

Improvement of patients' antibiotic adherence: a descriptive analysis of pharmacists' interventions

Melhor adesão dos doentes aos antibióticos: uma análise descritiva da intervenção farmacêutica

Carla Pires  

Keywords: pharmacist, antibiotics, adherence, pharmacy, controlled trials

Palavras-chave: farmacêutico antibióticos, adesão, farmácia, ensaios controlados

To Cite:

Pires, C. (2024) Improvement of patients' antibiotic adherence: a descriptive analysis of pharmacists' interventions. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 21(1), 109-126.

 [10.19277/bbr.21.1.337](https://doi.org/10.19277/bbr.21.1.337)

CBIOS - Research Center for Biosciences & Health Technologies, Lusófona University, Campo Grande 376, 1749-024 Lisboa, Portugal

Correspondence to / Correspondência a:
p5558@ulusofona.pt

Received / Recebido: 29/05/2024
Accepted / Aceite: 05/08/2024

Abstract

Community and hospital pharmacists are responsible for the correct dispensation of antibiotics and patient counselling. This descriptive study aimed to identify the potentially effective pharmacists' interventions which improved patients' antibiotic adherence, based on the findings of a set of studies identified in a previous developed systematic review. Only controlled trials evaluating the impact of pharmaceutical interventions on patient adherence to antibiotics, i.e., intervention group vs. usual care/control group were conveniently selected. These studies were grouped and analyzed based on the distinction between trials with significant vs. non-significant improvements on patients' adherence to antibiotics. Twenty-one trials were identified, but only 2/3 presented statistically significant results. Diverse pharmaceutical interventions significantly improved patients' antibiotic adherence, such as structured interventions, the use of visual aids, detailed counseling, written information, call-back phone calls, or the dispensation of personalized doses of antibiotics. Reinforced pharmacist education is likely to be especially relevant in the case of complex therapies (e.g., *H. pylori* treatment) and/or low literacy patients. In conclusion, structured and/or reinforced pharmaceutical interventions can significantly improve patients' antibiotic adherence in community or hospital pharmacies, according to some of the analyzed studies.

Resumo

Os farmacêuticos comunitários e hospitalares são responsáveis pela dispensa correta de antibióticos e pelo aconselhamento dos doentes. Este estudo descritivo teve como objetivo identificar as intervenções farmacêuticas potencialmente mais eficazes na melhoria da adesão dos doentes aos antibióticos baseado nos resultados de um conjunto de estudos, que foram identificados numa revisão sistemática previamente desenvolvida. Apenas ensaios controlados com avaliação do impacto das intervenções farmacêuticas na adesão dos doentes aos antibióticos i.e., grupo de intervenção vs. grupo de cuidados habituais/controlado foram convenientemente selecionados. Esses estudos foram agrupados e analisados com base na distinção entre ensaios com melhorias na adesão significativas vs. não significativas. Foram identificados 21 ensaios, mas apenas 2/3 destes ensaios apresentaram resultados estatisticamente significativos. Diversas intervenções farmacêuticas melhoraram significativamente a adesão dos doentes aos antibióticos, tais como intervenções estruturadas, a utilização de recursos visuais, aconselhamento detalhado, informações escritas, retorno de chamadas telefónicas ou a dispensa de doses personalizadas de antibióticos. É provável que uma educação farmacêutica reforçada seja especialmente relevante no caso de terapias complexas (por exemplo, tratamento de *H. pylori*) e/ou em doentes com baixo nível de literacia. Em conclusão, intervenções farmacêuticas estruturadas e/ou reforçadas podem melhorar significativamente a adesão dos doentes aos antibióticos em farmácias comunitárias ou hospitalares de acordo com alguns dos estudos em análise.

Introduction

Patient adherence to antibiotics is defined as “the patient completing the antibiotic course as prescribed and not self-medicating without a doctor’s prescription” (1). There are diverse methodologies to assess patient adherence, such as self-reporting, interviews, administration of questionnaires, pill count, pick-up/refill rates, electronic devices to dispense medicines, therapeutic drug supervising, such as monitoring the drug (or its metabolites) in the bloodstream. The selection of the best methodology may be dependent on the type of research design, data availability, and study aims (2,3).

Pharmacists are the healthcare professionals responsible for the correct dispensation of antibiotics as well as patient counselling both at community and hospital pharmacies (4). The dispensation of medicines at community pharmacies can be structured in six main steps: “(1) receiving and clarifying legality and completeness of prescriptions, (2) profiling and verifying patient prescriptions, (3) preparing prescription labels and containers, (4) dispensing correct medications in the correct quantity, (5) inspecting dispensing accuracy, (6) handing over medications and providing counselling” (5). There is a similar organization in the medication dispensing process in hospital pharmacies, as in the case of outpatient medication and the pharmaceutical advice provided to patients (6).

A positive impact of pharmacists’ interventions on patients’ adherence to antibiotics is reported in diverse studies. For instance, follow-up phone calls to reinforce patient recommendations or provision of written information, such as medicine package inserts plus pharmacist advice (7,8). In contrast, according to some reports, pharmacists frequently ask a minimal number of questions and/or provide limited counselling regarding the dispensation of antibiotics without prescription such as in low- and middle-income countries (9). Additionally, the dispensing practice of antibiotics in community pharmacies in some developed countries (e.g., Greece, Lithuania, Poland, and Spain) did not seem to be compliant

Introdução

A adesão do doente aos antibióticos é definida como “o doente que completa o tratamento com antibióticos conforme prescrito e não se automedica sem prescrição médica” (1). Existem diversas metodologias para avaliar a adesão do doente, como auto reporte, entrevistas, aplicação de questionários, contagem de comprimidos, taxas na interrupção ou aquisição de medicamentos, dispositivos eletrónicos para dispensa de medicamentos, supervisão terapêutica, como monitorização do medicamento (ou dos seus metabolitos) na corrente sanguínea. A seleção da melhor metodologia pode depender do tipo de desenho de pesquisa, disponibilidade de dados e objetivos do estudo (2,3).

Os farmacêuticos são os profissionais de saúde responsáveis pela correta dispensa de antibióticos, bem como pelo aconselhamento dos doentes, tanto na farmácia comunitária como hospitalar (4). A dispensa de medicamentos nas farmácias comunitárias pode ser estruturada em seis etapas principais: “(1) receber e confirmar a legalidade e integridade das prescrições, (2) traçar o perfil e verificar as prescrições dos doentes, (3) preparar rótulos e as embalagens dos medicamentos, (4) dispensar os medicamentos certos na quantidade certa, (5) inspecionar se os medicamentos são dispensados de modo preciso, (6) dispensar os medicamentos e aconselhar o doente” (5). Verifica-se uma organização semelhante no processo de dispensa de medicamentos nas farmácias hospitalares, como no caso da medicação ambulatória e no aconselhamento farmacêutico prestado aos doentes (6).

As intervenções farmacêuticas produziram um impacto positivo na adesão dos doentes aos antibióticos, o que é reportado em diversos estudos. Por exemplo, telefonemas de acompanhamento para reforçar as recomendações aos doentes ou fornecimento de informações escritas, como nos folhetos informativos de medicamentos, além de aconselhamento farmacêutico (7,8). Em contrapartida, de acordo com alguns estudos, os farmacêuticos frequentemente colocam um número mínimo de perguntas e/ou prestam um aconselhamento limitado, relativamente à dispensa de antibióticos sem receita médica, por exemplo em países de baixo e médio rendimento (9). Além disso, a dispensa de antibióticos nas farmácias comunitárias em alguns países desenvolvidos (e.g., Grécia, Lituânia, Polónia e Espanha) também não parece estar em conformidade com as diretrizes da União Europeia

with European Union (EU) guidelines, regarding the dispensation of these medicines (10,11). According to this guideline, pharmacists should:

- Dispense antimicrobials with a prescription, unless specific provisions allow for regulated dispensation in specific circumstances;
- Ensure that the patient and/or the carer understands the dosage and duration of treatment, as this can improve adherence and increase treatment success;
- Promote appropriate disposal of remaining (unused) antimicrobials;
- Notify adverse events related to antimicrobials in accordance with regulations;
- Participate in local, regional, or national public health campaigns promoting the prudent use of antimicrobials;
- Provide advice to patients and health professionals with regard to contraindications, drug interactions, and food–drug interactions (11).

Diverse factors can significantly influence patients' adherence to antibiotic treatments, such as communication and information about medicines, gender, educational status, attitudes toward antibiotic use, the occurrence of adverse drug reactions, and/or prescription information. Additionally, limited communication and information was associated with lower adherence, which can be explained by constraints in patients' knowledge and understanding; males presented lower adherence than females, which the authors indicated could be due to women's tendency to be more careful regarding health issues; a lower education was associated with lower adherence, which may be explained by an inadequate awareness about the rational use of antibiotics and poor understanding of instructions; a poor attitude was associated with lower adherence, which may be explained by the patients' negative attitudes, such as fear of adverse drug reactions; the occurrence of side effects was associated with lower adherence, which may be explained by patient discomfort; and insufficient information was associated with lower adherence,

(EU), relativamente à dispensa destes medicamentos (10,11). De acordo com esta diretriz, os farmacêuticos devem:

- Dispensar antimicrobianos mediante receita médica, a menos que alguma disposição específica permita a dispensa regulamentada em circunstâncias específicas;
- Garantir que o doente e/ou o prestador de cuidados compreende a dosagem e a duração do tratamento, pois isso pode melhorar a adesão e aumentar o sucesso do tratamento;
- Promover a eliminação adequada dos desperdícios de antimicrobianos;
- Notificar eventos adversos relacionados a antimicrobianos de acordo com a regulamentação;
- Participar em campanhas de saúde pública locais, regionais ou nacionais que promovam a utilização prudente de agentes antimicrobianos;
- Aconselhar os doentes e os profissionais de saúde relativamente a contraindicações, interações medicamentosas e interações entre alimentos e medicamentos (11).

Existem diversos fatores que podem influenciar significativamente a adesão dos doentes aos antibióticos, tais como a comunicação e informação sobre os medicamentos, o género, nível de escolaridade, atitudes em relação ao uso de antibióticos, ocorrência de reações adversas, o que pode ser explicado pelo desconforto do doente e/ou informações sobre a prescrição. Adicionalmente, uma comunicação e informação limitada foi associada a uma pior adesão, o que pode ser explicado por constrangimentos nos conhecimentos e compreensão dos doentes; os homens apresentaram pior adesão do que as mulheres, o que, segundo os autores, pode dever-se a uma tendência das mulheres para serem mais cuidadosas em relação a questões de saúde; uma menor escolaridade foi associada a uma pior adesão, o que pode ser explicado por uma consciência inadequada sobre o uso racional de antibióticos e uma insuficiente compreensão das instruções; uma atitude inadequada foi associada a uma pior adesão, o que pode ser explicado por atitudes negativas dos doentes, como medo de reações adversas a medicamentos; a ocorrência de efeitos colaterais foi associada à pior adesão e informações insuficientes foram associadas a pior adesão, o que pode ser

which may be explained by limited patient knowledge (12). Other variables with a significant impact on patient adherence to antibiotics are the duration of treatment (long-term therapy was associated with lower adherence, as patients are required to take the medication for a longer period), age (younger age was associated with lower adherence, as younger patients are likely to be less worried about their health problems), or characteristics of the condition for which the antibiotic was prescribed (e.g., not having a chronic disease or not taking other medications was associated with lower adherence, which is likely explained by the increased awareness of health problems and complications in chronic and poly-medicated patients) (13). These types of associations may vary between studies, such as between research conducted in different countries or settings (12,13). Overall, the number and types of variables with a possible impact on patient adherence to antibiotics are very diverse (13).

Non-adherence to antibiotics may be associated with unsuccessful treatment, such as an insufficient duration of treatment, and/or development of antimicrobial resistances, which can be life-threatening. Antimicrobial resistance is a natural phenomenon which occurs over time as a consequence of the exposure of microorganisms to antimicrobials, leading to genetic changes in pathogens. The principal mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria are persistence, resistance, and tolerance (14). For instance, Carbapenem-resistant *Acinetobacter*, *Candida auris*, *Clostridioides difficile*, Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, and drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* are identified as urgent threats in the list of the bacteria and fungi of the 2019 antimicrobial resistance Threats Report from the US Center of Diseases Control and Prevention (15).

Furthermore, there are few studies specifically reporting and analysing the impact of pharmacist led intervention on antibiotic adherence (16). Thus, the study aim was to identify potentially effective pharmacists' interventions, which improved patients' antibiotic adherence.

explicado pelo conhecimento limitado do doente (12). Outras variáveis com impacto significativo na adesão dos doentes aos antibióticos são a duração do tratamento (a terapia de longa duração foi associada a uma pior adesão, uma vez que os doentes são obrigados a tomar a medicação por um período mais longo), a idade (ser mais jovem foi associado a pior adesão, uma vez que doentes mais jovens provavelmente estarão menos preocupados com seus problemas de saúde), ou características da condição para a qual o antibiótico foi prescrito (por exemplo, não ter uma doença crónica ou não tomar outros medicamentos foi associado a uma pior adesão, o que pode ser explicado porque os doentes crónicos e polimedicados provavelmente estarão mais conscientes dos problemas e complicações de saúde) (13). Estes tipos de associações podem variar entre estudos, como entre pesquisas realizadas em diferentes países ou condições de concretização das investigações (12,13). Globalmente, o número e os tipos de variáveis com um possível impacto na adesão dos doentes aos antibióticos são muito diversificados (13).

A não adesão aos antibióticos pode estar associada ao insucesso do tratamento, como por exemplo devido a uma duração insuficiente de tratamento e/ou ao desenvolvimento de resistências antimicrobianas, que podem ser fatais. A resistência antimicrobiana é um fenómeno natural, que ocorre ao longo do tempo como consequência da exposição de microrganismos a antimicrobianos, levando a alterações genéticas nos agentes patogénicos. Os principais mecanismos da resistência antimicrobiana em bactérias são persistência, resistência e tolerância (14). Por exemplo, *Acinetobacter* resistente ao carbapenem, *Candida auris*, *Clostridioides difficile*, *Enterobacterales* resistente a carbapenem e *Neisseria gonorrhoeae* resistente a medicamentos estão identificados como ameaças urgentes na lista de bactérias e fungos do relatório de ameaças de resistência antimicrobiana de 2019 do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (15).

Além disso, existem poucos estudos que reportem e analisem especificamente o impacto da intervenção liderada por farmacêuticos na adesão aos antibióticos (16). Assim, o objetivo do estudo foi identificar as intervenções farmacêuticas potencialmente eficazes na melhoria da adesão dos doentes aos antibióticos.

Materials and Methods

Type of study

The present work is a descriptive study of conveniently selected studies (rather than a review). A narrative synthesis was carried out based on qualitative and/or quantitative data from these conveniently selected studies. This set of studies (here analyzed) were selected from a previously developed systematic review, which followed the requisites of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) checklist and flow diagram were followed (17). The material and methods of this systematic review were previously published (18). The detailed project of this systematic review can be consulted in the Registry Services – Open Science Framework (OSF) (19). The inclusion criteria, screened databases, and keywords from the mentioned systematic review are below described for a better comprehension of the type of the included and analyzed studies (controlled trials) in the present descriptive study (18,19).

Inclusion criteria

Controlled trials with the aim of evaluating the impact of pharmacists' interventions on patients' adherence to antibiotics in community or hospital pharmacies. Only original and peer-reviewed papers were included (18,19).

Screened databases and keywords

Four databases were screened: PubMed, Cochrane Library, SciELO, and Academic Google. The browsed keywords were, as follows: "patient adherence or compliance"; "antibiotic or antimicrobial or antibacterial or antibacterian"; "community pharmacy"; "hospital pharmacy"; pharmacist and trial (18).

Adopted methodology to organize the conveniently selected studies into groups

The conveniently selected studies (i.e., trials comparing pharmacist intervention vs. a control or routine care group) were grouped into three groups (please see the section of results): (i) studies reporting effective pharmacists' interventions (if $p < 0.001$); (ii) studies reporting other effective pharmacist interventions (if $p < 0.05$), and (iii) studies not reporting effective improvements on patient adherence to antibiotics (if $p > 0.05$). This criterion was defined to facilitate the organization of the selected papers, since statistical calculus or evaluations were not carried out in the present descriptive study. The p-value was

Material e Métodos

Tipo de estudo

O presente trabalho é um estudo descritivo de estudos convenientemente selecionados (em vez de uma revisão). Uma síntese narrativa foi realizada com base em dados qualitativos e/ou quantitativos dos estudos convenientemente selecionados. Este conjunto de estudos (aqui analisados) foi selecionado a partir de uma revisão sistemática previamente desenvolvida, que seguiu os requisitos da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (17). O material e os métodos desta revisão sistemática foram anteriormente publicados (18). O projeto detalhado desta revisão-sistemática pode ser consultado no Registry Services – Open Science Framework (OSF) (19). Os critérios de inclusão, bases de dados utilizadas e palavras-chave da referida revisão sistemática estão descritos a seguir para uma melhor compreensão sobre o tipo de estudos incluídos e analisados (ensaios controlados) no presente estudo descritivo (18,19).

Critério de inclusão

Ensaios controlados com o objetivo de avaliar o impacto das intervenções farmacêuticas na adesão dos doentes aos antibióticos em farmácias comunitárias ou hospitalares. Apenas, artigos originais e revistos por pares foram incluídos (18,19).

Bases de dados e palavras-chave selecionados

Foram pesquisadas quatro bases de dados: PubMed, Cochrane Library, SciELO e Academic Google. As palavras-chave pesquisadas foram: "adesão ou cumprimento do doente"; "antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano"; "farmácia comunitária"; "farmácia hospitalar"; farmacêutico e ensaio (18).

Metodologia adotada para organizar os estudos convenientemente selecionados em grupos

Os estudos convenientemente selecionados (i.e., ensaios que comparam a intervenção farmacêutica vs. um grupo de controlo ou grupo dos cuidados de rotina) foram agrupados em três grupos (ver secção de resultados): (i) estudos que reportam intervenções farmacêuticas eficazes (se $p < 0,001$); (ii) estudos que reportam outras intervenções farmacêuticas eficazes (se $p < 0,05$) e (iii) estudos que não reportam intervenções farmacêuticas eficazes na adesão dos doentes aos antibióticos (se $p > 0,05$). Este critério foi definido para facilitar a organização dos artigos

specifically selected to organize the selected studies from a descriptive point of view, because measures such as confidence intervals and other dimension metrics were not provided in all the selected studies. Additionally, different statistical methodologies were adopted in the selected studies, such as Fisher's exact test, Kruskal–Wallis, Mann–Whitney tests, independent student's t-test, etc. (4,7,8,20-38). The p-value was conveniently used as it was a common statistical measure between all the selected studies.

Results

Globally, 21 studies (controlled trials) were selected (4,7,8,20-38).

Studies reporting effective pharmacists' interventions

When comparing the groups of pharmacist intervention vs. usual care (control), more significant differences ($p < 0,001$) were achieved with the following methodologies: use of a syringe with a line marked at the correct dose and the respective demonstration on how to use the syringe to ensure a correct/precise dosing ($p = 0,0001$) (20); the use of an educational leaflet in addition to pharmacist counselling ($p = < 0,0005$) (21); structured counselling about complex/multiple therapies (e.g., *H. pylori* treatment) plus additional follow-up measures ($p < 0,001$) (22); the use of individual/personalized doses of antibiotic ($p < 0,00$) (23), or the application of a model (i.e., a structured pharmacist intervention), followed by follow-up phone call ($p < 0,001$) (7). The pharmacists' most significant interventions ($p < 0,001$) on patient adherence are presented in Figure 1.

Studies reporting other effective pharmacists' interventions

The compliance/comprehension of nonliterate patients to antibiotics was statistically significantly improved, with the administration of specifically produced visual aids or a visual aid together with an advanced organizer (e.g., an explanation on how to use the antibiotic) ($p < 0,05$) (24). Compliance with treatment and eradication of *H. pylori* was improved

selecionados, uma vez que não foram realizados cálculos ou avaliações estatísticas no presente estudo descritivo. O valor p foi selecionado especificamente para organizar os estudos selecionados do ponto de vista descritivo, porque medidas, como intervalos de confiança e outras métricas de dimensões, não foram descritas em todos os estudos selecionados. Além disso, diferentes metodologias estatísticas foram adotadas nos estudos selecionados, como por exemplo, o teste exato de Fisher, Kruskal–Wallis, Mann–Whitney, teste t de Student independente, etc. (4,7,8,20-38). O valor p foi convenientemente utilizado por ser uma medida estatística comum entre todos os estudos selecionados.

Resultados

Globalmente, foram selecionados 21 estudos (ensaios controlados) (4,7,8,20-38).

Estudos que reportam intervenções farmacêuticas eficazes

Ao comparar os grupos de intervenção farmacêutica vs. cuidados habituais (controlo), foram alcançadas diferenças mais significativas ($p < 0,001$) com as seguintes metodologias: utilização de uma seringa com uma linha para marcar a dose correta e respetiva demonstração de como usar de modo a assegurar uma dosagem correta/precisa ($p = 0,0001$) (20); utilização de um folheto educativo complementar à orientação farmacêutica ($p = < 0,0005$) (21); aconselhamento estruturado sobre terapêuticas complexas/múltiplas (e.g., tratamento do *H. pylori*) mais medidas de acompanhamento adicionais ($p < 0,001$) (22); utilização de doses individuais/personalizadas de antibiótico ($p < 0,00$) (23) ou a aplicação de um modelo (ou seja, uma intervenção farmacêutica estruturada), seguida de um telefonema de acompanhamento ($p < 0,001$) (7). As intervenções dos farmacêuticos mais significativas ($p < 0,001$) na adesão dos doentes são apresentadas na Figura 1.

Estudos que reportam outras intervenções farmacêuticas eficazes

A adesão/compreensão dos doentes de menor literacia aos antibióticos melhorou significativamente, com a administração de recursos visuais produzidos especificamente ou recursos visuais em conjunto com um organizador avançado (por exemplo, uma explicação sobre como usar o antibiótico) ($p < 0,05$) (24). A adesão ao tratamento e erradicação do *H. pylori* foi melhorada pelo aconselhamento

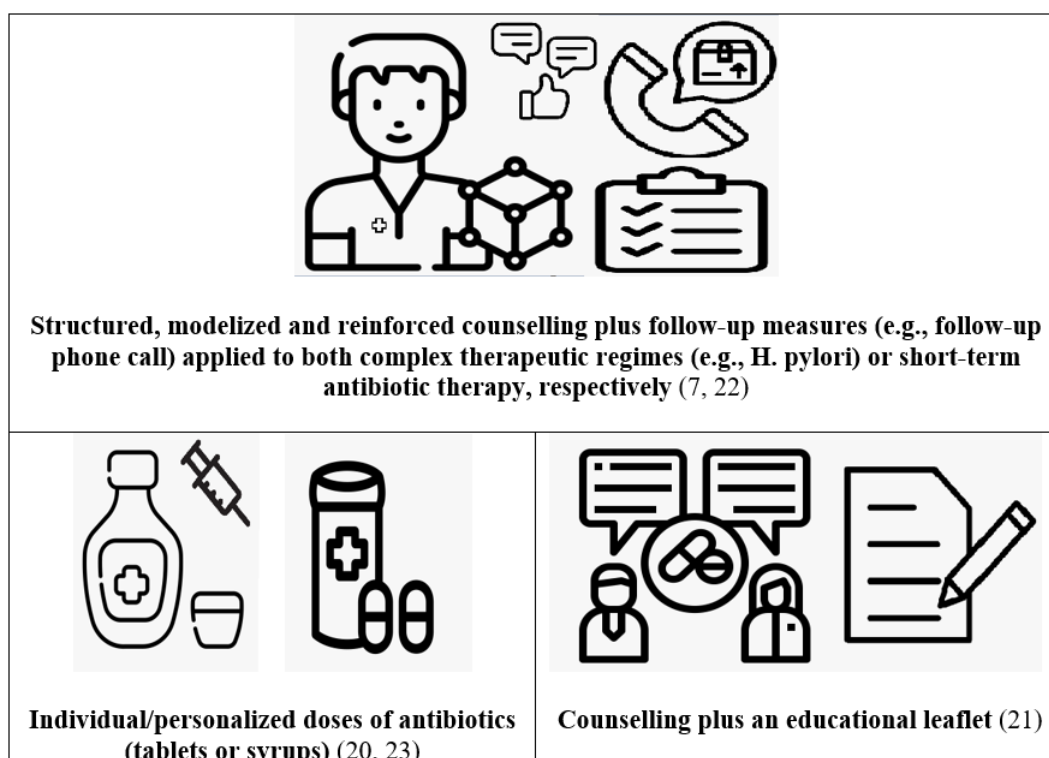


Figure 1 - Effective pharmacists' interventions on patient adherence according to the cited studies (control vs. intervention) ($p < 0.001$). All images "Designed by Freepik".



Figura 1 - Intervenções dos farmacêuticos eficazes na adesão dos doentes de acordo os estudos citados (controle vs. intervenção) ($p < 0,001$). All images "Designed by Freepik".

Table 1 - Effective pharmacists' interventions on patient adherence according to the cited studies (control vs. intervention) ($p < 0.05$)**Tabela 1** - Intervenções eficazes dos farmacêuticos na adesão dos doentes de acordo com os estudos citados (controle vs. intervenção) ($p < 0,05$)

References / Referências	Intervention / Intervenção
24	Visual aid with (or without) written information / Auxílio visual com (ou sem) informações escritas
4,25-26,28,29	Reinforced and/or more detailed counselling compared to routine advice, including for complex therapies (e.g., <i>H. pylori</i> treatment) / Aconselhamento reforçado e/ou mais detalhado em comparação com aconselhamento de rotina, incluindo para terapias complexas (por exemplo, tratamento de <i>H. pylori</i>)
27,30-31	Counselling (or more detailed counselling) plus written information (e.g., package inserts) or a call-back / Aconselhamento (ou aconselhamento mais detalhado) mais informações por escrito (por exemplo, folhetos informativos) ou chamadas de retorno

by pharmacist counselling ($p < 0.05$) (25). Reinforced/detailed education about the correct use of antibiotics compared to routine advice significantly improved adherence ($p = 0.033$) or reduced 6-month hospital readmissions (patients with bone and joint infections) ($p < 0.05$) (4,26). Intensive counselling and a call-back produced a positive and significant impact on adherence in comparison to routine care ($p = 0.053$) (27). Improved compliance rates and/or clinical outcomes were also achieved with intensive/detailed counselling (intervention group) when compared to the administration of basic information about antibiotic treatment (control group) ($p < 0.05$) (28,29). Counselling plus written information (e.g., provision of a package insert) (intervention) produced a positive and significant impact on adherence in comparison to only routine counselling (control) ($p < 0.05$) (30, 31). Pharmacists' significant interventions ($p < 0.05$) on patient adherence are presented in Table 1.

Studies not reporting effective improvements

Altogether, 1/3 of trials ($n=7$) did not achieve statistically significant results regarding an improved patient adherence to antibiotics. The results for these seven studies follow (32-38):

- Detailed pharmacist counselling did not promote an extra benefit in *H. pylori* eradication,

farmacêutico ($p < 0,05$) (25). A educação reforçada/detalhada sobre o uso correto de antibióticos em comparação com o aconselhamento de rotina melhorou significativamente a adesão ($p = 0,033$) ou reduziu as readmissões hospitalares no prazo de 6 meses (doentes com infeções ósseas e articulares) ($p < 0,05$) (4,26). O aconselhamento intensivo e chamadas telefónicas produziram um impacto positivo e significativo na adesão em comparação aos cuidados de rotina ($p = 0,053$) (27). Melhores taxas de adesão e/ou resultados clínicos também foram alcançadas com aconselhamento intensivo/detalhado (grupo intervenção) quando comparado à administração de informações básicas sobre tratamento antibiótico (grupo controle) ($p < 0,05$) (28,29). Aconselhamento mais informações escritas (por exemplo, disponibilização de folhetos informativos) (intervenção) produziram um impacto positivo e significativo na adesão em comparação apenas ao aconselhamento de rotina (controle) ($p < 0,05$) (30,31). As intervenções significativas dos farmacêuticos ($p < 0,05$) na adesão dos doentes são apresentadas na Tabela 1.

Estudos que não reportam intervenções farmacêuticas eficazes

No total, 1/3 dos ensaios ($n = 7$) não alcançaram resultados estatisticamente significativos, relativamente à melhoria da adesão dos doentes aos antibióticos. Os resultados para estes sete estudos são a seguir apresentados (32-38):

- O aconselhamento farmacêutico detalhado não proporcionou um benefício extra na erradicação

symptoms, and treatment adherence to treatment/antibiotics (both groups received counselling by a pharmacist: usual-care counselling vs. detailed intervention group). However, the proportion of self-reported missing doses was lower in the intervention group (without statistical significance) (32).

- Oral and written information on antibiotic treatment plus an additional follow-up phone call did not improve compliance to treatment (intervention) when compared to a group that only received oral and written information on antibiotic treatment (control) (33).
- A positive impact on patients' antibiotic adherence and satisfaction was achieved with Pharmacist-led motivational interviewing sessions, but without statistical significance (34).
- Adherence and recall of labels were quantitatively better in the intervention (written labels) than in the control group (no medication counselling), but without statistically significant differences (35).
- Patients in the intervention group (reinforced/detailed counselling about antibiotic treatment) were more adherent than those in the control group (brief education), although without statistically significant differences (36).
- The provision of pictograms about a drug regimen can contribute to improve adherence to antibiotics in comparison to usual care, but without a statistically significant difference (37).
- An implementation intention strategy for antibiotic treatment (e.g., the patient deciding about when and where to take the antibiotic) did not improve antibiotic adherence with statistical significance (38).

In sum, a higher proportion of patients' adherence to antibiotics was found in intervention groups in comparison to control groups in all identified trials (n=7), although the differences were not statistically significant (32-38).

do *H. pylori*, nos sintomas e na adesão ao tratamento/antibióticos (ambos os grupos receberam aconselhamento por um farmacêutico vs. grupo de intervenção com aconselhamento detalhado). Embora, a proporção de doses que os doentes declararam não tomar tenha sido inferior no grupo de intervenção (sem significado estatístico) (32).

- Informações orais e escritas sobre o tratamento com antibióticos, além de um telefonema adicional de acompanhamento, não melhoraram a adesão ao tratamento (intervenção), quando comparado a um grupo que recebeu apenas informações orais e escritas sobre o tratamento com antibióticos (controle) (33).
- Um impacto positivo na adesão e satisfação dos doentes aos antibióticos foi alcançado com sessões de entrevistas motivacionais conduzidas por farmacêuticos, mas sem significado estatístico (34).
- A adesão e a memorização dos rótulos foram quantitativamente melhores na intervenção (rótulos escritos) do que no grupo controle (sem aconselhamento), mas sem diferenças estatisticamente significativas (35).
- Os doentes no grupo de intervenção (aconselhamento reforçado/detalhado sobre tratamento antibiótico) tiveram uma adesão superior do que os doentes do grupo de controle (educação breve), embora sem diferenças estatisticamente significativas (36).
- A disponibilização de pictogramas sobre o regime terapêutico pode contribuir para melhorar a adesão aos antibióticos em comparação aos cuidados habituais, mas sem diferenças estatisticamente significativas (37).
- Uma estratégia de intenção de implementação para o tratamento com o antibiótico (por exemplo, o doente decide quando e onde tomar o antibiótico) não melhorou a adesão aos antibióticos com significado estatístico (38).

Foi encontrada uma proporção superior de adesão dos doentes aos antibióticos nos grupos de intervenção comparativamente aos grupos de controle em todos os ensaios identificados (n=7), cujas diferenças não foram estatisticamente significativas (32-38).

Discussion

The discussion is organized into three sections, as follows: (i) studies reporting effective pharmacists' interventions; (ii) studies not reporting effective pharmacists' interventions in relation to patients' adherence to antibiotics, (iii) limitations, and (iv) practical implications for the pharmacists' future practice. Overall, the variables with impact on patient adherence to antibiotics, which depend on patient-pharmacist interactions, treatment characteristics and patient knowledge were more easily modified or adjusted (13).

Studies reporting effective pharmacists' interventions

Effective interventions were based on diverse strategies/methodologies by the community or hospital pharmacist, such as the use of a checklist to support a pharmacist-structured intervention followed by follow-up phone calls to reinforce patient recommendations (7); provision of written information/leaflets plus pharmacist advice (21); use of a marked syringe to correctly dosage liquid forms of antibiotics (20) as well as dispensation of personalized doses of antibiotics (e.g., dispensation of the exact number of tablets or volume of a syrup necessary to complete the treatment) (23).

Structured pharmaceutical consultations/interventions resulting in improved patient adherence are also documented in other studies and clinical settings (e.g., treatment of asthma or diabetes, including with the involvement of other healthcare professionals, such as doctors) (8,39). These structured pharmaceutical consultations/interventions can be supported by the use of checklists (or other documents) to guide pharmacists' interventions. Besides the call-back method, SMS reminders and real-time monitoring improved patient adherence to other therapies (e.g., antiretroviral therapy), which was related to increased patient awareness as well as emotional and moral reinforcement (40). Thus, hospital and community pharmacists may apply call-back methodologies and/or SMS reminders to check and support patient adherence to antibiotics (or other medicines) in routine daily practice.

Discussão

A discussão está organizada em três seções: (i) estudos que reportam intervenções eficazes dos farmacêuticos; (ii) estudos que não reportam intervenções eficazes dos farmacêuticos em relação à adesão dos doentes aos antibióticos, (iii) limitações e (iv) implicações práticas para a atividade dos farmacêuticos de futuro. Globalmente, as variáveis com impacto na adesão do doente aos antibióticos, que foram mais facilmente modificadas ou ajustadas, dependem das interações doente-farmacêutico, das características do tratamento e dos conhecimentos do doente (13).

Estudos que reportam intervenções eficazes dos farmacêuticos

Intervenções eficazes basearam-se em diversas estratégias/metodologias do farmacêutico comunitário ou hospitalar, tais como a utilização de uma lista de verificação para apoiar uma intervenção farmacêutica estruturada, seguida de chamadas telefónicas de acompanhamento para reforçar as recomendações aos doentes (7); provisão de informações/folhetos escritos e orientação farmacêutica (21); utilização de uma seringa marcada para dosear corretamente formas líquidas de antibióticos (20), bem como dispensa de doses personalizadas de antibióticos (por exemplo, a dispensa do número exato de comprimidos ou o doseamento do volume de xarope necessários para completar o tratamento) (23).

Consultas/intervenções farmacêuticas estruturadas, resultaram em melhor adesão do doente, também estão documentadas em outros estudos e/ou ambientes clínicos (por exemplo, tratamento de asma ou diabetes, incluindo com o envolvimento de outros profissionais de saúde como médicos) (8,39). Estas consultas/intervenções farmacêuticas estruturadas também parecem ser suportadas pela utilização de listas de verificação (ou outros documentos) para orientar as intervenções farmacêuticas. Além do método de retorno de chamadas telefónicas, os lembretes por SMS com monitorização em tempo real melhoram a adesão do doente a outras terapias (por exemplo, terapia antirretroviral), o que foi relacionado com o aumento da consciencialização do doente, bem como com o seu fortalecimento emocional e moral (40). Assim, as metodologias de retorno de chamadas telefónicas e/ou lembretes por SMS podem ser aplicadas pelos farmacêuticos hospitalares e comunitários para verificar e apoiar a adesão dos doentes aos antibióticos (ou outros medicamentos) na prática diária de rotina.

Particularly, patient adherence to liquid pharmaceutical forms (e.g., pediatric syrups of antibiotics) was improved with the simultaneous dispensation of a syringe with a line marked to measure the correct dose as well as the respective demonstration on how to use this syringe to ensure a correct/precise dosing (20). Although the majority of pediatric syrups are already dispensed with dosing devices, the correct demonstration of how to use these dose devices should not be overlooked. Personalized doses, such as the dispensation of the precise quantity of antibiotic tablets or syrup, which are necessary to fulfill the treatment, seem to be an appropriate methodology to improve patient adherence, reduce antibiotic/medicine wastes, and improve the feeling of safety of patients and their trust in healthcare professionals (23,41).

Additionally, the administration of visual aids (24), written information/package inserts (30,31), reinforced education and/or more intensive counselling (4,26-29) improved patient compliance rates and/or clinical outcomes, with statistical significance. The use of visual aid/pictograms by pharmacists promoted better patient adherence to chronic treatments. Visual aids improved the knowledge and recall of drug-related information as well as outlined better medication adherence outcomes (42). Text messages, such as package inserts of medicines or SMS reminders must be clearly and intelligibly written to be correctly understood by patients (40,43). For instance, improved patient adherence to antibiotic treatment (e.g., acute sore throat) was also achieved with the administration of written information plus verbal instructions by other healthcare professionals, such as general practitioners (44), which seems to corroborate the use of written information during the dispensation of antibiotics in community or hospital pharmacies.

Illiterate or low literacy patients also significantly improved adherence to antibiotics as a consequence of pharmacist counselling. It should be noted that patients with a low level of literacy are more likely to have a less favorable state of health, higher rates of hospitalization and medical expenses and more medication errors, such as less adherence to treatment (24,25). Finally, patients under complex treatments, such as *H. pylori*, also significantly improved adherence to antibiotics (25) as a

Em particular, a adesão dos doentes às formas farmacêuticas líquidas (por exemplo, xaropes pediátricos de antibióticos) foi melhorada com a dispensa simultânea de uma seringa com uma linha marcada para medir a dose correta, a par da demonstração da utilização da dita seringa para garantir uma dosagem correta/precisa (20). Ainda que, a maioria dos xaropes pediátricos já sejam dispensados com dispositivos de dosagem, a correta demonstração da utilização destes dispositivos não deve ser omitida. Doses personalizadas, como por exemplo, a dispensa da quantidade precisa de comprimidos ou xaropes de antibióticos necessários para cumprir o tratamento, parecem ser uma metodologia adequada para melhorar a adesão dos doentes, reduzir o desperdício de antibióticos/medicamentos, bem como melhorar a sensação de segurança dos doentes e da sua confiança nos profissionais de saúde (23,41).

Além disso, a administração de recursos visuais (24), informações escritas/folhetos informativos (30,31), educação reforçada e/ou aconselhamento mais intensivo (4,26-29) melhoraram as taxas de adesão do doente e/ou os resultados clínicos, com significância estatística. A utilização de recursos visuais/pictogramas pelos farmacêuticos promoveu uma melhor adesão dos doentes aos tratamentos crónicos. O auxílio visual melhorou o conhecimento e a memorização de informações relacionadas aos medicamentos, bem como uma melhor adesão à medicação (42). Mensagens de texto, como folhetos de medicamentos ou lembretes por SMS, devem ser escritas de forma clara e inteligível para serem corretamente compreendidas pelos doentes (40,43). Por exemplo, a melhoria da adesão do doente ao tratamento com antibióticos (e.g., dor de garganta aguda) também foi alcançada com a administração de informações escritas, além de instruções verbais de outros profissionais de saúde, como médicos de clínica geral (44), o que parece corroborar o uso de informações escritas durante a dispensa de antibióticos em farmácias comunitárias ou hospitalares.

Doentes de baixa literacia também melhoraram significativamente a adesão aos antibióticos como consequência do aconselhamento farmacêutico. De notar, que os doentes com baixo nível de literacia têm uma maior probabilidade de um estado de saúde menos favorável, de taxas de hospitalização e despesas médicas superiores e de cometer mais erros de medicação, como por exemplo, uma menor adesão aos tratamentos (24,25). Finalmente, doentes sob tratamentos complexos, como *H. pylori*, também melhoraram significativamente a

consequence of pharmacist-detailed counselling, which may be explained by improved patient memorization and understanding of complex treatments and consequently better adherence to medication. Thus, these patients should be identified, and pharmacists' counseling about medication/therapy should be reinforced and tailored to their individual needs (45).

Studies not reporting effective interventions

Overall, statistically significant results were not achieved in one third of the selected studies/trials (7 out of 21 trials) (27,33-38). These findings may be explained because the routine care may not have been equally applied in all the studies (trials). For instance, not all the studies described the detailed meaning of "usual or routine care". Additionally, the applied methodologies to assess the adherence of patients were not equal or were not equally applied. Some studies exclusively applied self-reporting, and other studies applied mixed methods, such as self-reporting plus pill count, which is likely to be more accurate and could explain different outcomes. Thus, it was not possible to conduct an accurate comparison between different studies. It is important to notice that the conveniently selected studies applied distinct protocols or different methodologies (methodologies were similar in some cases, but not equal), and, in general, the protocols of studies (trials) were incompletely reported.

It is important to note that better quantitative results were obtained in the intervention than in the control groups in these studies, which seems to substantiate the benefit of a reinforced pharmaceutical intervention (e.g., oral plus written information and/or the provision of more detailed verbal instructions) to improve patient adherence to antibiotics. A previous review and meta-analysis from Lamber et al. (2022) related to the present topic found that "adherence to antibiotics did not significantly increase after pharmacist-led interventions" (findings from only nine studies, which were also included in the present analysis) (16). However, the findings of the present work (analysis of 21 controlled studies) seem to support a more favorable patient adherence to antibiotics as a consequence of pharmacist intervention in comparison to the findings of Lambert et al. (2022) (16). Therefore, a reinforced pharmacist intervention seems to be recommended when hospital or community pharmacist dispense antibiotics (for short or long-term treatments), since improved patients' adherence (with or without statistical significance) is likely to be attained.

adesão aos antibióticos (25), como consequência do aconselhamento detalhado do farmacêutico, o que pode ser explicado pela melhor memorização e compreensão dos doentes sobre tratamentos complexos e, conseqüentemente, melhor adesão aos medicamentos. Assim, estes doentes devem ser identificados e o aconselhamento pelo farmacêutico sobre os medicamentos/terapêuticas deve ser reforçado e adaptado às suas necessidades individuais (45).

Estudos que não reportam intervenções eficazes dos farmacêuticos

No geral, resultados estatisticamente significativos não foram alcançados em um terço dos estudos/ensaios selecionados (7 de 21 ensaios) (27,33-38). Estes resultados podem ser explicados porque os cuidados de rotina podem não ter sido aplicados igualmente em todos os estudos (ensaios). Por exemplo, nem todos os estudos descreveram o significado detalhado de "cuidados habituais ou de rotina". Além disso, as metodologias aplicadas para avaliar a adesão dos doentes não foram iguais ou não foram aplicadas do mesmo modo. Alguns estudos aplicaram exclusivamente autorrelatos, e outros estudos aplicaram métodos mistos, como o autorrelato mais a contagem de comprimidos, o que provavelmente é mais preciso e pode explicar resultados diferentes. Assim, não é possível realizar uma comparação precisa entre os diferentes estudos. É importante notar que os estudos convenientemente selecionados aplicaram protocolos distintos ou metodologias diferentes (em alguns casos as metodologias eram semelhantes, mas não iguais) e, em geral, os protocolos de estudos (ensaios) foram reportados de forma incompleta.

É importante salientar que nos estudos selecionados foram obtidos melhores resultados quantitativos na intervenção do que nos grupos de controle, o que parece evidenciar o benefício de uma intervenção farmacêutica reforçada (por exemplo, utilização de informação oral mais escrita e/ou a disponibilização de instruções verbais mais detalhadas) para melhorar a adesão do doente ao tratamento com antibióticos. Um estudo de revisão e meta-análise de Lambert et al. (2022) relacionado com o presente tópico concluiu que "a adesão aos antibióticos não aumentou significativamente após intervenções lideradas por farmacêuticos" (resultados de apenas nove dos dezassete estudos selecionados que também foram incluídos na presente análise) (16). No entanto, os resultados do presente estudo (análise de 21 estudos controlados) parecem apoiar uma adesão mais favorável dos doentes aos antibióticos,

como consequência da intervenção farmacêutica comparativamente aos resultados de Lambert et al. (2022) (16). Portanto, uma intervenção farmacêutica reforçada parece ser recomendada quando o farmacêutico hospitalar ou comunitário dispensa antibióticos (para tratamentos de curto ou longo prazo), uma vez que é provável que seja alcançada uma melhor adesão dos doentes (com ou sem significância estatística).

Limitations

As it is a descriptive study, the present study only identified potentially relevant pharmacist interventions to improve patient antibiotic adherence. It is important to note that a p-value is used to evaluate the statistical significance of the results of a certain study, which cannot be used as an independent or dependent variable in a subsequent analysis between different studies. Thus, the findings reported in the present descriptive study must be interpreted within the scope of each one of the analyzed studies (4,7,8,20-38).

Practical implications for the pharmacists' future practice

Considering that statistically significant results were not achieved in all the analyzed studies, the impact of pharmacist intervention should be supervised in the routine or actual practice, such as via phone calls after antibiotic initiation and at the end of the therapy. The existing national and international guidelines about the dispensation of antibiotics at community or hospital pharmacy (e.g., Guidelines for the Prudent Use of Antimicrobials in Human Health) (11) can be updated and/or optimized. Preferably, updating such guidelines should involve patient groups, such as interviews, questionnaires and focus groups, since patients seem to benefit from pharmacists' interventions that are more intensive/detailed and/or comprise multiple methodologies to improve patient adherence to antibiotics. Updated guidelines should resolve diverse issues related to patient adherence to antibiotics, such as the assessment of the adherence problem, the identification of predisposing factors, the provision of comprehensive counseling, dosage regime and/or the recommendation of specific adherence strategies based on patient's individual needs (46,47). Additionally, package inserts of medicines and/or

Limitações

O presente estudo identificou apenas intervenções farmacêuticas potencialmente relevantes para melhorar a adesão dos doentes aos antibióticos, por se tratar de um estudo descritivo. É importante notar que um valor p é utilizado para avaliar a significância estatística dos resultados de um determinado estudo, que não pode ser utilizado como variável independente ou dependente em uma análise posterior entre diferentes estudos. Assim, os resultados reportados no presente estudo descritivo devem ser interpretados no âmbito de cada um dos estudos analisados (4,7,8,20-38).

Implicações práticas para a atividade dos farmacêuticos de futuro

Considerando que não foram alcançados resultados estatisticamente significativos em todos os estudos analisados, o impacto da intervenção farmacêutica deve ser supervisionado na rotina/prática real, como por exemplo, através de chamadas telefônicas após o início da toma do antibiótico, bem como no final da terapêutica. As atuais diretrizes nacionais e internacionais mais detalhadas sobre a dispensa de antibióticos em farmácias comunitárias ou hospitalares (e.g. Guidelines for the Prudent Use of Antimicrobials in Human Health) (11) podem ser atualizadas ou melhoradas. Preferencialmente, a atualização de tais diretrizes deve envolver grupos de doentes, como por exemplo, entrevistas, questionários e grupos focais, uma vez que os doentes parecem beneficiar das intervenções dos farmacêuticos mais intensivas/detalhadas e/ou que compreendam múltiplas metodologias para melhorar adesão dos doentes aos antibióticos. As diretrizes atualizadas devem responder a diversas questões relacionadas com a adesão dos doentes aos antibióticos, tais como a avaliação dos problemas de adesão, a identificação de fatores predisponentes, a prestação de aconselhamento abrangente, o regime posológico e/ou a recomendação de estratégias de adesão específicas com base nas necessidades individuais dos doentes (46,47). Além disso, os folhetos dos medicamentos e/ou as informações

written information should be tailored according to patients' literacy level and age, since these documents are perceived as a valuable resource for appropriate medication adherence (48).

There are few studies on the present topic, i.e., the impact of pharmacists' interventions on patient adherence to antibiotics at community or hospital pharmacy. Future research on the present topic must be exhaustively described to be reproducible, including full and detailed descriptions of routine care, preferably more than one methodology to access patient adherence should be applied (e.g., self-reporting, and intermediate and final visits to conduct pill count), and the study design must be adequate. For example, it must comply with the requisites of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) tool, including the description and adequacy of the method of randomization or calculation of sample size, adherence to intervention protocols or the description of drop-out rate of participants (49) to ensure the quality of the developed research. Additionally, the applied methodologies should be described in detail, preferably in a previously published protocol. Along with controlled trials, the development of qualitative studies in social pharmacy on the present topic are highly recommended. Modifiable variables, such as variables that depend on patient-health professional interactions, treatment characteristics, and knowledge (13) should be taken into consideration in the design of future research.

Additional studies about patient adherence to antibiotics are also recommended in subgroups of patients such as older adults, pregnant women, chronic patients, and pediatric patients, or to compare the pharmaceutical interventions on patient adherence to antibiotics between developed and developing countries. Finally, the impact of technologies on patient adherence to antibiotics can also be assessed in future research. For example, the following technologies and/or methodologies may be applied:

1. Mobile Health Apps (e.g., reminders and notifications; adherence tracking; or educational content) (50);

escritas devem ser adaptadas de acordo com o nível de literacia e a idade dos doentes, uma vez que esses documentos são compreendidos como um recurso valioso para uma adesão adequada à medicação (48).

Existem poucos estudos sobre o presente tema, i.e., o impacto das intervenções dos farmacêuticos na adesão dos doentes aos antibióticos na farmácia comunitária ou hospitalar. Pesquisas futuras sobre o presente tópico devem ser exhaustivamente descritas para serem reprodutíveis, como por exemplo, utilizando uma descrição completa e detalhada dos cuidados de rotina, preferencialmente mais de uma metodologia para avaliar a adesão do doente deve ser aplicada (por exemplo, autorrelato e visitas intermediárias e finais para realizar a contagem de comprimidos) e o desenho do estudo deve ser adequado. Por exemplo, deve obedecer aos requisitos da ferramenta do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), nomeadamente, descrição e adequação do método de randomização ou cálculo do tamanho da amostra, adesão a protocolos de intervenção ou descrição de taxa de desistência dos participantes (49) para garantir a qualidade da pesquisa desenvolvida. Além disso, as metodologias aplicadas devem ser descritas detalhadamente, preferencialmente num protocolo previamente publicado. O desenvolvimento de estudos de farmácia social/qualitativos sobre o presente tópico é muito recomendado, além da concretização de ensaios controlados. Variáveis modificáveis, como as variáveis que dependem das interações doente-profissional de saúde, características do tratamento e conhecimento (13) devem ser levadas em consideração no desenho de pesquisas futuras.

Estudos adicionais sobre a adesão dos doentes aos antibióticos também são recomendados em subgrupos de doentes como idosos, grávidas, doentes crónicos, doentes pediátricos ou para comparar as intervenções farmacêuticas na adesão dos doentes aos antibióticos entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Finalmente, o impacto das tecnologias na adesão dos doentes aos antibióticos também pode vir a ser avaliada em pesquisas futuras. Por exemplo, as seguintes tecnologias e/ou metodologias podem vir a ser aplicadas:

1. Aplicativos móveis de saúde (por exemplo, lembretes e notificações; monitorização da adesão; ou conteúdo educacional) (50);

2. Smart Pill Bottles and Dispensers (e.g., electronic reminders or monitoring and reporting) (51);
 3. Telemedicine and Telepharmacy (e.g., virtual consultations or medication Management) (52);
 4. Wearable Devices, such as smartwatches (e.g., medication reminders and health monitoring) (53);
 5. Interactive Voice Response (IVR) Systems (e.g., automated calls and feedback and support) (54);
 6. Text Messaging Services (e.g., SMS Reminders and two-way communication) (40);
 7. Electronic Health Records (EHR) Integration (e.g., automated alerts and adherence monitoring) (55);
 8. Gamification (e.g., engagement, motivation and behaviour change of patients) (56).
2. Frascos e dispensadores de comprimidos inteligentes (por exemplo, lembretes eletrônicos ou monitorização e relatórios) (51);
 3. Telemedicina e Telefarmácia (ex. consultas virtuais ou gestão de medicamentos) (52);
 4. Wearable Devices, como smartwatches (por exemplo, lembretes de medicamentos e monitorização da saúde) (53);
 5. Sistemas interativos de resposta de voz (IRV) (por exemplo, chamadas automáticas, feedback e suporte) (54);
 6. Serviços de mensagens de texto (por exemplo, lembretes por SMS e comunicação bidirecional) (40);
 7. Integração de Registos Eletrónicos de Saúde (RES) (por exemplo, alertas automáticos e monitorização da adesão) (55);
 8. Gamificação (por exemplo, com o envolvimento, motivação e mudança de comportamento dos doentes) (56).

Conclusion

Interventions of hospital and community pharmacists can significantly improve the adherence of patients to antibiotics through a reinforced pharmaceutical intervention, according to some of analyzed studies. Pharmaceutical interventions can be reinforced through additional measures, such as intense education and/or counselling, the application of a model to support/orientate pharmacist intervention, follow-up phone call(s), the use of visual aids/pictograms, the dispensation of a clear and readable leaflet or written information in association (or not) with verbal instructions, and/or the dispensation of individual/personalized doses of antibiotics (tablets or syrups).

Reinforced and detailed counselling by pharmacists seems to be especially relevant in the case of multiple doses regimens or complex therapies, such as *H. pylori* treatment and/or in the case of patients with low literacy. Overall, the simultaneous use/administration of multiple interventions by community or hospital pharmacists seems to be more likely to produce effective improvements in patients' adherence to antibiotics in the analyzed

Conclusões

As intervenções dos farmacêuticos hospitalares e comunitários podem melhorar significativamente a adesão dos doentes aos antibióticos através de uma intervenção farmacêutica reforçada de acordo com alguns dos estudos analisados. As intervenções farmacêuticas podem ser reforçadas através de medidas adicionais, como por exemplo aconselhamento, aplicação de um modelo para apoiar/orientar a intervenção farmacêutica (e.g., utilização de uma checklist), telefonema(s) de acompanhamento para apoiar as recomendações, o uso de recursos visuais/pictogramas e/ou a dispensa de um folheto ou informação escrita clara e legível sobre como usar corretamente o antibiótico em associação (ou não) com instruções verbais, e/ou dispensa de doses individuais/personalizadas de antibióticos (comprimidos ou xaropes).

Este aconselhamento reforçado e detalhado por parte dos farmacêuticos parece ser especialmente relevante quando os antibióticos são dispensados simultaneamente com outros medicamentos ou no caso terapias complexas, como o tratamento do *H. pylori* e/ou no caso de doentes de baixa literacia. No geral, a utilização/administração simultânea de múltiplas intervenções por farmacêuticos comunitários ou hospitalares parece ter maior probabilidade de produzir melhorias efetivas na

controlled studies. Finally, variables that depend on patient-pharmacist communication interactions, treatment characteristics, and patients' knowledge seem to be more easily modifiable or adaptable in the analyzed studies.

Authors Contributions Statement

This work was fully conducted by CP.

Funding

None.

Acknowledgements

The author acknowledges CBIOS - Research Center for Biosciences and Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisbon, Portugal.

Conflict of Interests

The author declares there are no financial and/or personal relationships that could present a potential conflict of interests.

adesão dos doentes aos antibióticos nos estudos controlados em análise. Por último, variáveis que dependem das interações de comunicação doente-farmacêutico, características do tratamento e conhecimento do doente, parecem ter sido mais facilmente modificáveis ou adaptáveis nos estudos analisados.

Declaração sobre as contribuições do autor

Este trabalho foi totalmente concretizado por CP.

Financiamento

Nenhum.

Agradecimentos

A autora expressa os seus agradecimentos a CBIOS - Research Center for Biosciences and Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal.

Conflito de Interesses

A autora declara que não há relações financeiras e/ou pessoais que possam representar um potencial conflito de interesses (ou o que for aplicável).

References / Referências

- Vrijens, B., & Urquhart, J. (2005). Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 55(5), 616–627. <https://doi.org/10.1093/jac/dki066>
- Al-Hassany, L., Kloosterboer, S. M., Dierckx, B., & Koch, B. C. (2019). Assessing methods of measuring medication adherence in chronically ill children—a narrative review. *Patient preference and adherence*, 13, 1175–1189. <https://doi.org/10.2147/PPA.S200058>
- Anghel, L. A., Farcas, A. M., & Oprean, R. N. (2019). An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Medicine and pharmacy reports*, 92(2), 117–122. <https://doi.org/10.15386/mpr-1201>
- de Souza, E. V., Vieira, L. J. S. C., Dos Santos, S. N. P., Cerqueira-Santos, S., Rocha, K. S. S., & de Lyra, D. P., Jr (2022). Antimicrobial dispensing process in community pharmacies: a scoping review. *Antimicrobial resistance and infection control*, 11(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01157-0>
- Huang, Y. M., Wang, Y. H., Chan, H. Y., & Ho, Y. F. (2023). A Qualitative Approach to Exploring Workflow and Cost Factors of Dispensing Services in Community Pharmacies in Taiwan. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 16, 3179–3188. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S432828>
- Abdu-Aguye, S. N., Labaran, K. S., Danjuma, N. M., & Mohammed, S. (2021). Hospital pharmacy outpatient medication dispensing and counselling practices in North-Western Nigeria: an observational study. *The International journal of pharmacy practice*, 29(5), 480–485. <https://doi.org/10.1093/ijpp/riab052>
- Widowati, A.R., Pradnyaparamita, D.D., Budayanti, N.S., Diantini, A., Januraga, P.P. (2022). Modified pharmacy counseling improves outpatient short-term antibiotic compliance in Bali Province. *V. International Journal of Public Health Science (IJPHS)*, 11 (3), 1102-1111. <https://doi.org/10.11591/ijphs.v11i3.21537>
- Abrahamsen, B., Burghle, A. H., & Rossing, C. (2020). Pharmaceutical care services available in Danish community pharmacies. *International journal of clinical pharmacy*, 42(2), 315–320. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00985-7>
- de Souza, E. V., Vieira, L. J. S. C., Dos Santos, S. N. P., Cerqueira-Santos, S., Rocha, K. S. S., & de Lyra, D. P., Jr (2022). Antimicrobial dispensing process in community pharmacies: a scoping review. *Antimicrobial resistance and infection control*, 11(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01157-0>
- Lambert, M., Benkó, R., Chalkidou, A., Lykkegaard, J., Hansen, M. P., Llor, C., Touboul, P., Trečiokienė, I., Karkana, M. N., Kowalczyk, A., & Taxis, K. (2022). Developing a Tool for Auditing the Quality of Antibiotic Dispensing in Community Pharmacies: A Pilot Study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(11), 1529. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111529>
- European Centre for Disease Prevention and Control EU. (2017). Guidelines for the Prudent Use of Antimicrobials in Human Health; ECDC: Stockholm, Sweden, 2017. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=ET](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=ET) (accessed 13-5-2024).
- Endashaw Hareru, H., Sisay, D., Kassaw, C., & Kassa, R. (2022). Antibiotics non-adherence and its associated factors among households in southern Ethiopia. *SAGE open medicine*, 10, 20503121221090472. <https://doi.org/10.1177/20503121221090472>
- Zanichelli, V., Tebano, G., Gyssens, I. C., Vlahović-Palčevski, V., Monnier, A. A., Stanic Benic, M., Harbarth, S., Hulscher, M., Pulcini, C., & Huttner, B. D. (2019). Patient-related determinants of antibiotic use: a systematic review. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(1), 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.031>
- Algammal, A., Hetta, H. F., Mabrok, M., & Behzadi, P. (2023). Editorial: Emerging multidrug-resistant bacterial pathogens "superbugs": A rising public health threat. *Frontiers in microbiology*, 14, 1135614. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1135614>
- CDC. (2019). 2019 AR Threats Report. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html#u-threats>. (accessed 13-5-2024).3
- Lambert, M., Smit, C. C. H., De Vos, S., Benko, R., Llor, C., Paget, W. J., Briant, K., Pont, L., Van Dijk, L., & Taxis, K. (2022). A systematic literature review and meta-analysis of community pharmacist-led interventions to optimise the use of antibiotics. *British journal of clinical pharmacology*, 88(6), 2617–2641. <https://doi.org/10.1111/bcp.15254>
- PRISMA. (2024). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist and flow diagram.: <http://prisma.statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx> (accessed 25-2-2024).
- Pires, C. (2023). Impact of controlled pharmacists' interventions on patient adherence to antibiotics: a protocol of a systematic review. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 20(1), 136-149. <https://doi.org/10.19277/bbr.20.1.314>
- Pires, C. (2023). Impact of controlled pharmaceutical communication-based interventions on patient adherence to antibiotics: a systematic review. Registered project in OSF Registries. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/D7FEU>
- McMahon, S. R., Rimsza, M. E., & Bay, R. C. (1997). Parents can dose liquid medication accurately. *Pediatrics*, 100(3 Pt 1), 330–333. <https://doi.org/10.1542/peds.100.3.330>
- West, L. M., & Cordina, M. (2019). Educational intervention to enhance adherence to short-term use of antibiotics. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*, 15(2), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.04.011>
- Al-Eidan, F. A., McElroy, J. C., Scott, M. G., & McConnell, J. B. (2002). Management of *Helicobacter pylori* eradication—the influence of structured counselling and follow-up. *British journal of clinical pharmacology*, 53(2), 163–171. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01531.x>
- Treibich, C., Lescher, S., Sagaon-Teyssier, L., & Ventelou, B. (2017). The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. *PloS one*, 12(9), e0184420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184420>
- Ngoh, L. N., & Shepherd, M. D. (1997). Design, development, and evaluation of visual aids for communicating prescription drug instructions to nonliterate patients in rural Cameroon. *Patient education and counseling*, 31(3), 245–261. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(97\)89866-7](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(97)89866-7)
- Shoib, A. A., Alsarhan, A., & Khashroum, A. O. (2023). Effect of pharmacist counseling on patient medication compliance and *Helicobacter pylori* eradication among Jordanian outpatients. *Arquivos de gastroenterologia*, 60(1), 74–83. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202301000-10>
- Marque, P., Le Moal, G., Labarre, C., Delrieu, J., Pries, P., Dupuis, A., Binson, G., & Lazaro, P. (2023). Assessment of the impact of pharmacist-led intervention with antibiotics in patients with bone and joint infection. *Infectious diseases now*, 53(6), 104671. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104671>
- Paravattil, B., Zolezzi, M., Nasr, Z., Benkhadra, M., Alasmar, M., Hussein, S., & Maklad, A. (2021). An Interventional Call-Back Service to Improve Appropriate Use of Antibiotics in Community Pharmacies. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(8), 986. <https://doi.org/10.3390/antibiotics1008098>

28. Muñoz, E. B., Dorado, M. F., Guerrero, J. E., & Martínez, F. M. (2014). The effect of an educational intervention to improve patient antibiotic adherence during dispensing in a community pharmacy. *Atencion primaria, 46*(7), 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.003>
29. Ormeci, M., Macit, C., Kocaagaoglu, O., et al. (2015). DI-007 Assessment of the effect of patient education on compliance with antibiotic treatment in ambulatory patients. *European Journal of Hospital Pharmacy, 22*, A77-A78
30. González, M.M., Espejo, J.S., Gutiérrez, L., Machuca, M.P., & Herrera, J. (2003). The effect of written information provided by pharmacists on compliance with antibiotherapy. *Ars Pharmaceutica, 44*(2), 141-157.
31. Gotsch, A. R., & Liguori, S. (1982). Knowledge, attitude, and compliance dimensions of antibiotic therapy with PPIs: A community pharmacy-based study. *Medical care, 20*(6), 581–595. <https://doi.org/10.1097/00005650-198206000-00004>
32. Stevens, V. J., Shneidman, R. J., Johnson, R. E., Boles, M., Steele, P. E., & Lee, N. L. (2002). Helicobacter pylori eradication in dyspeptic primary care patients: a randomized controlled trial of a pharmacy intervention. *The Western journal of medicine, 176*(2), 92–96.
33. Beaucage, K., Lachance-Demers, H., Ngo, T. T., Vachon, C., Lamarre, D., Guévin, J. F., Martineau, A., Desroches, D., Brassard, J., & Lalonde, L. (2006). Telephone follow-up of patients receiving antibiotic prescriptions from community pharmacies. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists, 63*(6), 557–563. <https://doi.org/10.2146/ajhp050177>
34. Eyler, R., Shvets, K., & Blakely, M. L. (2016). Motivational Interviewing to Increase Postdischarge Antibiotic Adherence in Older Adults with Pneumonia. *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists, 31*(1), 38–43. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2016.38>
35. Pham, J. A., Pierce, W., & Muhlbaier, L. (2013). A randomized, controlled study of an educational intervention to improve recall of auxiliary medication labeling and adherence to antibiotics. *SAGE open medicine, 1*, 2050312113490420. <https://doi.org/10.1177/2050312113490420>
36. Göktaş, N.B. (2013). The role of patient education in adherence to antibiotic therapy in primary care. *Marmara Pharmaceutical Journal, 17*, 113-119.
37. Merks, P., Świeczkowski, D., Balcerzak, M., Drelich, E., Białoszewska, K., Cwalina, N., Zdanowski, S., Krysiński, J., Gromadzka, G., & Jaguszewski, M. (2019). Patients' Perspective And Usefulness Of Pictograms In Short-Term Antibiotic Therapy - Multicenter, Randomized Trial. *Patient preference and adherence, 13*, 1667–1676. <https://doi.org/10.2147/PPA.S214419>
38. Jackson, C., Lawton, R. J., Raynor, D. K., Knapp, P., Conner, M. T., Lowe, C. J., & Closs, S. J. (2006). Promoting adherence to antibiotics: a test of implementation intentions. *Patient education and counseling, 61*(2), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.03.010>
39. Filotheidou, A., Theodosios-Nobelos, P., & Triantis, C. (2023). Role of pharmaceutical care in therapeutic regimens within the community pharmacy. Role farmaceutické péče v léčebných schématech ve veřejné lékárně. *Ceska a Slovenska farmacie : casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti, 72*(2), 70–78.
40. Ware, N. C., Pisarski, E. E., Tam, M., Wyatt, M. A., Atukunda, E., Musiimenta, A., Bangsberg, D. R., & Haberer, J. E. (2016). The Meanings in the messages: how SMS reminders and real-time adherence monitoring improve antiretroviral therapy adherence in rural Uganda. *AIDS (London, England), 30*(8), 1287–1294. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001035>
41. Boeni, F., Hersberger, K. E., & Arnet, I. (2014). Multidrug punch cards in primary care: a mixed methods study on patients' preferences and impact on adherence. *Frontiers in pharmacology, 5*, 220. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00220>
42. Merks, P., Cameron, J., Bilmin, K., Świeczkowski, D., Chmielewska-Ignatowicz, T., Hareźlak, T., Białoszewska, K., Sola, K. F., Jaguszewski, M. J., & Vaillancourt, R. (2021). Medication Adherence and the Role of Pictograms in Medication Counselling of Chronic Patients: a Review. *Frontiers in pharmacology, 12*, 582200. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.582200>
43. Pires, C., Vigário, M., & Cavaco, A. (2015). Readability of medicinal package leaflets: a systematic review. *Revista de saude publica, 49*, 4. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2015049005559>
44. Segador, J., Gil-Guillen, V. F., Orozco, D., Quirce, F., Carratalá, M. C., Fernández-Parker, A., & Merino, J. (2005). The effect of written information on adherence to antibiotic treatment in acute sore throat. *International journal of antimicrobial agents, 26*(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.03.009>
45. Ngoh, L. N. (2009). Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA, 49*(5), e132–e149. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2009.07075>
46. Coleman, C. I., Limone, B., Sobieraj, D. M., Lee, S., Roberts, M. S., Kaur, R., & Alam, T. (2012). Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *Journal of managed care pharmacy : JMCP, 18*(7), 527–539. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.7.527>
47. Nichols-English, G., & Poirier, S. (2000). Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington, D.C. : 1996), 40*(4), 475–485.
48. Al Jeraisy, M., Alshammari, H., Albassam, M., Al Aamer, K., & Abolfotouh, M. A. (2023). Utility of patient information leaflet and perceived impact of its use on medication adherence. *BMC public health, 23*(1), 488. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15346-y>
49. The National Heart, Lung, and Blood institute (NHLBI). Quality assessment tool for Quality Assessment of Controlled Intervention Studies. Available from < <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>> (accessed 13-5-2024).
50. Peng, Y., Wang, H., Fang, Q., Xie, L., Shu, L., Sun, W., & Liu, Q. (2020). Effectiveness of Mobile Applications on Medication Adherence in Adults with Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of managed care & specialty pharmacy, 26*(4), 550–561. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.4.550>
51. Gargioni, L., Fogli, D., & Baroni, P. (2024). A Systematic Review on Pill and Medication Dispensers from a Human-Centered Perspective. *Journal of healthcare informatics research, 8*(2), 244–285. <https://doi.org/10.1007/s41666-024-00161-w>
52. Emadi, F., Ghanbarzadegan, A., Ghahramani, S., Bastani, P., & Baysari, M. T. (2022). Factors affecting medication adherence among older adults using tele-pharmacy services: a scoping review. *Archives of public health = Archives belges de sante publique, 80*(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00960-w>
53. Marengo, L. L., & Barberato-Filho, S. (2023). Involvement of Human Volunteers in the Development and Evaluation of Wearable Devices Designed to Improve Medication Adherence: A Scoping Review. *Sensors (Basel, Switzerland), 23*(7), 3597. <https://doi.org/10.3390/s23073597>
54. Reidel, K., Tamblyn, R., Patel, V., & Huang, A. (2008). Pilot study of an interactive voice response system to improve medication refill compliance. *BMC medical informatics and decision making, 8*, 46. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-46>
55. Xu, Y., Zheng, X., Li, Y., Ye, X., Cheng, H., Wang, H., & Lyu, J. (2023). Exploring patient medication adherence and data mining methods in clinical big data: A contemporary review. *Journal of evidence-based medicine, 16*(3), 342–375. <https://doi.org/10.1111/jebm.12548>
56. Tran, S., Smith, L., El-Den, S., & Carter, S. (2022). The Use of Gamification and Incentives in Mobile Health Apps to Improve Medication Adherence: Scoping Review. *JMIR mHealth and uHealth, 10*(2), e30671. <https://doi.org/10.2196/30671>