cujo antecedente é o resultado fracionário do cálculo e o conseqüente é sempre 1.
PDC 26,27,28,42,48,49, 57,58,59,60,63,68,72,78,80, 105,106,107	[Número de dias em que o paciente dispõe do medicamento, segundo prescrição/período de observação (em dias)] x 100.	Intervalo temporal único ou múltiplo (somatório) no qual o paciente teve disponibilidade do medicamento, assim como o CSA, CMA e MPR. Pode inferir o objeto 'tratamento' (todos os medicamentos), e não apenas um medicamento. Para tanto, pressupõe que o paciente precisa ter posse de todos os medicamentos do tratamento, simultaneamente. Geralmente expresso como percentual, sem admitir valores superiores a 100% que indicariam "sobredispensação" ( <i>oversupply</i> ).
PPDC 76	Equivalente-dias da quantidade fornecida durante o período de observação/total de dias de tratamento (esperado) segundo a prescrição.	Considera o período de tratamento previsto para cada caso (em dias) no denominador.

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Medida/Fontes e aplicação	Cálculo	Observações
Medidas baseadas em fornecimento efetuado (posse)		
MPRm <sup>28,49</sup>	Número de dias em que o paciente dispõe do medicamento, segundo prescrição/período entre a primeira e a última dispensação (em dias), acrescido do período de cobertura da última dispensação menos 1 (dia da última dispensação).	Permite cálculo de cobertura, mesmo admitindo possível falha de informação. A medida inclui a última parte do período de observação, qualquer que seja ele, quando é desconhecido. Busca evitar a definição arbitrária do final do período de observação ao tomar por base as datas de dispensação. Por apresentar os períodos de cobertura da última dispensação no numerador e no denominador, procura compensar o desconhecimento do período final de uso. (Retira um dia para ser mais sensível, desconsiderando um dia "duplicado" na análise).
MPR truncado <sup>48</sup>	[Número de dias em que o paciente dispõe do medicamento, segundo prescrição / período de observação (em dias)]. O resultado final é $\leq 1$ .	Valor do MPR é "truncado", quando maior que 1. Busca desconsiderar o "suposto" excesso na medida. Isso acontece porque se considera, no numerador, o equivalente 'em dias' da quantidade total fornecida, incluindo o último episódio de dispensação, sobre o qual pode não se ter retorno. Ao truncar, o indicador resolve um problema, mas se perde a informação sobre o medicamento recebido em quantidade maior que a teoricamente utilizada para o período observado.
RCR <sup>26,28</sup>	{[Somatório da quantidade durante o período de observação]/ quantidade a tomar por dia, segundo prescrição}/período entre a primeira e a última dispensação (em dias)} x 100.	Mede percentual de cobertura. O numerador desta fração explicita a forma de cálculo do número de dias em que o paciente dispõe do medicamento (equivalente-dias da quantidade fornecida), a exemplo de inúmeros outros já vistos (CSA, CMA, MPR).
CR <sup>26,28,49,62</sup>	[Equivalente-dias da quantidade fornecida em todas as dispensações consideradas à exceção da última/período entre a primeira e a última dispensação (em dias)] x 100.	Tenta-se evitar a definição arbitrária do final do período de observação ao tomar por base as datas de dispensação (como no MPRm). No entanto, não desconta nem o dia duplicado (MPRm), nem compensa o excesso de cobertura (como MPRm e MPRT).
DBR <sup>26,28,49,62</sup>	{1 - [(Período entre a primeira e a última dispensação - equivalente-dias da quantidade fornecida)/ período entre a primeira e a última dispensação]} x 100.	Mede percentual de cobertura (inclusive excesso) em um intervalo de dispensações conhecido e definido. Busca-se corrigir o efeito de desconhecimento do período final de cobertura, eliminando do cálculo de equivalente-dias, no numerador, a quantidade fornecida na última dispensação, ao contrário do MPRm, que corrige por meio da adição desses dias em ambos os termos da fração.
MRA <sup>26,28</sup>	[Equivalente-dias da quantidade fornecida/período de observação (em dias)] x 100.	Mede percentual de cobertura também empregando artifício para ajuste. Propõe o comportamento ajustado da medida (1 - gap) em relação ao 100% (comportamento idealizado). O "(1 - gap) x 100" tenta ajustar ao real significado do total a uma escala centesimal.
		Expressa cobertura (igual ao CMA), mas em percentual. Valores superiores a 100 configuram "sobredispensação" ( <i>oversupply</i> ).

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Medida/Fontes e aplicação	Cálculo	Observações
Medidas baseadas em fornecimento não efetuado ( <i>gap</i> )		
CSG <sup>8</sup>	(Período total de observação - equivalente-dias da quantidade fornecida)/período único de observação (em dias).	Para uma única dispensação, é o intervalo temporal no qual o paciente não teve disponibilidade do medicamento ( <i>gap</i> por dispensação). Em períodos com mais de uma dispensação, pode-se utilizar a média ( <i>gap</i> médio em dado intervalo). Pelo fato de o período de observação ser arbitrado, não está baseado na história real de uso. Se o período da observação for o período entre a primeira e a última, a medida possui menos limitações. Há limitações para os casos de “sobredispensação” ( <i>oversupply</i> ). Nos casos em que houver excesso, a medida só poderá ser usada para múltiplos casos (população de pacientes) nos quais os valores negativos (referentes ao excesso, no cálculo de <i>gap</i> ) possam ser redefinidos como 0, como a literatura apresenta.
CMG <sup>8,26,27,28,42,49,53,64,81,103,106</sup>	(Período total de observação - equivalente-dias da quantidade fornecida)/período de observação (em dias).	Em uma série de intervalos de dispensação, é o somatório dos intervalos temporais nos quais o paciente não teve disponibilidade do medicamento ( <i>gap</i> total). Períodos de “sobredispensação” ( <i>oversupply</i> ) implicam em valores negativos do indicador, geralmente redefinidos como 0. É uma medida simplificada que não tem o poder de estimar o número de dias em que o paciente ficou sem o medicamento ( <i>gap</i> “real”). Não está baseado na história de dosificação. É como uma “média”.
CMOS <sup>26,28,49</sup>	(Período total de observação - equivalente-dias da quantidade fornecida)/período de observação (em dias).	Semelhante aos anteriores (CSG, CMG), mas permite valores negativos. Se o resultado do indicador for positivo, representará o número de dias em que o paciente não dispõe do medicamento ( <i>gap</i> ); se for negativo, representará “sobredispensação” ( <i>oversupply</i> ).

CMA: *continuous multiple-interval of medication availability*; CMG: *continuous multiple-interval of medication gap*; CMOS: *continuous multiple-interval measure of over-supply*; CR: *compliance rate*; csa: *continuous single-interval of medication availability*; CSG: *continuous single-interval of medication gap*; DBR: *days between fills adherence rate*; MPR: *medication possession ratio*; MPRm: *medication possession ratio modified*; MRA: *medication refill adherence*; PDC: *proportion of days covered*; PPDC: *proportion of rescribed days covered*; RCR: *refill compliance rate*.

\* Os registros de fornecimento contêm a informação sobre a quantidade dispensada. Para transformar as quantidades de medicamentos dispensadas e/ou fornecidas, é preciso considerar, de pronto, o regime terapêutico na prescrição (composto por dose, intervalo e período de tratamento), bem como a unidade farmacotécnica registrada.

é que a base de informação da dispensação inclua todas as fontes de obtenção dos medicamentos prescritos. A segunda é que o não fornecimento dos medicamentos em quantidades e datas previstas implica a impossibilidade do uso prescrito<sup>86</sup>. Não é possível estudar adesão sem partir da certeza de que o paciente recebeu o medicamento na quantidade adequada<sup>2,23</sup>. A terceira presume que, havendo dispensação dos medicamentos no período esperado, eles seriam consumidos conforme o prescrito<sup>3,81,86</sup>. Além disso, é preciso adotar um pressuposto bastante radical – tudo que foi fornecido foi ingerido, em doses prescritas, nos horários prescritos e durante o tempo prescrito – ou seja, ao se estimar a adesão, exclusivamente com base em dados de fornecimento, presume-se adesão perfeita para todos os demais aspectos não mensurados.

Outrossim, no emprego de indicadores baseados em registros de fornecimento como medidas de adesão, cabe considerar, cuidadosamente, as razões que fundamentam a medida, na prática clínica<sup>4</sup>.

A primeira questão centra-se na discussão de quais relações entre o fornecimento do medicamento e os efeitos terapêuticos são possíveis. A literatura reivindica a pertinência dos indicadores como medida de adesão a partir de demonstrações empíricas de sua validade preditiva para desfechos clíni-



cos e sua correlação com métodos alternativos de mensuração da adesão<sup>29,39,40,43,44,56,70,103,104,105,106,107,108,109</sup>. No entanto, em que pese sua utilidade como preditores de desfechos clínicos de interesse, a assertiva não implica a validade de seu uso como medidas de adesão. Não se trata aqui de questionar tais indicadores pelas limitações inerentes às fontes empregadas e ao método de cálculo, mas discutir o que se pode legitimamente inferir a partir de seus resultados.

A adesão vem sendo tradicionalmente estimada como um indicador dicotômico ou como percentual, no qual o comportamento do paciente com relação à ingestão do medicamento indicada pelo profissional de saúde seria medido em uma escala de 0 a 100<sup>108,110</sup>. Para a transformação de medidas intervalares em dicotômicas, definem-se pontos de corte, de acordo com a literatura, para a doença estudada, o que deve ser feito com cautela. A dicotomização da variável impede a diferenciação entre os tipos de não adesão: consistente ou esporádica; pacientes em diferentes momentos do processo de tomada de medicamentos etc.

Vrijens et al.<sup>6</sup> debateram o fenômeno da adesão, após a realização de uma revisão sobre o tema e da produção de consenso com oitenta especialistas de 13 países europeus, baseado no estudo de histórias de regime terapêutico (*drug dosing histories*). Esses autores propuseram o entendimento da adesão como um processo composto por três componentes, denominados iniciação, implementação e descontinuação. Os componentes correspondem, respectivamente, ao uso da primeira dose prescrita, à dinâmica de manutenção do regime terapêutico (extensão, frequência e horário de administração das doses) e à interrupção definitiva do uso, por razões diversas. Permeando essas fases, situa-se um atributo conhecido como persistência, descrito como o período de tempo entre a iniciação e a última dose<sup>6,42,108,111</sup>.

A persistência é uma medida associada ao tempo de manutenção ininterrupto do regime terapêutico e pode ser medida por meio dos episódios de retorno do paciente para resgatar seus medicamentos, ao longo do tempo. É um importante desfecho para avaliação da adesão ao tratamento e tem sido exposta visualmente por meio de curvas de Kaplan-Meier, tal qual a sobrevida<sup>6,7,66</sup>, ou inferida como medida resultante do emprego do indicador PDC<sup>42,69,100,112</sup>. No entanto, apesar de ser um conceito relacionado – e que, por vezes, se confunde na literatura<sup>65,99,112</sup> com a adesão –, a persistência não é sinônimo do primeiro, tampouco seu preditor inequívoco, de acordo com a história de dosificação. É possível haver persistência ao tratamento sem adesão às recomendações prescritas. Logo, a medida de adesão mais satisfatória é aquela que inclui a persistência e todas as etapas delimitadas no novo paradigma da adesão<sup>7</sup>.

A quantificação da implementação requer a comparação de duas séries temporais: o regime terapêutico prescrito, que pode ser comparado ao parâmetro esperado, e a história terapêutica do paciente, correspondente ao parâmetro observado<sup>6</sup>. O resultado da medição da implementação pode ser expresso por uma única medida-resumo (normalmente um percentual de adesão ao fim de um período arbitrado) – o que é mais encontrado na prática – ou por uma sequência longitudinal de medições<sup>110</sup>. A favor da primeira está a praticidade na classificação de desfechos discretos (aderentes *versus* não aderentes) sobre uma escala pré-determinada de distâncias relativas entre o esperado e o observado. No entanto, um mesmo resultado de percentual de implementação pode significar comportamentos de ingestão (*medication taking behavior*) completamente distintos, isto é, de histórias de regime terapêutico, ou de adesão, diferenciadas, com implicações diretas sobre a efetividade do medicamento<sup>7</sup>. No limite, existem diferenças de efetividade mesmo entre pacientes que seguem corretamente seu regime terapêutico (e que, portanto, são aderentes a ele), traduzindo o chamado *unreliable link*, relação incerta, entre uso do medicamento e efeito terapêutico<sup>7</sup>.

Desse modo, não são os aspectos relacionados à posse do medicamento, à continuidade ou ao volume do fornecimento os primeiros a serem considerados na sequência de eventos explicativos que levam à resposta do organismo ao regime terapêutico, mas aqueles que envolvem a ingestão da dose, seguidos pelos aspectos farmacocinéticos, que explicam diretamente os efeitos terapêuticos, fundamentados na absorção e no metabolismo do fármaco<sup>7,113,114</sup>. Nesse sentido, estabelecer uma correlação, mesmo que indireta, entre o resultado do indicador baseado em registros e fornecimento e o efeito terapêutico significa ignorar uma série de elementos intermediários na história de dosificação que não foram investigados.

Para entender o que influencia a adesão em condições clínicas específicas, é preciso caracterizar não somente a sequência temporal dos acontecimentos envolvendo o regime terapêutico, mas seus

determinantes. Como a adesão envolve uma série de fases e atributos – iniciação, implementação, descontinuação, persistência<sup>6</sup> – os fatores associados a alguns desses atributos não estão, necessariamente, associados a todos<sup>24</sup>. Devem ser buscados fatores particulares que se relacionem aos diferentes componentes da adesão. Os indicadores aqui revisados não permitem investigar como o tratamento foi iniciado ou descontinuado ou as características de sua implementação. Em contrapartida, a persistência, ao possibilitar a incorporação de limites temporais da implementação da adesão, pode ser aferida pelos indicadores. Cabe lembrar, entretanto, a existência de limitações na medida de persistência, inerentes ao uso de bases secundárias<sup>11,44,47,51,64,69,115</sup>. Em revisão sistemática, Kardas et al.<sup>24</sup> encontraram 771 diferentes variáveis para expressar fatores associados à adesão a tratamentos prolongados. A maior parte esteve relacionada à implementação, ao passo que 47, à persistência.

Ao cabo desta discussão, deve-se ressaltar a utilidade dos indicadores baseados em registros de fornecimento. Osterberg & Blaschke<sup>2</sup> sustentaram que os dados de fornecimento de medicamentos podem ser uma estimativa de quanto o paciente persiste no tratamento. Como já apontado, contudo, não se deve presumir que a posse do medicamento ou a persistência de resgate, *per se*, signifiquem adesão. De toda forma, parece correto afirmar que a ausência do medicamento constitui um fator para a *não adesão*. Logo, a relevância desses indicadores é clara na identificação (triagem) de pacientes que necessitem de orientação ou apoio para melhorar o uso de medicamentos em doenças crônicas<sup>10</sup>, especialmente quando associado a outros métodos<sup>116</sup>.

No Brasil, a maior parte dos estudos envolvendo o uso de indicadores com base em registros de fornecimento refere-se ao uso da terapia antirretroviral<sup>12,18,117</sup>, disponível no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), que une a prescrição ao fornecimento (sem, no entanto, abordar todas as etapas da dispensação). O registro nessa base é obrigatório em quase todas as farmácias credenciadas para sua dispensação. Alguns estudos que utilizaram o Siclom combinaram registros de dispensação com diferentes fontes de informação (autorrelato, diário do paciente, registros de farmácia, dados laboratoriais) para mensurar o percentual de pacientes sem adesão, focando nas falhas de fornecimento. Cardoso & Galera<sup>17</sup> e Fonseca et al.<sup>20</sup> também consideraram o tempo de intervalo registrado entre as dispensações para análise do uso de medicamentos e abandono do tratamento, respectivamente. Um trabalho mais recente, relativo a terapêutica biológica em doenças reumáticas, especificou o uso do indicador PDC para identificar pacientes sem adesão ao tratamento<sup>21</sup>. Outros estudos, nacionais e internacionais, vêm focando na persistência como medida-desfecho da utilização dos indicadores baseados em registros, o que indica a evolução dos conceitos relacionados à adesão como resultado da história de dosificação<sup>56,95,100,112</sup>.

## Considerações finais

Esta revisão apresentou um mapa de indicadores relatados na literatura utilizados para a análise da adesão à farmacoterapia. Acredita-se que a estratégia utilizada para a construção de um quadro descritivo dos indicadores baseados em registros de fornecimento de medicamentos permitiu o apontamento de cuidados e limitações em estudos de utilização de medicamentos que poderão contribuir para o desenho e a comparabilidade de futuros trabalhos no campo.

Como visto, os indicadores, oriundos de diferentes avaliações da dinâmica do fornecimento de medicamentos, provenientes de registros de dispensação, resultaram do refinamento de uma mesma lógica: o tempo de exposição ao tratamento calculado a partir da quantidade de medicamentos fornecida para um período de tempo presumido. Esse aprimoramento e as variações resultantes refletem as dificuldades operacionais da obtenção e do uso das medidas.

Ao expressar fração (adimensional) equivalente a um segmento temporal do tratamento, os resultados dos indicadores se referem mais adequadamente ao componente “persistência”, na taxonomia da adesão adotada. São adequados, portanto, como medidas de desfecho em análises de fatores associados a esse componente da adesão. Há também clara utilidade desses indicadores na identificação de pacientes com problemas relacionados ao comportamento de busca do medicamento, indicando falta de adesão.

É verdade que, tradicionalmente, estudos de utilização de medicamentos empregam dados de fornecimento para estimar consumo. Entretanto, a grande distância existente entre os eventos rela-

cionados ao fornecimento e as dificuldades vivenciadas no seguimento da terapêutica que impactam no consumo inviabiliza a relação dos resultados dos indicadores com os aspectos clínicos, essenciais na discussão da adesão.

## Colaboradores

E. C. Lima-Dellamora e C. G. S. Osorio-de-Castro contribuíram com a coordenação do estudo, concepção, desenho e planejamento do trabalho, revisão da literatura, análise e interpretação dos resultados, redação e aprovação da versão final. L. G. S. L. Madruga colaborou com a revisão da literatura, análise e interpretação dos resultados, redação e aprovação da versão final do texto. T. B. Azeredo participou da concepção, desenho, planejamento do trabalho, revisão da literatura, análise e interpretação dos resultados, redação e aprovação da versão final do texto.

## Referências

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-97.
3. Polejack L, Seidl EMF. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010; 15 Suppl 1:S1201-8.
4. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:427-45.
5. Pasquali L. *Psicometria: teoria dos testes na psicologia e na educação*. 2ª Ed. Petrópolis: Editora Vozes; 2004.
6. 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; 73:691-705.
7. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52:275-301.
8. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:105-16.
9. Steiner JF. Rethinking adherence. *Ann Intern Med* 2012; 57:580-5.
10. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40:794-811.
11. Harper S. Using secondary data sources for pharmacoepidemiology and outcomes research. *Pharmacotherapy* 2009; 29:138-53.
12. Gomes RRFM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimarães MDC. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:495-506.
13. Soares C, Silva GA. Uso de registros de assistência farmacêutica do Sistema de Informações Ambulatorial para avaliação longitudinal de utilização e adesão a medicamentos. *Cad Saúde Colet (Rio J.)* 2013; 21:245-52.

14. Freitas FP, Pinto IC. Percepção da equipe de saúde da família sobre a utilização do Sistema de Informação da Atenção Básica – SIAB. *Rev Latinoam Enferm* 2005; 13:547-54.
15. Lima-Dellamora EC, Matos GC. Perspectivas e importância da investigação sobre uso de medicamentos no cenário brasileiro. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* 2013; 4:4-5.
16. Blatt CR, Citadin CB, Souza FG, Mello RS, Galato D. Avaliação da adesão aos anti-retrovirais em um município no Sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42:131-6.
17. Cardoso L, Galera SAF. Doentes mentais e seu perfil de adesão ao tratamento psicofarmacológico. *Rev Esc Enferm USP* 2009; 43:161-7.
18. Rocha GM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimarães MDC. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cad Saúde Pública* 2011; 27 Suppl 1:S67-78.
19. Romeu GA, Tavares MM, Carmo CP, Magalhães KN, Nobre ACL, Matos VC. Avaliação da adesão a terapia antirretroviral de pacientes portadores de HIV. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* 2012; 3:37-41.
20. Fonseca LC, Martins FJ, Alves RCPV, Pereira RMC, Ferreira AS, Raposo NRB. Evaluation of inadequate anti-retroviral treatment in patients with HIV/AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45:151-5.
21. Dabés CGS, Almeida AM, Acurcio FA. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2015; 31:2599-609.
22. Acurcio FA, Machado MAA, Moura CS, Ferreira F, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, et al. Medication persistence of DMARDs and anti-TNF agents in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in Brazil. *Arthritis Care Res* 2016; 68:1489-96.
23. Osorio-de-Castro CG, Suárez-Mutis MC, Miranda ES, Luz TCB. Dispensing and determinants of non-adherence to treatment for non complicated malaria caused by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* in high-risk municipalities in the Brazilian Amazon. *Malar J* 2015; 14:471.
24. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013; 4:91.
25. Capellà D. Descriptive tools and analysis. In: Dukes MNG, editor. *Drug utilization studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications, WHO Regional Office for Europe; 1993. p. 55-78. (European Series, 45).
26. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1280-8.
27. Sattler ELP, Lee JS, Perri M. Medication (re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older Americans: a review of the literature. *Drugs Aging* 2013; 30:383-99.
28. Raebel MA, Schmittiel J, Konieczny JL, Karter AJ, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013; 8 Suppl 3:S11-21.
29. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011; 10:1175-82.
30. Robinson RL, Long SR, Chang S, Able S, Basler O, Obenchain RL, et al. Higher costs and therapeutic factors associated with adherence to NCQA HEDIS antidepressant medication management measures: analysis of administrative claims. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 43-54.
31. Ross-Degnan D, Pierre-Jacques M, Zhang F, Tadeo H, Gitau L, Ntaganira J, et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment in resource-poor settings: the clinical validity of key indicators. *BMC Health Serv Res* 2010; 10:42.
32. Rougemont M, Stoll BE, Elia N, Ngang P. Antiretroviral treatment adherence and its determinants in Sub-Saharan Africa: a prospective study at Yaounde Central Hospital, Cameroon. *AIDS Res Ther* 2009; 6:21.
33. Rubio-Valera M, March Pujol M, Fernández A, Peñarrubia-María MT, Travé P, López del Hoyo Y, et al. Evaluation of a pharmacist intervention on patients initiating pharmacological treatment for depression: a randomized controlled superiority trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 9:1057-66.
34. Townsend ML, Jackson GL, Smith R, Wilson KH. Association between pharmacy medication refill-based adherence rates and cd4 count and viral-load responses: a retrospective analysis in treatment-experienced adults with HIV. *Clin Ther* 2007; 4:711-6.
35. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999; 9:846-57.
36. Ginde AA, Von Harz BC, Turnbow D, Lewis LM. The effect of ED prescription dispensing on patient compliance. *Am J Emerg Med* 2003; 4:313-5.
37. Buscher A, Hartman C, Kallen M, Giordano T. Validity of self-report measures in assessing antiretroviral adherence of newly diagnosed, HAART-Naïve, HIV patients. *HIV Clin Trials* 2011; 5:244-54.
38. Glanz K, Beck AD, Bundy L, Primo S, Lynn MJ, Cleveland J, et al. Impact of a health communication intervention to improve glaucoma treatment adherence. Results of the interactive study to increase glaucoma adherence to treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2012; 10:1252-8.
39. Hall KS, White KO, Reame N, Westhoff C. Studying the use of oral contraception: a review of measurement approaches. *J Womens Health (Larchmt)* 2010, 12:2203-10.

40. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015; 2015:217047.
41. Gutierrez EB, Sartori AMC, Schmidt AL, Pilo-to BM, França BB, Oliveira AS, et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment: the role of pharmacy records of drug withdrawals. *AIDS Behav* 2012; 6:1482-90.
42. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007; 10:3-12.
43. Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ, Valenstein MA, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res* 2010; 6:591-9.
44. Brodtkorb E, Samsonsen C, Sund JK, Bråthen G, Helde G, Reimers A. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2016; 122:1-6.
45. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Edward Faught R, Bancroft T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 36:138-43.
46. Campagna EJ, Muser E, Parks J, Morrato EH. Methodological considerations in estimating adherence and persistence for a long-acting injectable medication. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 7:756-66.
47. Frey S, Stargardt T. Performance of compliance and persistence measures in predicting clinical and economic outcomes using administrative data from German sickness funds. *Pharmacotherapy* 2012; 10:880-9.
48. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother* 2009; 43:36-44.
49. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Prospective validation of eight different adherence measures for use with administrative claims data among patients with schizophrenia. *Value Health* 2009; 12:989-95.
50. Gosmanova J, Dixon LB, McCarthy JF, Soliman S, Ignacio RV, Valenstein M. Does adherence to medications for type 2 diabetes differ between individuals with vs without schizophrenia? *Schizophr Bull* 2010; 36:428-35.
51. Christensen AJ, Howren MB, Hillis SL, Kaboli P, Carter BL, Cvengros JA, et al. Patient and physician beliefs about control over health: association of symmetrical beliefs with medication regimen adherence. *J Gen Intern Med* 2010; 25:397-402.
52. McAdam-Marx C, Bellows BK, Unni S, Wygant G, Mukherjee J, Ye X, et al. Impact of adherence and weight loss on glycemic control in patients with type 2 diabetes: cohort analyses of integrated medical record, pharmacy claims, and patient-reported data. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20:691-700.
53. Ratanawongsa N, Karter AJ, Quan J, Parker MM, Handley M, Sarkar U, et al. Reach and validity of an objective medication adherence measure among safety net health plan members with diabetes: a cross-sectional study. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21:688-98.
54. Vink NM, Klungel OH, Stolk RP, Denig P. Comparison of various measures for assessing medication refill adherence using prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:159-65.
55. Kocarnik BM, Liu C-F, Wong ES, Perkins M, Maciejewski ML, Yano EM, et al. Does the presence of a pharmacist in primary care clinics improve diabetes medication adherence? *BMC Health Serv Res* 2012; 12:391.
56. Caetano PA, Lam JMC, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006; 28:1411-24.
57. Leslie RS, Tirado B, Patel BV, Rein PJ. Evaluation of an integrated adherence program aimed to increase Medicare Part D star rating measures. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 12:1193-203.
58. Lester CA, Mott DA, Chui MA. The influence of a community pharmacy automatic prescription refill program on Medicare Part D adherence metrics. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22:801-7.
59. Raebel MA, Ellis JL, Carroll NM, Bayliss EA, McGinnis B, Schroeder EB, et al. Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hypertension, diabetes, and lipid disorders. *J Gen Intern Med* 2012; 27:57-64.
60. Gosmanova EO, Lu JL, Streja E, Cushman WC, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of medical treatment nonadherence with all-cause mortality in newly treated hypertensive US veterans. *Hypertension* 2014; 64:951-7.
61. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: Still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:270.
62. Moita B, Robalo J, Duarte A, Santana R. The use of administrative data sources for measurement of angiotensin receptor blockers therapeutic adherence. *Rev Port Saúde Pública* 2016; 34:20-9.
63. Chan DC, Shrank WH, Cutler D, Jan S, Fischer MA, Liu J, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care* 2010; 48:196-202.
64. Gazmararian JA, Kripalani S, Miller MJ, Echt KV, Ren J, Rask K. Factors associated with medication refill adherence in cardiovascular-related diseases: a focus on health literacy. *J Gen Intern Med* 2006; 12:1215-21.

65. Lachaine J, Rinfret S, Merikle EP, Tarride J-E. Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: evidence from Regie de l'Assurance Maladie du Quebec data. *Am Heart J* 2006; 152:164-9.
66. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes* 2007; 31:1567-70.
67. Lee JK, Grace KA, Foster TG, Crawley MJ, Erowele GI, Sun HJ, et al. How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3:685-90.
68. Patrick AR, Brookhart MA, Losina E, Schousboe JT, Cadarette SM, Mogun H, et al. The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3251-9.
69. Burden AM, Paterson JM, Gruneir A, Cadarette SM. Adherence to osteoporosis pharmacotherapy is underestimated using days supply values in electronic pharmacy claims data. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2015; 24:67-74.
70. de Achaval SD, Suarez-Almazor ME. Treatment adherence to disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5:313-26.
71. Richards JS, Cannon GW, Hayden CL, Amdur RL, Lazaro D, Mikuls TR, et al. Adherence with bisphosphonate therapy in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 12:1864-70.
72. Simoni-Wastila L, Wei Y-J, Qian J, Zuckerman IH, Stuart B, Shaffer T, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10:201-10.
73. Huetsch JC, Uman JE, Udris EM, Au DH. Predictors of adherence to inhaled medications among veterans with COPD. *J Gen Intern Med* 2012; 11:1506-12.
74. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Su Z, et al. Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:1427-36.
75. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, Lowe R, Nuanes HA, Rand C, et al. Pragmatic trial of health care technologies to improve adherence to pediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169:317-23.
76. Blais L, Kettani F-Z, Beauchesne M-F, Lemiere C, Perreault S, Forget A. New measure of adherence adjusted for prescription patterns: the case of adults with asthma treated with inhaled corticosteroid monotherapy. *Ann Pharmacother* 2011; 45:335-41.
77. Menckeborg TT, Bouvy ML, Bracke M, Kaptein AA, Leufkens HG, Raaijmakers JAM, et al. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. *J Psychosom Res* 2008; 64:47-54.
78. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:155.
79. Amico KR, Marcus JL, McMahan V, Liu A, Koester KA, Goicochea P, et al. Study product adherence measurement in the iPrEx placebo-controlled trial: concordance with drug detection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66:530-7.
80. Puttkammer N, Zeliadt S, Balan JG, Baseman J, Destine R, Domercant JW, et al. Development of an electronic medical record based alert for risk of HIV treatment failure in a low-resource setting. *PLoS One* 2014; 11:e112261.
81. Inciardi JF, Leeds AL. Assessing the utility of a community pharmacy refill record as a measure of adherence and viral load response in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2005; 25:790-6.
82. Allard N, Dev A, Dwyer J, Srivatsa G, Thompson A, Cowie B. Factors associated with poor adherence to antiviral treatment for hepatitis B. *J Viral Hepat* 2017; 24:53-8.
83. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns* 2005; 59:13-20.
84. Wei Y-J, Palumbo FB, Simoni-Wastila L, Shulman LM, Stuart B, Beardsley R, et al. Antiparkinson drug adherence and its association with health care utilization and economic outcomes in a Medicare Part D population. *Value Health* 2014; 17:196-204.
85. Kozma CM, Dickson M, Phillips AL, Meletiche DM. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7:509-16.
86. Berg K, Brodtkorb M, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S79-87.
87. Obreli-Neto PR, Baldon AO, Guidoni CM, Bergamini D, Hernandez KC, Luz RT, et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. *Rev Bras Farm* 2012; 93:403-10.
88. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012; 307:1952-8.
89. Bell CM, Brener SS, Gunraj N, Huo C, Bierman AS, Scales DC, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* 2011; 306:840-7.
90. Bollinger ME, Mudd KE, Boldt A, Hsu VD, Tsoukleris MG, Butz AM. Prescription fill patterns in underserved children with asthma receiving subspecialty care. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111:185-9.
91. Cote I, Gregoire J-P, Moisan J, Chabot I, Lacroix G. A pharmacy-based health promotion programme in hypertension: cost-benefit analysis. *Pharmacoeconomics* 2003; 21:415-28.

92. Esposito D, Wahl P, Daniel G, Stoto MA, Erder MH, Croghan TW. Results of a retrospective claims database analysis of differences in antidepressant treatment persistence associated with escitalopram and other selective serotonin reuptake inhibitors in the United States. *Clin Ther* 2009; 31:644-56.
93. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:462-7.
94. Lauffenburger JC, Gagne JJ, Song Z, Brill G, Choudhry NK. Potentially disruptive life events: What are the immediate impacts on chronic disease management? A case-cross-over analysis. *BMJ Open* 2016; 6:e010958.
95. Kaur AD, McQueen A, Jan S. Opioid drug utilization and cost outcomes associated with the use of buprenorphine-naloxone in patients with a history of prescription opioid use. *J Manag Care Pharm* 2008; 14:186-94.
96. Alsabbagh MW, Lix LM, Eurich D, Wilson TW, Blackburn DF. Multiple-domain versus single-domain measurements of socioeconomic status (SES) for predicting nonadherence to statin medications: an observational population-based cohort study. *Med Care* 2016; 54:195-204.
97. Fairley CK, Permana A, Read TRH. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Med* 2005; 6:366-9.
98. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010; 25:284-90.
99. Haupt D, Krigsman K, Nilsson JLG. Medication persistence among patients with asthma/COPD drugs. *Pharm World Sci* 2008; 30:509-14.
100. Hromadkova L, Heerdink ER, Philbert D, Bouvy ML. Association between concomitant psychiatric drug use, and patients' beliefs about and persistence with chronic cardiovascular medication. *Int J Clin Pract* 2015; 69:328-35.
101. Marhefka SL, Tepper VJ, Farley JJ, Sleasman JW, Mellins CA. Brief report: assessing adherence to pediatric antiretroviral regimens using the 24-hour recall interview. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:989-94.
102. Jentzsch NS, Camargos PAM, Colosimo EA, Bousquet J. Monitoring adherence to beclomethasone in asthmatic children and adolescents through four different methods. *Allergy* 2009; 64:1458-62.
103. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9:11-23.
104. Palacio AM, Uribe C, Hazel-Fernandez L, Li H, Tamariz LJ, Garay SD, et al. Can phone-based motivational interviewing improve medication adherence to antiplatelet medications after a coronary stent among racial minorities? A randomized trial. *J Gen Intern Med* 2015; 30:469-75.
105. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm* 2014; 36:55-69.
106. Giardini A, Martin MT, Cahir C, Lehane E, Menditto E, Strano M, et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: position paper. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28:371-81.
107. Sorensen TD, Pestka DL, Brummel AR, Rehauer DJ, Ekstrand MJ. Seeing the forest through the trees: improving adherence alone will not optimize medication use. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22:598-604.
108. Andrade SE, Kahler KH, Feride F, Chan A. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:565-74.
109. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther* 2011; 33:901-13.
110. McCaffrey DJ. Padrões de utilização dos medicamentos. In: Yang Y, West-Strum D, organizadores. *Comprendendo a farmacoepidemiologia*. Porto Alegre: Editora McGraw-Hill; 2011. p. 132-52.
111. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11:44-7.
112. Hershman DL, Kushi LH, Hillyer GC, Coromilas E, Buono D, Lamerato L, et al. Psychosocial factors related to non-persistence with adjuvant endocrine therapy among women with breast cancer: the Breast Cancer Quality of Care Study (BQUAL). *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157:133-43.
113. Meibohm B, Derendorf H. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35:401-13.
114. Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. *Pharm Res* 1999; 16:176-85.
115. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Walkup JT, Jan S, Crystal S. Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. *Med Care* 2007; 45:363-9.
116. Rickles NM, Svarstad BL. Relationships between multiple self-reported nonadherence measures and pharmacy records. *Res Social Adm Pharm* 2007; 3:363-77.
117. Ernesto AS, Lemos RM, Huehara MI, Morcillo AM, Santos Vilela MM, Silva MT. Usefulness of pharmacy dispensing records in the evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Brazilian children and adolescents. *Braz J Infect Dis* 2012; 16:315-20.

## Abstract

*The current frame of reference on adherence to pharmacotherapy includes a set of behaviors experienced by the user, with observation of the detailed and continuous history of the use of each dose of the medication. Indicators based on pharmacy records have been used to measure adherence. The current review aimed to identify and describe indicators based on pharmacy records and to discuss their adequacy and limitations for measuring adherence. An exploratory literature review was conducted in three databases using the terms “adherence”, “pharmacy records/administrative data”, and “measure” to compose the descriptors for the selection of 81 articles and the elaboration of a chart with the denomination, sources, methods for calculation, description, and interpretation of the operational and referential meaning of 14 indicators. Given the most recent taxonomy for adherence proposed in the literature, we concluded that the indicators can be useful for identifying patients with medication-seeking behavior-related problems and analysis of persistence. The distance between supply-related events and difficulties in treatment follow-up can influence an analysis based exclusively on the use of these indicators.*

*Medication Adherence; Indicators of Health Services; Pharmaceutical Services*

## Resumen

*El marco de referencia actual sobre la adherencia a la farmacoterapia incluye un conjunto de comportamientos experimentados por el usuario, con observación de la historia detallada y continua del uso de cada dosis de la medicación. Se han utilizado indicadores basados en registros de farmacia para medir la adherencia. La revisión actual tuvo como objetivo identificar y describir indicadores basados en registros de farmacia y discutir su adecuación y limitaciones para medir la adherencia. Se realizó una revisión exploratoria de la literatura en tres bases de datos utilizando los términos “adherencia”, “registros de farmacia/datos administrativos” y “medida” para componer los descriptores para la selección de 81 artículos y la elaboración de un cuadro con la denominación, métodos de cálculo, descripción e interpretación del significado operacional y referencial de 14 indicadores. Dada la taxonomía más reciente para la adherencia propuesta en la literatura, concluimos que los indicadores pueden ser útiles para identificar pacientes con problemas relacionados con el comportamiento de búsqueda de medicamentos y el análisis de la persistencia. La distancia entre los eventos relacionados con la oferta y las dificultades en el seguimiento del tratamiento puede influir en un análisis basado exclusivamente en el uso de estos indicadores.*

*Cumplimiento de la Medicación; Indicadores de Servicios; Servicios Farmacéuticos*

---

Recebido em 02/Ago/2016  
Versão final reapresentada em 19/Nov/2016  
Aprovado em 06/Jan/2017