

Addressing the digital divide: who is being left behind in the evaluation of e-Health interventions to improve medication adherence?

Abordando a iniquidade digital: quem está a ser deixado para trás na avaliação das intervenções de e-Health para melhorar a adesão aos medicamentos?

João Gregório ¹ , Tiago Maricoto ² , Paulo A.S. Moreira ³ , Fátima Roque ⁴ , Jaime Correia-de-Sousa ⁵ , Maria Teresa Herdeiro ⁶ , Isabel F Almeida ⁷ , Ioanna Tsiligiann ⁸ , Tamas Agh ⁹ , Cristina Jácome ¹⁰ 

Keywords: Medication adherence, e-Health evaluation, digital divide, health inequities, digital health

Palavras-chave: Adesão aos medicamentos, avaliação em e-Health, clivagem digital, iniquidades em saúde, saúde digital

To Cite:

Gregório, J. et al. (2023) Addressing the digital divide: who is being left behind in the evaluation of e-Health interventions to improve medication adherence? *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 20(1), 93-105.

 [10.19277/bbr.20.1.315](https://doi.org/10.19277/bbr.20.1.315)

¹ CBIOS – Universidade Lusófona's Research Center for Biosciences & Health Technologies, Lisboa, Portugal

² Aveiro Healthcare Centre, Aradas Family Health Unit, Aveiro, Portugal; and Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

³ Instituto de Psicologia e Ciências da Educação, Universidade Lusíada – Norte, Porto, Portugal; and Centro de Investigação em Psicologia para o Desenvolvimento(CIPD), Porto, Portugal

⁴ Research Unit for Inland Development, Polytechnic of Guarda (UDI-IPG), Guarda, Portugal

⁵ Life and Health Sciences Research Institute. School of Medicine. University of Minho. Braga, Portugal; and ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga, Portugal

⁶ Institute of Biomedicine (iBiMED) and Department of Medical Sciences, University of Aveiro, Aveiro, Portugal

⁷ UCIBIO, REQUIMTE, Med Tech, Laboratory of Pharmaceutical Technology, Department of Drug Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal; and Associate Laboratory i4HB - Institute for Health and Bioeconomy, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal

⁸ Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, Crete, Greece

⁹ Syreon Research Institute, Budapest, Hungary; and Center for Health Technology Assessment and Pharmacoeconomic Research, University of Pécs, Pécs, Hungary

¹⁰ CINTESIS@RISE, MEDCIDS, Faculty of Medicine of the University of Porto, Porto, Portugal

Correspondence to / Correspondência a:
joao.gregorio@ulusofona.pt

Received / Recebido: 18/04/2023
 Accepted / Aceite: 12/07/2023

Abstract

The implementation of e-Health initiatives aimed at improving medication adherence has shown limited success. This may be attributed to inadequate participant selection in evaluation studies. The objective of this evidence-based commentary is to examine the inclusion criteria of participants in e-Health interventions for medication adherence. In May 2021, we identified two systematic reviews, encompassing a total of 44 randomized controlled trials (RCTs) evaluating e-Health interventions for medication adherence. These interventions were aimed to diabetes (n=10), immunosuppressive therapy (n=6), and cardiovascular diseases (n=29). Participants in interventions utilizing digital apps had a lower mean age compared to those using telephones (53.9 ± 7.5 years vs. 63.4 ± 6.3 years). Most papers (91.0%) did not report participants' level of digital literacy, and educational background was only mentioned in 57.8% of the studies. Exclusion criteria associated with age, education, health conditions, were identified in the assessment of e-Health interventions, while digital literacy was seldom assessed. It is recommended incorporating the assessment and reporting of digital literacy into participant selection procedures in RCTs to address the digital divide and obtain more accurate information regarding the efficacy of e-Health interventions.

Resumo

A implementação de intervenções e-Health destinadas à adesão à medicação tem tido sucesso limitado. Isto pode ser atribuído à seleção inadequada dos participantes nos estudos de avaliação. O objetivo deste comentário é examinar os critérios de inclusão dos participantes neste tipo de intervenções. Em maio de 2021, identificámos duas revisões sistemáticas recentes avaliando intervenções de e-Health para adesão à medicação, num total de 44 ensaios clínicos randomizados (RCTs). Estas intervenções abordaram a diabetes (n=10), terapia imunossupressora (n=6) e doenças cardiovasculares (n=29). Os participantes em intervenções que utilizaram aplicações digitais tinham uma idade média mais baixa do que os que utilizaram telefones (53,9 ± 7,5 anos vs. 63,4 ± 6,3 anos). A maioria dos artigos (91,0%) não referiu o nível de literacia digital dos participantes e a formação académica apenas foi mencionada em 57,8% dos estudos. Registam-se critérios de exclusão associados à idade, educação, e condições de saúde, enquanto a literacia digital raramente foi avaliada, mas utilizada como critério de exclusão. Recomenda-se a incorporação da avaliação e da comunicação da literacia digital nos procedimentos de seleção dos participantes de intervenções em e-Health, a fim de abordar a 'clivagem' digital e obter informações mais precisas sobre a eficácia dessas intervenções.

Introduction

With the expansion of life expectancy and better health care, an increase in the incidence of chronic diseases and multi-morbidity has been documented worldwide (1). Addressing multi-morbidity requires a multidisciplinary response, often involving lifestyle modifications combined with lifelong medication use and its associated complications (2). Among the major challenges faced by healthcare professionals, managing medication non-adherence stands out, as approximately 50% of patients with chronic diseases do not fully adhere to their therapeutic regimen (3). In Europe, non-adherence contributes to nearly 200,000 premature deaths and costs 125€ billion per year in avoidable hospitalizations, emergency care, and outpatient visits (4). In the United States, it is estimated that medication non-adherence causes approximately 125,000 deaths, accounts for 10% of hospitalizations, and results in healthcare system expenditures ranging from \$100 billion to \$289 billion annually (5). Due to this huge impact, medication adherence has been identified as a key priority in health policies and research agendas (6).

The term 'e-Health' encompasses the broad use of information and communication technology to enhance healthcare at local, regional, and global levels (7). Mobile health (m-Health) and wearable devices (such as smartwatches) are examples of e-Health technologies employed in medication adherence research, offering feasible integration into patients' daily lives (8,9). These e-Health interventions have the potential to empower patients in identifying and managing unintentional non-adherence and facilitate communication with healthcare professionals for shared decision-making (8,10).

However, the current evidence regarding the use of e-Health interventions to tackle medication non-adherence is diverse (11). Recent systematic reviews showed that the available evidence of the impact of e-Health solutions on medication non-adherence remains inconclusive (8,11–14). A number of factors might contribute to this situation, for example, the fact that most e-Health interventions propose one-size-fits-all solutions for distinct nonadherence patterns (erratic; unwitting; intelligent) (3). Another potential contributing factor is the inclusion of specific patient groups in the evaluation of e-Health interventions targeting medication adherence, which may not accurately represent the diverse spectrum of real-world patients. This concern has also been raised in other areas of e-Health research (15,16). Individuals

Introdução

Com a expansão da esperança de vida e melhores cuidados de saúde, a incidência de doenças crônicas e da multimorbilidade tem aumentado em todo o mundo (1). Abordar a multimorbilidade requer uma resposta multidisciplinar, que muitas vezes envolve mudanças no estilo de vida combinadas com o uso de medicação de uso crônico, com as complicações associadas (2). A gestão da não adesão aos medicamentos é um dos maiores desafios enfrentados pelos profissionais de saúde, uma vez que cerca de 50% dos pacientes com doenças crônicas não aderem na totalidade ao seu regime terapêutico (3). Só na Europa, a não adesão à terapêutica medicamentosa contribui para quase 200.000 mortes prematuras e custa 125 mil milhões de euros por ano em hospitalizações evitáveis, cuidados de emergência e cuidados extra em ambulatório (4). Nos EUA, estima-se que esta falta de adesão provoque quase 125.000 mortes, 10% de hospitalizações e 100 a 289 mil milhões de dólares de despesas do sistema de saúde por ano (5). Devido a este enorme impacto, melhorar a adesão aos medicamentos tem sido apontado como uma prioridade fundamental tanto nas políticas de saúde como nas agendas de investigação (6).

e-Health é um termo amplo que se refere à utilização das tecnologias da informação e comunicação para melhorar os cuidados de saúde a nível local, regional e mundial (7). Saúde móvel (m-Health), e utilização de biossensores em dispositivos (ex: smartwatches) são exemplos de tecnologias de e-Health utilizadas na investigação da adesão a medicamentos que têm viabilidade para integrar a vida quotidiana dos pacientes (8,9). As intervenções de e-Health são apelativas, uma vez que poderão capacitar os pacientes na deteção e gestão da não adesão involuntária e para apoio à comunicação com profissionais de saúde e à tomada de decisões em conjunto (8,10).

No entanto, a evidência atual sobre o potencial das intervenções de e-Health para combater a não adesão aos medicamentos é muito diversa (11). Revisões sistemáticas recentes mostraram que a evidência disponível do impacto das soluções de e-Health na não adesão aos medicamentos continua a ser inconclusiva (8,11-14). Vários fatores podem contribuir para esta indefinição, por exemplo, o facto de a maioria das intervenções de e-Health propor soluções únicas para padrões de não adesão completamente distintos (erráticos; involuntários; inteligentes) (3). Outro fator explicativo pode estar ligado à inclusão de grupos específicos de pacientes

with low health literacy are less prone to use e-Health tools and generally present worse health outcomes (17). Skills for using e-Health technologies depend on several factors, and some more vulnerable groups have been identified, such as those with lower literacy and elderly citizens (18).

The recognition that there is much to improve in this field, mainly due to the expected exponential growth of innovative solutions in the coming years, has led a group of researchers and professionals interested in all aspects of medication adherence to form a COST action (European Network to Advance Best practices and technology on medication adherence -ENABLE, COST Action 19132). One of the aims of this action is to improve the knowledge on the application of novel technologies for medication adherence, their clinical applications, and policy measures supporting their implementation across Europe (19). Thus, the main goal of this paper is to contribute to the debate by providing an evidence-based commentary that examines the characteristics of participants enrolled in e-Health interventions focused on medication adherence and discuss the factors that can impact the evaluation of these interventions. By doing so, we aim to highlight how these factors can worsen inequities in e-Health for medication adherence. By doing so, we aim to contribute to the improvement of future research endeavors in this area.

Materials and Methods

To achieve the main aim of this paper, and considering the nature of this commentary, the authors searched for recent systematic reviews of randomized control trials concerning e-Health and medication adherence published in the Journal of Medical Internet Research (JMIR), a leading journal in the field of digital medicine and health. Determining this strategy was the research team's perception of JMIR's importance. In fact, the impact factor of this journal is 7,077 (source: JCR, 2021), being in the first quartile of the "Health Care Sciences and Services" category, and the first that also belongs to the "Medical Informatics" category. In this category, it is the most cited journal.

na avaliação de intervenções de e-Health para melhorar a adesão aos medicamentos, que não são representativos do espectro de pacientes existente no mundo real. Esta preocupação já foi também levantada noutras áreas da investigação em e-Health (15,16). Os indivíduos com baixa literacia em saúde são menos propensos a utilizar ferramentas de e-Health e geralmente apresentam piores resultados de saúde (17). As competências para a utilização de tecnologias de e-Health dependem de vários fatores, tendo sido identificados alguns grupos mais vulneráveis, tais como aqueles com menor literacia e os cidadãos idosos (18).

O reconhecimento de que há muito a melhorar neste campo, que deverá sofrer um crescimento exponencial de soluções inovadoras nos próximos anos, levou um grupo de investigadores e profissionais interessados em todos os aspetos da adesão aos medicamentos a formar uma acção COST ('European Network to Advance Best practices and technology on medication adherence' -ENABLE, COST Action 19132). Entre os objetivos desta ação está a melhoria do conhecimento sobre a aplicação de novas tecnologias dirigidas à adesão aos medicamentos, as suas aplicações clínicas e as medidas políticas que apoiam a sua implementação em toda a Europa (19). Assim, o principal objetivo deste artigo é contribuir para o debate, fornecendo um comentário baseado na evidência que examina as características dos participantes inscritos em intervenções e-health para adesão à medicação, e discutir os factores que podem ter impacto na avaliação destas intervenções. Ao fazê-lo, pretendemos salientar como estes factores podem agravar as desigualdades em e-Health para a adesão à medicação, contribuindo para a melhoria da investigação nesta área.

Materiais e métodos

Para atingir o objectivo principal do presente documento, e tendo em conta a natureza deste comentário, os autores procuraram revisões sistemáticas recentes de ensaios clínicos controlados e aleatórios, relativos a intervenções de e-Health para adesão a medicamentos, publicados no 'Journal of Medical Internet Research (JMIR)', uma revista líder no domínio da medicina digital e da saúde. Determinante para esta estratégia foi a percepção da equipa de investigação sobre a importância da JMIR. De facto, o factor de impacto desta revista é de 7,077 (fonte: JCR, 2021), estando no primeiro quartil da categoria

Search strategy

The search was performed in May 2021, and systematic literature reviews were selected if: published after 2020; included only randomized controlled trials; and described e-Health interventions in accordance with the e-Health definition of Eysenbach, that is "health services and information delivered or enhanced through the Internet and related technologies" (7). Systematic reviews were excluded if they reported papers that were population-specific.

Data analysis

After selecting the relevant systematic literature reviews, the individual studies supporting those reviews were collected. To ensure a comprehensive extraction of data from each article, we utilized a purpose-built form. This form included the main author's last name and year of publication, country, health condition, interventions, eligibility criteria, sample size, and participants characteristics (age, gender, education, digital literacy, occupation, income, civil status, race). A team of seven reviewers (JG, TM, PM, JCS, MTH, FR, CJ) was responsible for extracting data from the selected articles, while two reviewers (JG and CJ) harmonized the extracted data to ensure consistency. Any discrepancies or disagreements among the reviewers regarding the collected data were discussed and resolved in monthly team meetings involving all authors.

Results

Collected papers

Two systematic reviews fulfilled the eligibility criteria: one with 21 papers and the other with 24 (13,14). These two reviews collectively analyzed a total of 45 papers, corresponding to 44 unique studies (20–63). All studies were randomized controlled trials and published between 2003 and 2020 ([Supplementary material - Table S1](#)). The majority of the studies (n=21) were conducted in the United States, followed by Western European countries (n=14). These studies addressed mostly e-Health interventions for patients with hypertension (n=12), diabetes (n=10) and with other cardiac conditions (n=8).

"Health Care Sciences and Services", e a primeira que também pertence à categoria "Medical Informatics". Nesta categoria, é a revista mais citada.

Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada em Maio de 2021, e foram seleccionadas revisões sistemáticas de literatura que cumprissem os seguintes critérios: publicadas após 2020; incluíssem apenas ensaios clínicos controlados aleatorizados; e descrevessem intervenções de e-Health de acordo com a definição de e-Health de Eysenbach, ou seja, "serviços de saúde e informação fornecida ou melhorada através da Internet e tecnologias relacionadas" (7). Foram excluídas as revisões sistemáticas que apresentavam artigos específicos para uma determinada população.

Análise de dados

Após a selecção das revisões sistemáticas relevantes, foram recolhidos os estudos individuais que constavam dessas revisões. Para extrair os dados de cada artigo foi utilizado um formulário padronizado que incluía o apelido do autor principal e ano de publicação, país, estado de saúde, intervenções, critérios de elegibilidade, tamanho da amostra e características dos participantes (idade, sexo, educação, literacia digital, ocupação, rendimento, estado civil, raça). Uma equipa de sete revisores (JG, TM, PM, JCS, MTH, FR, CJ) foi responsável pela extração de dados dos artigos seleccionados, enquanto dois revisores (JG e CJ) harmonizaram os dados extraídos para garantir a sua consistência. Quaisquer discrepâncias entre os revisores relativamente aos dados recolhidos foram discutidas e resolvidas em reuniões de equipa mensais envolvendo todos os autores.

Resultados

Artigos recolhidos

Duas revisões sistemáticas preenchem os critérios de elegibilidade: uma com 21 artigos e outra com 24 artigos (13,14). Estas duas revisões analisaram um total de 45 artigos, reportando 44 estudos diferentes (20-63). Todos os estudos foram ensaios clínicos controlados aleatorizados e publicados entre 2003 e 2020 ([Material suplementar - Tabela S1](#)). Houve uma grande representação de estudos realizados nos EUA (n=21) e em países da Europa Ocidental (n=14). Estes estudos abordaram principalmente intervenções de e-Health para doentes com hipertensão (n=12), diabetes (n=10) e com outras condições cardíacas (n=8).

Participants' characteristics – inclusion and exclusion criteria

Original studies used sociodemographic-, clinical-, and literacy-related eligibility criteria to select participants. In total, studies included 47,501 participants (samples between 37 and 21,752), with a mean age of 60 ± 10 years. Inclusion of both men and women ($n=42$) with 18 years old or over ($n=25$) were the most common criteria. The distribution of male and female participants was relatively balanced, with females accounting for 47% and males for 53% of the total. Nine studies used other minimum age cut-offs (i.e., 7, 21, 40, 50, 60, and 65 years of age) and three studies even defined maximum cut-offs (i.e., ≥ 75 , and ≥ 80 years of age). Apart from age, having specific medical conditions ($n=38$) or a specific medicine/groups of medicines prescribed ($n=28$) were the most frequent inclusion criteria. Other inclusion criteria were sub-optimum medication adherence ($n=6$), being followed up in a certain healthcare setting ($n=8$), and being able to self-manage medication at home ($n=6$).

With regard to literacy, criteria such as fluency in a specific language ($n=12$) and proficiency in using or accessing a smartphone ($n=13$), internet ($n=8$) or text messages ($n=7$) were used. Only 18 studies reported the educational levels of participants, and although various classifications were employed, the majority of participants had attained at least a higher education or completed more than 12 years of schooling. Fourteen studies provided information on ethnicity, including 12 from the USA, one from South America, and one from Germany. Across these studies, white participants were generally overrepresented, comprising 31% to 95% of the enrolled individuals. Marital status was reported in only six studies, with married participants constituting approximately half of the recruited individuals (ranging from 59% to 66%), except for one study, which reported a lower frequency (35%).

Exclusion criteria were mostly related to perceived difficulties with the technologies, either from cognitive and mental impairment (e.g., dementia; depression) ($n=10$); physical inability or other biological impairment (e.g., visual impairment) ($n=6$); specific medical treatments ($n=6$); living in an institution ($n=6$); participation in other studies ($n=3$) and low literacy (e.g., language and digital barriers, no other contact available) ($n=3$).

Características dos participantes - critérios de inclusão e exclusão

Os estudos originais utilizaram critérios de elegibilidade sociodemográficos, clínicos e de alfabetização para seleccionar os participantes. No total, os estudos incluíram 47.501 participantes (amostras entre 37 e 21.752), com uma idade média de 60 ± 10 anos. A inclusão tanto de homens como de mulheres ($n=42$) com 18 anos ou mais ($n=25$) encontrava-se entre os critérios mais comuns. No entanto, 9 estudos utilizaram outros cortes de idade mínima (por exemplo: 7, 21, 40, 50, 60, e 65 anos de idade) e 3 estudos definiram mesmo cortes máximos (por exemplo: ≥ 75 , e ≥ 80 anos de idade). Para além da idade, ter condições médicas específicas ($n=38$) ou um medicamento/grupo específico de medicamentos prescritos ($n=28$) foram os critérios de inclusão mais frequentes. Outros critérios de inclusão foram adesão a medicamentos subóptima ($n=6$), o acompanhamento num determinado contexto de cuidados de saúde ($n=8$), e a capacidade de autogestão de medicamentos em casa ($n=6$).

Quanto à literacia, foram utilizados critérios como a fluência numa língua específica ($n=12$) e a capacidade de aceder ou utilizar um smartphone ($n=13$), Internet ($n=8$) ou mensagens de texto ($n=7$). Apenas 18 estudos relataram o nível educacional dos participantes. Embora fossem utilizadas classificações diferentes, na maioria dos estudos os participantes tinham frequentemente pelo menos o ensino superior ou mais de 12 anos de escolaridade. Catorze estudos forneceram informações sobre a etnia, incluindo 12 nos EUA, um na América do Sul e um na Alemanha. Nestes estudos, os participantes brancos estavam geralmente sobre-representados, constituindo 31% a 95% dos indivíduos inscritos. O estado civil foi relatado em apenas seis estudos, sendo que os participantes casados constituíam aproximadamente metade dos indivíduos recrutados (variando de 59% a 66%), exceto num estudo que relatou uma frequência inferior (35%).

Os critérios de exclusão identificados foram principalmente relacionados com as dificuldades sentidas com as tecnologias, quer por deficiência cognitiva e mental (por exemplo: demência; depressão) ($n=10$); incapacidade física ou outra deficiência biológica (por exemplo: deficiência visual) ($n=6$); tratamentos médicos específicos ($n=6$); viver numa instituição ($n=6$); participação noutros estudos ($n=3$) e baixa literacia (por exemplo: barreiras linguísticas e digitais; sem contacto disponível) ($n=3$).

e-Health interventions

Regarding the types of e-Health interventions, a total of 21 studies employed telephone-based interventions to enhance medication adherence. These interventions consisted of stand-alone telephone calls (n=11), text messages (n=3), or a combination of telephone communication with pillboxes, reminders, interactive voice recognition, or tele-monitoring systems (n=7). Additionally, interventions utilizing stand-alone pill bottles/dispensers (n=5) and digital apps (n=8) were also common. Other interventions included the use of web-based tools (n=3), educational videos/books (n=2), video calls or webinars (n=2), and electronic reminders (n=1). It is worth noting that participants enrolled in studies using digital apps (including web-based tools, webinars, educational videos, or workbooks) or telemonitoring systems tended to be younger compared to those involved in studies utilizing "legacy" technologies such as the telephone (Figure 1). Notably, the majority of studies (91.0%) did not provide a characterization of participants' digital literacy.

Intervenções de e-Health

Relativamente aos tipos de intervenções de e-Health, um total de 21 estudos utilizou intervenções baseadas no telefone para melhorar a adesão à medicação. Estas intervenções consistiram em chamadas telefónicas (n=11), mensagens de texto (n=3) ou uma combinação de comunicação telefónica com caixas de comprimidos, lembretes, reconhecimento de voz interativo ou sistemas de telemonitorização (n=7). Além disso, as intervenções que utilizam frascos/dispensadores de comprimidos autónomos (n=5) e aplicações digitais (n=8) também foram comuns. Outras intervenções incluíram a utilização de ferramentas baseadas na Web (n=3), vídeos/livros educativos (n=2), videochamadas ou *webinars* (n=2) e lembretes electrónicos (n=1). É de salientar que os participantes inscritos em estudos que utilizaram aplicações digitais (incluindo ferramentas baseadas na Web, *webinars*, vídeos educativos ou livros de exercícios) ou sistemas de telemonitorização eram tendencialmente mais jovens em comparação com os participantes envolvidos em estudos que utilizaram tecnologias "antigas", como o telefone (Figura 1). De notar que a maioria dos estudos (91,0%) não forneceu uma caracterização da literacia digital dos participantes.

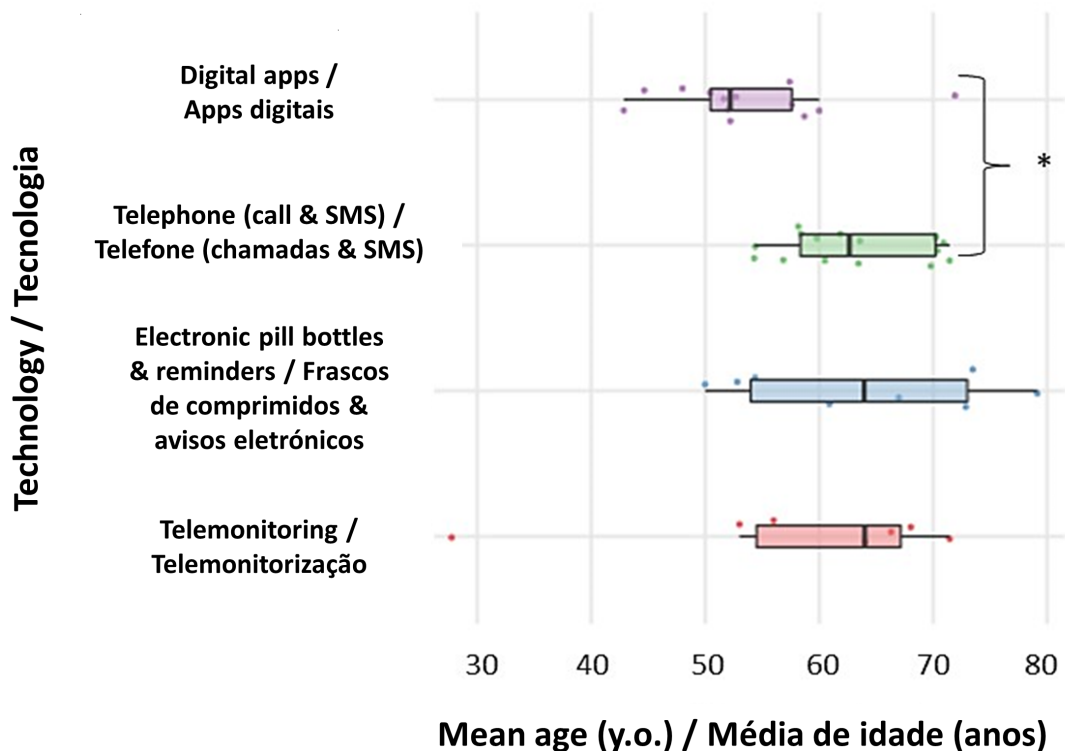


Figure 1 - Participants' mean age according to the type of intervention (* - ANOVA with the Tukey post hoc test; p-value=0.041).

Figura 1 - Idade média dos participantes de acordo com o tipo de intervenção (* - ANOVA com o teste post-hoc de Tukey; p=0,041)

Discussion

To our knowledge, this is the first study attempting to explore the selection criteria in the assessment of e-Health interventions directly concerning medication adherence.

Older and less educated patients may have been underrepresented in some of the analyzed studies, particularly in those with digital apps. The higher average age of participants in studies utilizing "legacy" technologies like the telephone highlights the continued reliance on 19th-century technology in the digital era to support e-Health services. It is widely recognized that age and education are factors associated with e-Health utilization (64,65). However, if these technologies are intended to contribute to improving medication adherence, they must be accessible across diverse age groups and literacy levels. Our analysis reveals a consistent exclusion of older adults, individuals with low literacy, and those with mental health issues from the evaluation of these technologies. This serves as evidence that the digital divide, in terms of age, literacy, and mental health, continues to persist (15,66).

The issue of the digital divide becomes even more significant when considering medication adherence, as older adults often have more complex medication regimens, which can affect their ability to utilize e-Health solutions effectively (67). Consequently, a more customized approach is necessary (68). It is therefore crucial to assess how these solutions perform specifically in this population, a task that has yet to be comprehensively addressed. This challenge is closely tied to the development of technological solutions. Typically, developers design applications in controlled laboratory environments and then anticipate their successful implementation in real-world scenarios. However, evaluating the efficacy of these innovations requires selecting patients who possess the necessary skills to utilize them. Many times, this is not possible since the patients to whom these innovations were addressed do not have the necessary skills. Older patients are seldom involved in the development of technological or digital solutions due to their complexity, hindering their application in real life (69). To overcome this barrier, resorting to participatory design methodologies and implementation research frameworks may be possible solutions to better tailor future digital solutions in the context of healthcare (70,71).

Discussão

Com base no que sabemos até o momento, este é o primeiro estudo que tenta explorar os critérios de seleção na avaliação de intervenções de e-Health sobre a adesão à medicação.

Os doentes mais velhos e menos instruídos podem ter estado sub-representados em alguns dos estudos analisados, particularmente naqueles com aplicações digitais. A idade média mais elevada dos participantes em estudos que utilizaram tecnologias "antigas", como o telefone, realça a dependência de uma tecnologia do século XIX na era digital para apoiar intervenções e-Health. É amplamente reconhecido que a idade e a educação são factores associados à utilização de e-Health (64,65). No entanto, se se pretende que estas tecnologias contribuam para melhorar a adesão à medicação, têm de ser acessíveis a diversos grupos etários e níveis de literacia. A nossa análise revela uma exclusão sistemática de adultos mais velhos, indivíduos com baixa literacia e pessoas com problemas de saúde mental da avaliação destas tecnologias. Isto é uma evidência de que a 'clivagem' digital, em termos de idade, literacia e saúde mental, continua a persistir (15,66).

A questão da 'clivagem' digital torna-se ainda mais significativa quando se considera a adesão à medicação, uma vez que os adultos mais velhos têm frequentemente regimes de medicação mais complexos, o que pode afetar a sua capacidade de utilizar eficazmente soluções de e-Health (67). Consequentemente, é necessária uma abordagem mais personalizada (68). É crucial avaliar o desempenho destas soluções especificamente nesta população, uma tarefa que ainda tem de ser abordada de forma generalizada. Este desafio está intimamente ligado ao desenvolvimento de soluções tecnológicas. Normalmente, os criadores concebem aplicações em ambientes laboratoriais controlados e depois antecipam a sua implementação bem-sucedida em cenários do mundo real. No entanto, a avaliação da eficácia destas inovações exige a seleção de doentes que possuam as competências necessárias para as utilizar. Muitas vezes isto não é possível, uma vez que os pacientes a quem estas inovações foram dirigidas não possuem as competências necessárias. Os pacientes mais velhos raramente estão envolvidos no desenvolvimento de soluções tecnológicas ou digitais, devido à sua complexidade, dificultando a sua aplicação na vida real (69). Para ultrapassar esta

None of the studies examined in our analysis employed a standardized approach to assessing participants' confidence in using the technology, either for screening purposes or to characterize them. In our analysis, we found that the few studies that included digital literacy as eligibility criteria used broad definitions, such as access/use of a technology, but did not attempt to characterize participants' capability of interacting with the proposed technology. Future research should use validated questionnaires to assess digital literacy, such as the e-Health Literacy Scale, the Media and Technology Usage and Attitudes Scale (72), among others. This could facilitate comparison among studies and better clarify how the inequities rising from the digital divide were approached. To effectively bridge this digital divide and minimize its impact on health equity, e-Health researchers must prioritize the integration of solutions aimed at enhancing digital literacy within their final interventions (73).

Ethnicity can be a determinant for eHealth access due to a combination of social, cultural, and structural factors, such as lower income levels, language barriers, or lack of diversity and cultural representation in the development of eHealth platforms, which can exacerbate disparities in health outcomes (74). In the studies analyzed, only those performed in the USA systematically collected data on the ethnicities of the participants. It is clear that most participants in all studies are white or of Caucasian ethnicity. None of the studies presented results on the effect of ethnicity on the results of the interventions. Moreover, up to 80% of the studies (35 out of 44) were performed in high-income countries (USA and Western European countries). This highlights the scarcity of research in low and middle-income countries, where the use of e-Health technologies, with the recognized potential to overcome the difficulties of dispersed geographic locations and rurality (66,75), may be more compromised (64,65). To some extent, this unmet need may delay the implementation of effective interventions for medication adherence.

barreira, a utilização de investigação participativa e metodologias de desenho centradas no utilizador pode ser uma solução para os promotores que visem conceber e implementar soluções digitais no contexto dos cuidados de saúde (70,71).

Nenhum dos estudos analisados avaliou a confiança na utilização da tecnologia de uma forma padronizada, nem para selecionar ou caracterizar os participantes. Na nossa análise, verificámos que os poucos estudos que incluíam a literacia digital como critério de elegibilidade, utilizavam definições amplas, tais como acesso/utilização de uma tecnologia, mas não tentavam caracterizar a capacidade de interação dos participantes com a tecnologia proposta. No futuro, sugere-se a utilização de questionários validados para avaliar a literacia digital, tais como a Escala de Literacia sobre e-Health, a Escala de Atitude para a Utilização dos Media e Tecnologias (72), entre outras. Isto poderia facilitar a comparação entre estudos e esclarecer melhor como foram abordadas as iniquidades devidas à 'clivagem digital'. Se os investigadores em e-Health quiserem resolver a existência desta 'clivagem digital' e minimizar o impacto que esta tem na equidade na saúde, é importante incorporar soluções para melhorar a literacia digital nas intervenções finais (73).

A etnia pode ser um fator determinante para o acesso à e-Health devido a uma combinação de factores sociais, culturais e estruturais, como níveis de rendimento mais baixos, barreiras linguísticas ou falta de diversidade e de representação cultural no desenvolvimento de plataformas e-Health, o que pode exacerbar as desigualdades nos resultados em saúde (74). Nos estudos analisados, apenas os realizados nos EUA recolheram sistematicamente dados sobre a etnia dos participantes. É evidente que a maioria dos participantes em todos os estudos são brancos ou de etnia caucasiana. Nenhum dos estudos apresentou resultados sobre o efeito da etnia nos resultados das intervenções. Além disso, até 80% dos estudos (35 dos 44) foram realizados em países de elevado rendimento (EUA e países da Europa Ocidental). Isto realça a escassez de investigação em países de baixo e médio rendimento, onde a utilização de tecnologias de e-Health, com o reconhecido potencial para ultrapassar as dificuldades de localizações geográficas dispersas e da ruralidade (66,75), pode estar mais comprometida (64,65). Esta necessidade não satisfeita pode, em certa medida, atrasar a implementação de intervenções eficazes sobre a adesão aos medicamentos.

Most evidence on the use of information technologies available is still sustained in observational studies or inadequately dimensioned experimental studies. This limitation significantly hampers the widespread implementation of e-Health applications within various health systems, as policymakers often require high-quality evidence to make informed decisions regarding the adoption of innovative solutions. Despite the mounting evidence highlighting the existence of the digital divide, it is evident that a concerted effort is necessary to expand our understanding of how interventions can be adapted to culturally diverse and economically disadvantaged settings. To achieve this, a shift towards an implementation research framework, as opposed to the traditional pure experimental approach, is called for. This approach will facilitate the exploration of contextual factors and enable the development of strategies that address the unique challenges posed by different populations and settings, thereby promoting more effective and equitable implementation of e-Health interventions (76). Another strategy that could provide more useful insights would be to perform realist reviews and synthesis of the literature, aiming to develop theories that can elucidate on when, why and how a certain program works (77).

Conducting a commentary based on individual studies extracted from only two recent systematic reviews on the topic may be seen as a significant limitation of the methodology we have used to sustain this work. Likewise, limiting our search to a single scientific journal (JMIR) can be seen as a limitation, but as previously mentioned, this is a leading journal in the field of digital medicine and it is not specific to any health condition, constituting an obvious choice for the authors. Nevertheless, we need to stress that our aim was to gather examples of the research produced on the topic and raise awareness about the inequities being introduced by the experimental assessment of e-Health interventions for medication adherence, in an attempt to contribute for improving future research efforts.

A maioria da evidência sobre o uso das tecnologias de informação disponíveis ainda se sustenta em estudos observacionais ou em estudos experimentais de dimensão inadequada. Isto tem impacto na implementação de aplicações de e-Health nos diferentes sistemas de saúde, uma vez que a maioria das decisões políticas necessita de evidência de nível elevado para decidir sobre a implementação de qualquer inovação. Apesar de todos os avisos da evidência de uma 'clivagem digital', é evidente que deve ser feito um esforço para construir conhecimento sobre a adaptação das intervenções a contextos culturais diversos e muitas vezes desfavorecidos do ponto de vista económico. Para tal, recomenda-se uma mudança para um quadro de investigação de implementação, por oposição à tradicional abordagem puramente experimental. Esta abordagem facilitará a exploração dos factores contextuais e permitirá o desenvolvimento de estratégias que respondam aos desafios únicos colocados pelas diferentes populações e contextos, promovendo assim uma implementação mais eficaz e equitativa das intervenções em e-Health (76). Uma outra estratégia que poderia fornecer conhecimentos mais úteis seria realizar revisões realistas e sínteses da literatura, visando desenvolver teorias que possam elucidar sobre quando, porquê e como funciona um determinado programa (77).

Realização de um comentário baseado em estudos individuais extraídos de apenas 2 revisões sistemáticas recentes sobre o tema pode ser visto como uma limitação importante da metodologia que utilizámos para sustentar este trabalho. De igual forma, limitar a nossa pesquisa a uma única revista científica (JMIR) pode ser considerada uma limitação mas como já foi salientado, esta é a revista líder no campo da medicina digital e não é específica de qualquer condição de saúde, constituindo uma escolha óbvia para os autores. No entanto, é necessário sublinhar que o nosso objectivo foi reunir exemplos da investigação produzida sobre o tema e sensibilizar para as iniquidades no acesso à e-Health introduzidas pela avaliação experimental das intervenções de e-Health para a adesão à medicação, numa tentativa de contribuir para melhorar futuros esforços de investigação.

Conclusions

Inequities due to age, education, ethnicity, and digital literacy have been present in e-Health interventions. This digital divide still persists and little efforts have been made in recent years to tackle it. This hinders the assessment of the true impact of e-Health interventions concerning medication adherence in patients with multimorbidities and polymedication. It is, therefore, critical to foster equity in future research in this field, ensuring that technologies to improve adherence are evaluated inclusively by real-world patients, families, and caregivers.

Authors' Contributions Statement

JG and CJ conceived, coordinated the study and wrote the first draft of the manuscript. JG, TM, PM, FR, JCS, MTH, and CJ extracted the information from the original reviews, and contributed to the writing of all subsequent drafts of the manuscript. IT, IA and TA have contributed to the last draft of the manuscript. JG edited the final version. All authors read and provided significant inputs into the drafts of the manuscript, agreed to be accountable for all aspects of the work and approved the final draft of the manuscript for publication.

Funding

This research is based upon work from COST Action CA19132 "ENABLE," funded by COST (European Cooperation in Science and Technology). The funder had no role in the study design, data collection, analysis and interpretation, or preparation of the manuscript. João Gregório is funded by Foundation for Science and Technology (FCT) Scientific Employment Stimulus contract with the reference number CEEC/CBIOS/EPH/2018.

Conflict of Interests

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

Conclusão

Iniquidades devido à idade, educação, etnia e literacia digital têm estado presentes nas intervenções de e-Health. Esta 'clivagem digital' ainda persiste e poucos esforços têm sido feitos nos últimos anos para a combater. Isto dificulta a avaliação do verdadeiro impacto das intervenções de e-Health para a adesão à medicação de pacientes com multimorbilidade e polimedicação. É, portanto, fundamental promover a equidade na investigação futura neste campo, assegurando que as tecnologias para melhorar a adesão sejam avaliadas de forma inclusiva com pacientes, seus familiares e cuidadores em contexto de mundo real.

Declaração sobre as contribuições do autor

JG e CJ conceberam, coordenaram o estudo e escreveram o primeiro rascunho do manuscrito. JG, TM, PM, FR, JCS, MTH, e CJ extraíram a informação das revisões originais, e contribuíram para a redação de todos os rascunhos subsequentes do manuscrito. IT, IA e TA contribuíram para o último rascunho do manuscrito. JG editou a versão final. Todos os autores leram e deram contributos significativos para as diferentes versões do manuscrito, concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho e aprovaram a versão final do manuscrito para publicação.

Financiamento

Esta investigação baseia-se no trabalho da ação COST CA19132 "ENABLE", financiada pela COST (Cooperação Europeia em Ciência e Tecnologia). O financiador não teve qualquer papel na conceção do estudo, recolha de dados, análise e interpretação, ou preparação do manuscrito. João Gregório é financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) Contrato de Estímulo ao Emprego Científico com o número de referência CEEC/CBIOS/EPH/2018.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não há relações financeiras e/ou pessoais que possam representar um potencial conflito de interesses.

References / Referências

1. Nguyen, H., Manolova, G., Daskalopoulou, C., Vitoratou, S., Prince, M., & Prina, A. M. (2019). Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Comorbidity*, 9, 2235042X1987093. <https://doi.org/10.1177/2235042X19870934>
2. Sánchez-Fidalgo, S., Guzmán-Ramos, M. I., Galván-Banqueri, M., Bernabeu-Wittel, M., & Santos-Ramos, B. (2017). Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 39(2), 343–353. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0439-1>
3. World Health Organization. (2003). *Adherence to long-term therapies: Evidence for action / edited by Eduardo Sabaté*
4. Khan, R., & Socha-Dietrich, K. (2018). *Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency: Adherence to medicines for diabetes, hypertension, and hyperlipidaemia | OECD Health Working Papers | OECD iLibrary*. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/investing-in-medication-adherence-improves-health-outcomes-and-health-system-efficiency_8178962c-en
5. Viswanathan, M., Golin, C. E., Jones, C. D., Ashok, M., Blalock, S. J., Wines, R. C. M., Coker-Schwimmer, E. J. L., Rosen, D. L., Sista, P., & Lohr, K. N. (2012). Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 157(11), 785. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538>
6. van Boven, J. F. M., Lavorini, F., Dekhuijzen, P. N. R., Blasi, F., Price, D. B., & Viegi, G. (2017). Urging Europe to put non-adherence to inhaled respiratory medication higher on the policy agenda: A report from the First European Congress on Adherence to Therapy. *European Respiratory Journal*, 49(5), 1700076. <https://doi.org/10.1183/13993003.00076-2017>
7. Eysenbach, G. (2001). What is e-Health? *Journal of Medical Internet Research*, 3(2), e20. <https://doi.org/10.2196/jmir.3.2.e20>
8. Tabi, K., Randhawa, A. S., Choi, F., Mithani, Z., Albers, F., Schnieder, M., Nikoo, M., Vigo, D., Jang, K., Demlova, R., & Krausz, M. (2019). Mobile Apps for Medication Management: Review and Analysis. *JMIR mHealth and uHealth*, 7(9), e13608. <https://doi.org/10.2196/13608>
9. Brickwood, K.-J., Watson, G., O'Brien, J., & Williams, A. D. (2019). Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR mHealth and uHealth*, 7(4), e11819. <https://doi.org/10.2196/11819>
10. Faiola, A., Papautsky, E. L., & Isola, M. (2019). Empowering the Aging with Mobile Health: A mHealth Framework for Supporting Sustainable Healthy Lifestyle Behavior. *Current Problems in Cardiology*, 44(8), 232–266. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.06.003>
11. Hamine, S., Gerth-Guyette, E., Faulx, D., Green, B. B., & Ginsburg, A. S. (2015). Impact of mHealth Chronic Disease Management on Treatment Adherence and Patient Outcomes: A Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*, 17(2), e52. <https://doi.org/10.2196/jmir.3951>
12. Stevenson, J. K., Campbell, S. C., Webster, A. C., Chow, C. K., Tong, A., Craig, J. C., Campbell, K. L., & Lee, V. W. (2019). E-Health interventions for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012379.pub2>
13. Pouls, B. P. H., Vriesekolk, J. E., Bekker, C. L., Linn, A. J., van Onzenoort, H. A. W., Vervloet, M., van Dulmen, S., & van den Bemt, B. J. F. (2021). Effect of Interactive e-Health Interventions on Improving Medication Adherence in Adults With Long-Term Medication: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*, 23(1), e18901. <https://doi.org/10.2196/18901>
14. Wong, Z. S., Siy, B., Da Silva Lopes, K., & Georgiou, A. (2020). Improving Patients' Medication Adherence and Outcomes in Nonhospital Settings Through e-Health: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Medical Internet Research*, 22(8), e17015. <https://doi.org/10.2196/17015>
15. Latulippe, K., Hamel, C., & Giroux, D. (2017). Social Health Inequalities and e-Health: A Literature Review With Qualitative Synthesis of Theoretical and Empirical Studies. *Journal of Medical Internet Research*, 19(4), e136. <https://doi.org/10.2196/jmir.6731>
16. Hansen, A. H., Bradway, M., Broz, J., Claudi, T., Henriksen, Ø., Wangberg, S. C., & Årsand, E. (2019). Inequalities in the Use of e-Health Between Socioeconomic Groups Among Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes: Cross-Sectional Study. *Journal of Medical Internet Research*, 21(5), e13615. <https://doi.org/10.2196/13615>
17. Herndon, J. B., Chaney, M., & Carden, D. (2011). Health Literacy and Emergency Department Outcomes: A Systematic Review. *Annals of Emergency Medicine*, 57(4), 334–345. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.08.035>
18. Bommakanti, K. K., Smith, L. L., Liu, L., Do, D., Cuevas-Mota, J., Collins, K., Munoz, F., Rodwell, T. C., & Garfein, R. S. (2020). Requiring smartphone ownership for mHealth interventions: Who could be left out? *BMC Public Health*, 20(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7892-9>
19. van Boven, J. F., Tsiglianni, I., Potočnjak, I., Mihajlović, J., Dima, A. L., Nabergoj Makovec, U., Ágh, T., Kardas, P., Ghiciuc, C. M., Petrova, G., Bitterman, N., Kamberi, F., Culig, J., & Wettermark, B. (2021). European Network to Advance Best Practices and Technology on Medication Adherence: Mission Statement. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.748702>
20. Côté, J., Fortin, M.-C., Auger, P., Rouleau, G., Dubois, S., Boudreau, N., Vaillant, I., & Gélinas-Lemay, É. (2018). Web-Based Tailored Intervention to Support Optimal Medication Adherence Among Kidney Transplant Recipients: Pilot Parallel-Group Randomized Controlled Trial. *JMIR Formative Research*, 2(2), e14. <https://doi.org/10.2196/formative.9707>
21. DeVito Dabbs, A., Song, M. K., Myers, B. A., Li, R., Hawkins, R. P., Pilewski, J. M., Bermudez, C. A., Aubrecht, J., Beghey, A., Connolly, M., Alrawashdeh, M., & Dew, M. A. (2016). A Randomized Controlled Trial of a Mobile Health Intervention to Promote Self-Management After Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 16(7), 2172–2180. <https://doi.org/10.1111/ajt.13701>
22. Hosseinasab, M., Jahangard-Rafsanjani, Z., Mohagheghi, A., Sarayani, A., Rashidian, A., Javadi, M., Ahmadvand, A., Hadjibabaie, M., & Gholami, K. (2014). Self-Monitoring of Blood Pressure for Improving Adherence to Antihypertensive Medicines and Blood Pressure Control: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Hypertension*, 27(11), 1339–1345. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu062>
23. Hashimoto, S., Brinke, A. T., Roldaan, A. C., van Veen, I. H., Moller, G. M., Sont, J. K., Weersink, E. J. M., van der Zee, J. S., Braunstahl, G.-J., Zwinderman, A. H., Sterk, P. J., & Bel, E. H. (2011). Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: A pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*, 66(6), 514–520. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.153411>
24. Düsing, R., Handrock, R., Klebs, S., Tousset, E., & Vrijens, B. (2009). Impact of supportive measures on drug adherence in patients with essential hypertension treated with valsartan: The randomized, open-label, parallel group study VALIDATE. *Journal of Hypertension*, 27(4), 894–901. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328323f9be>
25. Henriksson, J., Tydén, G., Höijer, J., & Wadström, J. (2016). A Prospective Randomized Trial on the Effect of Using an Electronic Monitoring Drug Dispensing Device to Improve Adherence and Compliance. *Transplantation*, 100(1), 203–209. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000971>
26. Jeong, J. Y., Jeon, J.-H., Bae, K.-H., Choi, Y.-K., Park, K.-G., Kim, J.-G., Won, K. C., Cha, B. S., Ahn, C. W., Kim, D. W., Lee, C. H., & Lee, I.-K. (2018). Smart Care Based on Telemonitoring and Telemedicine for Type 2 Diabetes Care: Multi-Center Randomized Controlled Trial. *Telemedicine and e-Health*, 24(8), 604–613. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0203>
27. Bobrow, K., Farmer, A. J., Springer, D., Shanyinde, M., Yu, L.-M., Brennan, T., Rayner, B., Namane, M., Steyn, K., Tarassenko, L., & Levitt, N. (2016). Mobile Phone Text Messages to Support Treatment Adherence in Adults With High Blood Pressure (SMS-Text Adherence Support [StAR]). *Circulation*, 133(6), 592–600. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017530>

28. Abughosh, S., Wang, X., Serna, O., Esse, T., Mann, A., Masilamani, S., Holstad, M. M., Essien, E. J., & Fleming, M. (2017). A Motivational Interviewing Intervention by Pharmacy Students to Improve Medication Adherence. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(5), 549–560. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.5.549>
29. Boyne, J. J., Vrijhoef, H. J. M., Spreeuwenberg, M., De Weerd, G., Kragten, J., & Gorgels, A. P. M. (2014). Effects of tailored telemonitoring on heart failure patients' knowledge, self-care, self-efficacy and adherence: A randomized controlled trial. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 13(3), 243–252. <https://doi.org/10.1177/1474515113487464>
30. Choudhry, N. K., Isaac, T., Lauffenburger, J. C., Gopalakrishnan, C., Lee, M., Vachon, A., Iliadis, T. L., Hollands, W., Elman, S., Kraft, J. M., Naseem, S., Doheny, S., Lee, J., Barberio, J., Patel, L., Khan, N. F., Gagne, J. J., Jackevicius, C. A., Fischer, M. A., ... Sequist, T. D. (2018). Effect of a Remotely Delivered Tailored Multicomponent Approach to Enhance Medication Taking for Patients With Hyperlipidemia, Hypertension, and Diabetes. *JAMA Internal Medicine*, 178(9), 1182. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3189>
31. Marek, K. D., Stetzer, F., Ryan, P. A., Bub, L. D., Adams, S. J., Schlidt, A., Lancaster, R., & O'Brien, A.-M. (2013). Nurse Care Coordination and Technology Effects on Health Status of Frail Older Adults via Enhanced Self-Management of Medication. *Nursing Research*, 62(4), 269–278. <https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e318298aa55>
32. Claborn, K. R., Leffingwell, T. R., Miller, M. B., Meier, E., & Stephens, J. R. (2014). Pilot study examining the efficacy of an electronic intervention to promote HIV medication adherence. *AIDS Care*, 26(3), 404–409. <https://doi.org/10.1080/09540121.2013.824534>
33. Cizmic, A. D., Heilmann, R. M. F., Milchak, J. L., Riggs, C. S., & Billups, S. J. (2015). Impact of interactive voice response technology on primary adherence to bisphosphonate therapy: A randomized controlled trial. *Osteoporosis International*, 26(8), 2131–2136. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3116-z>
34. Márquez Contreras, E., Márquez Rivero, S., Rodríguez García, E., López-García-Ramos, L., Carlos Pastoriza Vilas, J., Baldonado Suárez, A., Gracia Díez, C., Gil Guillén, V., & Martell Claros, N. (2019). Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: A cluster-randomized trial. *Current Medical Research and Opinion*, 35(1), 167–173. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1549026>
35. Mira, J. J., Navarro, I., Botella, F., Borrás, F., Nuño-Solinís, R., Orozco, D., Iglesias-Alonso, F., Pérez-Pérez, P., Lorenzo, S., & Toro, N. (2014). A Spanish Pillbox App for Elderly Patients Taking Multiple Medications: Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 16(4), e99. <https://doi.org/10.2196/jmir.3269>
36. Montalescot, G., Brotons, C., Cosyns, B., Crijns, H. J., D'Angelo, A., Drouet, L., Eberli, F., Lane, D. A., Besse, B., Chan, A., Vicaut, E., & Darius, H. (2020). Educational Impact on Apixaban Adherence in Atrial Fibrillation (the AEGEAN STUDY): A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 20(1), 61–71. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00356-2>
37. Morawski, K., Ghazinoori, R., Krumme, A., Lauffenburger, J. C., Lu, Z., Durfee, E., Oley, L., Lee, J., Mohta, N., Haff, N., Juusola, J. L., & Choudhry, N. K. (2018). Association of a Smartphone Application With Medication Adherence and Blood Pressure Control. *JAMA Internal Medicine*, 178(6), 802. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0447>
38. O'Connor, P. J., Schmittiel, J. A., Pathak, R. D., Harris, R. I., Newton, K. M., Ohnsorg, K. A., Heisler, M., Sterrett, A. T., Xu, S., Dyer, W. T., Raebel, M. A., Thomas, A., Schroeder, E. B., Desai, J. R., & Steiner, J. F. (2014). Randomized Trial of Telephone Outreach to Improve Medication Adherence and Metabolic Control in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*, 37(12), 3317–3324. <https://doi.org/10.2337/dc14-0596>
39. Reese, P. P., Bloom, R. D., Trofe-Clark, J., Mussell, A., Leidy, D., Levsky, S., Zhu, J., Yang, L., Wang, W., Troxel, A., Feldman, H. I., & Volpp, K. (2017). Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(3), 400–409. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.017>
40. Rinfret, S., Lussier, M.-T., Peirce, A., Duhamel, F., Cossette, S., Lalonde, L., Tremblay, C., Guertin, M.-C., LeLorier, J., Turgeon, J., & Hamet, P. (2009). The Impact of a Multidisciplinary Information Technology-Supported Program on Blood Pressure Control in Primary Care. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2(3), 170–177. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.823765>
41. Kamal, A. K., Khalid, W., Muqeet, A., Jamil, A., Farhat, K., Gillani, S. R. A., Zulfiqar, M., Saif, M., Muhammad, A. A., Zaidi, F., Mustafa, M., Gowani, A., Sharif, S., Bokhari, S. S., Tai, J., Rahman, N., Sultan, F. A. T., Sayani, S., & Virani, S. S. (2018). Making prescriptions “talk” to stroke and heart attack survivors to improve adherence: Results of a randomized clinical trial (The Talking Rx Study). *PLOS ONE*, 13(12), e0197671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197671>
42. Kessler, J. B., Troxel, A. B., Asch, D. A., Mehta, S. J., Marcus, N., Lim, R., Zhu, J., Shrank, W., Brennan, T., & Volpp, K. G. (2018). Partners and Alerts in Medication Adherence: A Randomized Clinical Trial. *Journal of General Internal Medicine*, 33(9), 1536–1542. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4389-7>
43. Kooij, M. J., Heerdink, E. R., van Dijk, L., van Geffen, E. C. G., Belitser, S. V., & Bouvy, M. L. (2016). Effects of Telephone Counseling Intervention by Pharmacists (TelCIP) on Medication Adherence; Results of a Cluster Randomized Trial. *Frontiers in Pharmacology*, 7(AUG), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00269>
44. Kooy, M. J., van Wijk, B. L. G., Heerdink, E. R., de Boer, A., & Bouvy, M. L. (2013). Does the use of an electronic reminder device with or without counseling improve adherence to lipid-lowering treatment? The results of a randomized controlled trial. *Frontiers in Pharmacology*, 4(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00069>
45. Levine, D., Torabi, J., Choinski, K., Rocca, J. P., & Graham, J. A. (2019). Transplant surgery enters a new era: Increasing immunosuppressive medication adherence through mobile apps and smart watches. *The American Journal of Surgery*, 218(1), 18–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.02.018>
46. Liu, W.-T., Huang, C.-D., Wang, C.-H., Lee, K.-Y., Lin, S.-M., & Kuo, H.-P. (2011). A mobile telephone-based interactive self-care system improves asthma control. *European Respiratory Journal*, 37(2), 310–317. <https://doi.org/10.1183/09031936.00000810>
47. Willems, D. C. M., Joore, M. A., Hendriks, J. J. E., Nieman, F. H. M., Severens, J. L., & Wouters, E. F. M. (2008). The effectiveness of nurse-led telemonitoring of asthma: Results of a randomized controlled trial. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 14(4), 600–609. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2007.00936.x>
48. Young, L., Hertzog, M., & Barnason, S. (2016). Effects of a home-based activation intervention on self-management adherence and readmission in rural heart failure patients: The PATCH randomized controlled trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0339-7>
49. Márquez Contreras, E., Márquez Rivero, S., Rodríguez García, E., López-García-Ramos, L., Carlos Pastoriza Vilas, J., Baldonado Suárez, A., Gracia Díez, C., Gil Guillén, V., & Martell Claros, N. (2019). Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: A cluster-randomized trial. *Current Medical Research and Opinion*, 35(1), 167–173. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1549026>
50. Santschi, V., Rodondi, N., Bugnon, O., & Burnier, M. (2008). Impact of electronic monitoring of drug adherence on blood pressure control in primary care: A cluster 12-month randomised controlled study. *Em European Journal of Internal Medicine* (Vol. 19, Número 6, pp. 427–434). <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.12.007>
51. Svendsen, M. T., Andersen, F., Andersen, K. H., Pottegård, A., Johannessen, H., Möller, S., August, B., Feldman, S. R., & Andersen, K. E. (2018). A

- smartphone application supporting patients with psoriasis improves adherence to topical treatment: A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 179(5), 1062–1071. <https://doi.org/10.1111/bjd.16667>
52. Reese, P. P., Kessler, J. B., Doshi, J. A., Friedman, J., Mussell, A. S., Carney, C., Zhu, J., Wang, W., Troxel, A., Young, P., Lawnicki, V., Rajpathak, S., & Volpp, K. (2016). Two Randomized Controlled Pilot Trials of Social Forces to Improve Statin Adherence among Patients with Diabetes. *Journal of General Internal Medicine*, 31(4), 402–410. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3540-y>
 53. Wakefield, B. J., Holman, J. E., Ray, A., Scherubel, M., Adams, M. R., Hills, S. L., & Rosenthal, G. E. (2012). Outcomes of a home tele-Health intervention for patients with diabetes and hypertension. *Telemedicine and e-Health*, 18(8), 575–579. <https://doi.org/10.1089/tmj.2011.0237>
 54. Wald, D. S., Bestwick, J. P., Raiman, L., Brendell, R., & Wald, N. J. (2014). Randomised trial of text messaging on adherence to cardiovascular preventive treatment (INTERACT Trial). *PLoS ONE*, 9(12), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114268>
 55. Abughosh, S. M., Wang, X., Serna, O., Henges, C., Masilamani, S., James Essien, E., Chung, N., & Fleming, M. (2016). A Pharmacist Telephone Intervention to Identify Adherence Barriers and Improve Adherence Among Nonadherent Patients with Comorbid Hypertension and Diabetes in a Medicare Advantage Plan. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 22(1), 63–73. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.1.63>
 56. Vollmer, W. M., Owen-Smith, A. A., Tom, J. O., Laws, R., Ditmer, D. G., Smith, D. H., Waterbury, A. C., Schneider, J. L., Yonehara, C. H., Williams, A., Vupputuri, S., & Rand, C. S. (2014). Improving adherence to cardiovascular disease medications with information technology. *The American journal of managed care*, 20(11 Spec No. 17), SP502-10.
 57. Sherrard, H., Struthers, C., Kearns, S. A., Wells, G., Chen, L., & Mesana, T. (2009). Using technology to create a medication safety net for cardiac surgery patients: A nurse-led randomized control trial. *Canadian journal of cardiovascular nursing = Journal canadien en soins infirmiers cardiovasculaires*, 19(3), 9–15.
 58. Stacy, J. N., Schwartz, S. M., Ershoff, D., & Shreve, M. S. (2009). Incorporating Tailored Interactive Patient Solutions Using Interactive Voice Response Technology to Improve Statin Adherence: Results of a Randomized Clinical Trial in a Managed Care Setting. *Population Health Management*, 12(5), 241–254. <https://doi.org/10.1089/pop.2008.0046>
 59. Jerant, A. F., Azari, R., Martinez, C., & Nesbitt, T. S. (2003). A Randomized Trial of Telenursing to Reduce Hospitalization for Heart Failure: Patient-Centered Outcomes and Nursing Indicators. *Home Health Care Services Quarterly*, 22(1), 1–20. https://doi.org/10.1300/J027v22n01_01
 60. Kamal, A. K., Shaikh, Q., Pasha, O., Azam, I., Islam, M., Memon, A. A., Rehman, H., Akram, M. A., Affan, M., Nazir, S., Aziz, S., Jan, M., Andani, A., Muqeet, A., Ahmed, B., & Khoja, S. (2015). A randomized controlled behavioral intervention trial to improve medication adherence in adult stroke patients with prescription tailored Short Messaging Service (SMS)-SMS4Stroke study. *BMC Neurology*, 15(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0471-5>
 61. Ducoulombier, V., Luraschi, H., Forzy, G., Vandecandelaere, M., & Houvenagel, E. (2015). Contribution of phone follow-up to improved adherence to oral osteoporosis treatment. *Am J Pharm Benefits*, 7(3), e81–e89.
 62. Bosworth, H. B., Powers, B. J., Olsen, M. K., McCant, F., Grubber, J., Smith, V., Gentry, P. W., Rose, C., Houtven, C. Van, Wang, V., Goldstein, M. K., & Oddone, E. Z. (2011). Home Blood Pressure Management and Improved Blood Pressure Control. *Archives of Internal Medicine*, 171(13), 1173–1180. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.276>
 63. Kim, J. Y., Wineinger, Nathan. E., & Steinhubl, Steven. R. (2016). The Influence of Wireless Self-Monitoring Program on the Relationship Between Patient Activation and Health Behaviors, Medication Adherence, and Blood Pressure Levels in Hypertensive Patients: A Substudy of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 18(6), e116. <https://doi.org/10.2196/jmir.5429>
 64. Vicente, M. R., & Madden, G. (2017). Assessing e-Health skills across Europeans. *Health Policy and Technology*, 6(2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2017.04.001>
 65. Norman, C. D., & Skinner, H. A. (2006). EHEALS: The e-Health Literacy Scale. *Journal of Medical Internet Research*, 8(4), e27. <https://doi.org/10.2196/jmir.8.4.e27>
 66. Butler, C., & Savalli, S. J. E. (2021). The Rising Implementation of Digital Health Platforms and Its Associated Inequities Among Patients with Mental Disorders: A Literature Review. *Undergraduate Research in Natural and Clinical Science and Technology (URNCT) Journal*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.26685/urnct.212>
 67. Mangin, D., Parascandolo, J., Khudoyarova, O., Agarwal, G., Bismah, V., & Orr, S. (2019). Multimorbidity, e-Health and implications for equity: A cross-sectional survey of patient perspectives on e-Health. *BMJ Open*, 9(2), e023731. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023731>
 68. Maffoni, M., Traversoni, S., Costa, E., Midão, L., Kardas, P., Kurczewska-Michalak, M., & Giardini, A. (2020). Medication adherence in the older adults with chronic multimorbidity: A systematic review of qualitative studies on patient's experience. *European Geriatric Medicine*, 11(3), 369–381. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00313-2>
 69. Wilson, J., Heinsch, M., Betts, D., Booth, D., & Kay-Lambkin, F. (2021). Barriers and facilitators to the use of e-Health by older adults: A scoping review. *BMC Public Health*, 21(1), 1556. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11623-w>
 70. Gregório, J., Reis, L., Peyroteo, M., Maia, M., Mira da Silva, M., & Lapão, L. V. (2021). The role of Design Science Research Methodology in developing pharmacy e-Health services. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 17(12), 2089–2096. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.05.016>
 71. Scandurra, I., & Sjölander, M. (2013). Participatory Design With Seniors: Design of Future Services and Iterative Refinements of Interactive e-Health Services for Old Citizens. *Medicine 2.0*, 2(2), e12. <https://doi.org/10.2196/med20.2729>
 72. Neves, A. L., Jácome, C., Taveira-Gomes, T., Pereira, A. M., Almeida, R., Amaral, R., Alves-Correia, M., Mendes, S., Chaves-Loureiro, C., Valério, M., Lopes, C., Carvalho, J., Mendes, A., Ribeiro, C., Prates, S., Ferreira, J. A., Teixeira, M. F., Branco, J., Santalha, M., ... Almeida Fonseca, J. (2021). Determinants of the Use of Health and Fitness Mobile Apps by Patients With Asthma: Secondary Analysis of Observational Studies. *Journal of Medical Internet Research*, 23(9), e25472. <https://doi.org/10.2196/25472>
 73. Azzopardi-Muscat, N., & Sørensen, K. (2019). Towards an equitable digital public health era: Promoting equity through a health literacy perspective. *European Journal of Public Health*, 29(Supplement_3), 13–17. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz166>
 74. Gordon, N. P., & Hornbrook, M. C. (2016). Differences in Access to and Preferences for Using Patient Portals and Other e-Health Technologies Based on Race, Ethnicity, and Age: A Database and Survey Study of Seniors in a Large Health Plan. *Journal of Medical Internet Research*, 18(3), e50. <https://doi.org/10.2196/jmir.5105>
 75. Olu, O., Muneene, D., Bataringaya, J. E., Nahimana, M.-R., Ba, H., Turgeon, Y., Karamagi, H. C., & Dovlo, D. (2019). How Can Digital Health Technologies Contribute to Sustainable Attainment of Universal Health Coverage in Africa? A Perspective. *Frontiers in Public Health*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00341>
 76. Damschroder, L. J., Aron, D. C., Keith, R. E., Kirsh, S. R., Alexander, J. A., & Lowery, J. C. (2009). Fostering implementation of health services research findings into practice: A consolidated framework for advancing implementation science. *Implementation Science*, 4(1), 50. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-50>
 77. Luetsch, K., Maidment, I., Twigg, M., & Rowett, D. (2021). Realist research to inform pharmacy practice and policy. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 17(12), 2075–2081. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.06.026>