

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

JOSELIN VALESKA MARTINEZ SOBALVARRO

**ESTRATÉGIAS COMPLEMENTARES DE ADEÇÃO AOS PROTOCOLOS DE
ANTIBIOTICOPROFILAXIA CIRÚRGICA E REDUÇÃO DE INFECÇÕES DO SÍTIO
CIRÚRGICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Alfenas/MG

2021

JOSELIN VALESKA MARTINEZ SOBALVARRO

ESTRATÉGIAS COMPLEMENTARES DE ADESÃO AOS PROTOCOLOS DE
ANTIBIOTICOPROFILAXIA CIRÚRGICA E REDUÇÃO DE INFECÇÕES DO SÍTIO
CIRÚRGICO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.
Orientadora: Profa. Dra. Carla Speroni Ceron.
Coorientador: Prof. Dr. Tiago Marques dos Reis.

Alfenas/MG

2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central – Campus Sede

Sobalvarro, Joselin Valeska Martinez
S677e Estratégias complementares de adesão aos protocolos e
antibioticoprofilaxiacirúrgica e redução de infecções do sítio cirúrgico: uma
revisão sistemática / Joselin Valeska Martinez Sobalvarro – Alfenas, MG, 2021.
80 f.: il. –

Orientadora: Carla Speroni Ceron.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade
Federal de Alfenas, 2021.
Bibliografia.

1. Hospitais. 2. Procedimentos Cirúrgicos. 3. Protocolos Clínicos -
Políticas Públicas de Saúde. 4. Antibioticoprofilaxia. 5. Gestão de Antibacterianos.
I. Ceron, Carla Speroni. II. Título.

CDD- 615

JOSELIN VALESKA MARTINEZ SOBALVARRO

**ESTRATÉGIAS COMPLEMENTARES DE ADESÃO AOS PROTOCOLOS DE
ANTIBIOTICOPROFILAXIA CIRÚRGICA E REDUÇÃO DE INFECÇÕES DO SÍTIO
CIRÚRGICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

A Banca examinadora abaixo-assinada, aprova a
Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.
Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 26 de fevereiro de 2021.

Profa. Dra. Carla Speroni Ceron
Insituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira
Insituição: Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco
Insituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Carla Speroni Ceron, Usuário Externo**, em 26/02/2021, às 10:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Larissa Helena Lobo Torres Pacheco, Professor do Magistério Superior**, em 26/02/2021, às 10:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Regis Leira Pereira, Usuário Externo**, em 26/02/2021, às 10:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decretonº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0470652** e o código CRC **04869FA7**.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me iluminado e guiado durante todo o mestrado.

À minha amada família e ao José Sáenz, pelo apoio incondicional na minha formação.

À instituição, à minha orientadora Profa. Dra. Carla Speroni Ceron e o meu coorientador Prof. Dr. Tiago Marques dos Reis, pela paciência, dedicação e disposição para me ensinar e ter transmitido parte dos seus conhecimentos.

À CAPES, pelo apoio financeiro. Nesse sentido, informa-se que o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

As infecções do sítio cirúrgico representam 14% a 17% de todas as infecções relacionadas à assistência à saúde, sendo mais frequentes na atenção terciária à saúde. Embora existam protocolos clínicos nos hospitais, que orientem o uso de antimicrobianos na profilaxia cirúrgica, a adesão às recomendações que eles expressam, principalmente durante a prescrição dos medicamentos, nem sempre é satisfatória. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a resistência antimicrobiana é um problema crescente de saúde pública global pelo uso inapropriado e excessivo de antimicrobianos. Nesse sentido, *Antimicrobial Stewardship* são estratégias complementares desenvolvidas para aperfeiçoar o uso de antimicrobianos, melhorar os desfechos clínicos do paciente, evitar os efeitos adversos e reduzir os custos de saúde. Assim, o objetivo desta revisão sistemática é avaliar a efetividade da *Antimicrobial Stewardship* para a promoção da adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica. O protocolo da revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob n.º CRD42018087503 e a elaboração do presente documento seguiu as recomendações do *Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses*. A busca de estudos primários foi realizada no Pubmed, Cochrane, Web of Science, Scopus e Embase. Foram incluídas na busca estudos experimentais e quase-experimentais, que tinham como local de estudo hospitais que realizem procedimentos cirúrgicos e nos quais haviam sido avaliados os desfechos de *Antimicrobial Stewardship* (adesão aos protocolos, taxa de infecção do sítio cirúrgico e relação custo-benefício). Por sua vez, foram excluídos: os estudos sem comparador para os *outcomes* definidos e aqueles estudos que não avaliaram desfechos nos pacientes submetidos a antibioticoprofilaxia cirúrgica. Não foram utilizados filtros na busca. O risco de viés foi mensurado pelo checklist ROBINS-I e a qualidade da síntese de evidências pelo GRADE. Foram identificados 11.285 artigos para a leitura de títulos e resumos. Após essa etapa, 22 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e 11 desses foram incluídos, de acordo com os critérios de elegibilidade. Além disso, três artigos foram incluídos após a busca manual na lista de referência dos artigos previamente incluídos. Todas essas etapas (seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação do risco de viés) foram feitas por dois avaliadores independentes e as discrepâncias foram resolvidas em consenso com um terceiro pesquisador. Dados como características gerais, características cirúrgicas, características do desfecho primário e secundário foram extraídos dos estudos incluídos. Em 85,7% dos estudos, *Antimicrobial Stewardship* se mostrou efetiva no aumento da adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica e em 28,5% deles houve redução da taxa de infecção do sítio cirúrgico. Três estudos avaliaram o custo-benefício da estratégia, encontrando impacto favorável. Oito estudos tinham risco de viés moderado e seis, risco severo. A avaliação da síntese de evidências apresentou qualidade que variou de baixa até muito baixa. *Antimicrobial Stewardship* demonstrou ser efetiva para promover a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica e para reduzir a taxa de infecção do sítio cirúrgico com impacto de custo-benefício favorável, principalmente na associação de estratégias como auditoria, *feedback*, educação, implementação de uma diretriz e o apoio à decisão assistida pelo computador.

Palavras-chave: Hospitais. Procedimentos Cirúrgicos. Protocolos Clínicos - Políticas Públicas de Saúde. Antibioticoprofilaxia. Gestão de Antibacterianos.

RESUMEN

Las infecciones del sitio quirúrgico representan 14% a 17% de todas las infecciones relacionadas a la asistencia a la salud, siendo las más frecuentes en la atención terciaria de la salud. A pesar de que existan protocolos clínicos en los hospitales, que orienten el uso de antimicrobianos en la profilaxis quirúrgica, la adhesión a las recomendaciones que ellos expresan, principalmente durante la prescripción de los medicamentos, no siempre es satisfactoria. Según la Organización Mundial de la Salud, la resistencia antimicrobiana es un problema creciente de salud pública global por el uso inapropiado y excesivo de antimicrobianos. En ese sentido, *Antimicrobial Stewardship* son estrategias complementares desarrolladas para optimizar el uso de antimicrobianos, mejorar los resultados clínicos del paciente, evitar los efectos adversos y reducir los costos de la salud. Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la efectividad de *Antimicrobial Stewardship* para promover la adhesión a los protocolos de profilaxis antibiótica quirúrgica. El protocolo de la revisión fue registrado en el *International Prospective Register of Systematic Reviews* bajo el n° CRD42018087503 y la elaboración del presente documento siguió las recomendaciones de *Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses*. La búsqueda de estudios primarios fue realizada en Pubmed, Cochrane, Web of Science, Scopus e Embase. Fueron incluidos en la búsqueda estudios experimentales y cuasi-experimentales, que tuviesen como local de estudio hospitales que realicen procedimientos quirúrgicos e en los cuales habían evaluado los resultados de *Antimicrobial Stewardship* (adhesión a los protocolos, tasa de infección del sitio quirúrgico y relación costo-beneficio). Además, fueron excluidos: los estudios sin comparador para los *outcomes* definidos y aquellos estudios que no evaluaron resultados en los pacientes sometidos a profilaxis antibiótica quirúrgica. No fueron utilizados filtros en la búsqueda. El riesgo de sesgo fue medido por el checklist ROBINS-I y la calidad de la síntesis de evidencias por GRADE. Fueron identificados 11,285 artículos para lectura de títulos y resúmenes. Posteriormente a esa etapa, 22 artículos fueron seleccionados para lectura completa y 11 de esos fueron incluidos, de acuerdo con los criterios de elegibilidad. Así también, tres artículos fueron incluidos después de la búsqueda manual en la lista de referencia de los artículos previamente incluidos. Todas esas etapas (selección de los estudios, extracción de los datos e evaluación del riesgo de sesgo) fueron realizados por dos evaluadores independientes y las discrepancias fueron resueltas en consenso con un tercer investigador. Datos como características generales, características quirúrgicas, características del desfecho primario y secundario fueron extraídos de los estudios incluidos. En 85.7% de los estudios, *Antimicrobial Stewardship* se mostró efectiva para aumentar la adhesión a los protocolos de profilaxis antibiótica quirúrgica y en 28.5% de ellos, hubo reducción de la tasa de infección del sitio quirúrgico. Tres estudios evaluaron el costo-beneficio de la estrategia, encontrando impacto favorable. Ocho estudios tenían riesgo de sesgo moderado y seis riesgo severo. La evaluación de la síntesis de evidencias presentó calidad que varió de baja hasta muy baja. *Antimicrobial Stewardship* demostró ser efectiva para promover la adhesión a los protocolos de profilaxis antibiótica quirúrgica y para reducir la tasa de infección del sitio quirúrgico con impacto de costo-beneficio favorable, principalmente en la asociación de estrategias como auditoria, *feedback*, educación, implementación de una guía y el apoyo a la decisión asistida por la computadora.

Palabras-clave: Hospitales. Procedimientos quirúrgicos. Protocolos Clínicos. Profilaxis Antibiótica. Optimización de Antimicrobianos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do PRISMA.....	30
Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	79
Figura 3 - Avaliação da qualidade da síntese de evidências.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características principais dos estudos incluídos.....	32
Tabela 2 - Características dos participantes.....	35
Tabela 3 - Características cirúrgicas dos estudos.....	37
Tabela 4 - Desfecho primário: adesão ao protocolo	43
Tabela 5 - Desfecho secundário: taxa de ISC.....	45
Tabela 6 - Diferenças entre o protocolo e a revisão sistemática.....	49
Tabela 7 - Estratégia de busca	71
Tabela 8 - Estudos excluídos e motivos de exclusão.....	74
Tabela 9 - Coeficiente de <i>Kappa</i>	75
Tabela 10 - Intervenção AMS utilizada em cada estudo incluído.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMS	<i>Antimicrobial Stewardship</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASHP	Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Centro para o Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
CRKP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenem
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
ESBL	Enterobactérias produtoras de β -lactamasas de espectro estendido
HICPAC	Comitê Consultivo de Práticas de Controle de Infecções Sanitárias
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
ISC	Infecção do Sítio Cirúrgico
MDR	Multidroga resistente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i>
SHEA	Sociedade de Epidemiologia dos Serviços de Saúde da América

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	A problemática da resistência antimicrobiana	15
2.2	As ISC	16
2.3	A prática da antibioticoprofilaxia cirúrgica	19
2.4	<i>Antimicrobial Stewardship</i>	22
3	OBJETIVOS	25
3.1	OBJETIVO GERAL	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	JUSTIFICATIVA	26
5	MÉTODO	27
6	RESULTADOS	30
6.1	Seleção de artigos	30
6.2	Principais características dos estudos incluídos	31
6.3	Risco de vieses dos estudos incluídos	47
6.4	Avaliação da síntese das evidências	47
6.5	Diferenças entre o protocolo e a revisão sistemática	48
7	DISCUSÃO	52
8	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICES	71

1 INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos é um tema relevante e amplamente discutido nos serviços de saúde e no ambiente acadêmico. No ano de 2016, líderes do mundo todo se reuniram na 71ª Assembleia Geral das Nações Unidas para debater sobre a resistência aos antimicrobianos, sendo a quarta vez na história dessa organização que um tópico da saúde foi abordado em uma Assembleia Geral (OPAS, 2017).

Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta o impacto da resistência antimicrobiana na morbidade e mortalidade da população, na prevenção de doenças infecciosas e na economia global (OMS, 2014). A utilização excessiva de antimicrobianos leva à alteração da microbiota e provoca um incremento dos padrões de resistência antimicrobiana para bactérias grampositivas de 0 até 100% e para *Mycobacterium tuberculosis* de 0 até 32,6% para tratamento antituberculoso, o qual foi identificado numa revisão sistemática feita na Etiópia (BLASER,2011; RETA; BITEW KIFILIE; MENGIST, 2019).

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são o evento adverso mais frequente na prestação de serviços de saúde em todo o mundo com taxas de prevalência estimadas entre 5,7%-19,1% entre os países de baixa e média renda e 5,7-7,5% nos países de alta renda (OMS, 2014; SALLEM *et al.*, 2019). Na Europa, a prevalência de IRAS chega a 4,2% entre crianças e adolescentes hospitalizados e as infecções do sítio cirúrgico (ISC) representam 4,4% nessa população. (ZINGG *et al.*, 2017). As ISC estão dentre os três tipos mais comuns de IRAS, sendo significativamente menor nos países de alta renda, quando comparada aos de baixa e média renda, chegando até 51,1% na África (SALLEM *et al.*, 2019).

No ambiente hospitalar, uma revisão sistemática verificou que as ISC foram as IRAS mais frequentes, chegando a 29% (ALLEGIANZI *et al.*, 2011). As ISC afetam um terço dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em países em desenvolvimento (OMS, 2014) e cerca de 60,1% das ISC aparecem depois da alta hospitalar (WOELBER *et al.*, 2016).

No Brasil, as ISC ocupam o terceiro lugar entre as IRAS mais frequentes, compreendendo 14% a 16% das infecções encontradas em pacientes hospitalizados (ANVISA, 2017). Na África subsaariana, por sua vez, a incidência atinge 14,8% (NGAROUA *et al.*, 2016). Nesse sentido, num hospital de alta complexidade do sul do Brasil, verificou-se 42 pacientes cirúrgicos afetados por eventos adversos cirúrgicos,

dos quais 90% eram considerados como evitáveis e 30% estavam relacionados com ISC (BATISTA *et al.*, 2019).

Estima-se que cerca de 60% dessas ISC possam ser evitadas por meio da aplicação de medidas de orientação e prevenção recomendadas por diretrizes e protocolos clínicos (ANVISA, 2017; UMSCHIED *et al.*, 2011). Todavia, a adesão a esses protocolos de prevenção pelo corpo clínico é muitas vezes inadequada, o que gera o aumento das ISC. A associação positiva entre risco de ISC e falha no cumprimento com as diretrizes foi observada em relação a seleção e momento da administração do antimicrobiano (*Odds Ratio* 1,33; IC 1,24-1,43) (BULL *et al.*, 2017). Em adição, o uso excessivo e inapropriado de antimicrobianos promove o desenvolvimento de mecanismos adaptativos de resistência nos microrganismos (HWANG; GUMS, 2016), mostrando associação positiva entre o consumo desses medicamentos e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (BELL *et al.*, 2014). Assim, a adoção de estratégias complementares (*Antimicrobial Stewardship*) que promovam a adesão às recomendações expressas nesses protocolos e diretrizes é de extrema relevância e favorece o uso racional dos antimicrobianos na profilaxia cirúrgica, melhorando os desfechos clínicos do paciente e reduzindo os custos para o sistema de saúde.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A PROBLEMÁTICA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A resistência antimicrobiana é uma ameaça a longo prazo para a saúde pública em todo o mundo. Além disso, a indústria farmacêutica limita os investimentos para o desenvolvimento de novos antimicrobianos, já que o retorno do investimento é baixo ou negativo em comparação a outras tecnologias em saúde (FERNANDES; MARTENS, 2017). Portanto, é necessário o uso apropriado daqueles já existentes.

Tem sido reconhecida como um problema ecológico, já que o ecossistema pode servir como um reservatório relativamente estável de microrganismos resistentes mesmo após a cessação do tratamento antimicrobiano (SUMMERS, 2002). Nesse contexto, o uso excessivo e inapropriado de antimicrobianos exerce uma pressão seletiva e cria um ambiente favorável para o desenvolvimento de mecanismos adaptativos de resistência nos microrganismos (HWANG; GUMS, 2016).

Segundo um inquérito realizado pela OMS, o uso de antimicrobianos difere consideravelmente entre os países de acordo com o nível de renda (OMS, 2015). Nessa pesquisa, 42% dos entrevistados em países de baixa renda relataram ter tomado antimicrobianos no mês anterior à coleta de dados, enquanto em países de renda mais alta a prevalência de uso desses medicamentos foi de 29%.

Em outro estudo, o uso inadequado de antibioticoterapia, verificado em um hospital pediátrico no Sul do Brasil, ocorreu por subdosagem (11,7%) e sobredosagem (14,6%) dos medicamentos utilizados (EMYLNUMARU *et al.*, 2019). Já em um estudo realizado na região metropolitana em Manaus, verificou-se prevalência de automedicação em 19% dos entrevistados, sendo a amoxicilina, cefalexina e tetraciclina os medicamentos mais utilizados (PEREIRA; SILVA; GALVAO, 2018). Isso traz evidências de que o uso inadequado da antibioticoterapia é uma prática comum em todo o território nacional, dentro e fora dos hospitais, e costuma envolver a administração de doses não terapêuticas.

A associação positiva entre o consumo de antimicrobianos e o consequente desenvolvimento de resistência antimicrobiana, tanto ao nível individual quanto comunitário, foi evidenciada em uma revisão sistemática com 243 estudos (*Odds Ratio* 2,33) (BELL *et al.*, 2014). Uma metanálise confirmou que dentre os fatores de risco para o aparecimento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistente-

carbapenem (CRKP) estão o uso prévio de antibióticos (*Odds Ratio* 6,07), a exposição a carbapenêmicos (*Odds Ratio* 4,16) e exposição a aminoglicosídeos (*Odds Ratio* 1,85) (ZHU; YUAN; ZHOU, 2020). De igual maneira, num hospital terciário da Serra Leoa, observou-se que 93,3% dos pacientes com infecções causadas por CRKP estavam usando antibiótico, mas a taxa de resistência global era de 58% para todos os organismos produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) (LAKOH *et al.*, 2020). Além disso, uma tendência global crescente da presença de CRKP foi observado em três hospitais chineses, correlacionado com o uso de cefalosporinas de segunda e terceira geração, e carbapenem (QU *et al.*, 2019).

A exposição de antibióticos inapropriados de amplo espectro como cefalosporinas de terceira geração e carbapenem em neonatos de um hospital no Taiwan levou ao desenvolvimento de bacteremia por *Bacilo gram-negativo* Multidroga resistente (MDR) e foi associado significativamente a mortalidade geral (*Odds Ratio* 2,35) (TSAI *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos, foi observado que o uso de antibioticoprofilaxia cirúrgica prolongada por mais de 48 horas em cirurgias cardíacas foi associada com o risco de resistência antimicrobiana adquirida (*Odds Ratio* 1,6) com isolamentos de *Enterobacteriaceae* resistente a cefalosporinas de primeira e terceira geração e *Enterococcus* resistente à vancomicina (HARBARTH *et al.*, 2000).

Além disso, os pacientes com infecções causadas por bactérias resistentes a antimicrobianos têm maior risco de morte do que os pacientes infectados com estirpes não resistentes das mesmas bactérias (OMS, 2018); possuem um aumento no tempo de internação e conseqüente menor produtividade. Ocorre, ainda, o aumento dos custos de tratamento, sendo essa umas das razões principais para a implementação de um Plano de Ação Mundial sobre a resistência dos antimicrobianos, que tem como objetivo geral tratar e prevenir doenças infecciosas com medicamentos eficazes e seguros, de qualidade garantida, utilizados de forma responsável e acessíveis a todas as pessoas que deles necessitam (OMS, 2016).

2.2 AS ISC

Segundo o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), as ISC são as infecções que ocorrem até 30 dias após a cirurgia, no local em que foi realizado o procedimento cirúrgico. As ISC podem ser classificadas em: a) ISC

incisionais (superficiais e profundas) e b) ISC de órgãos/espaco (envolve espaços mais profundos da fáscia e/ou músculos) (ANVISA, 2009; CDC, 2021; CDC, 2021).

O desenvolvimento de ISC causa um prejuízo econômico que varia no valor de US\$480 até US\$22,130 de custos hospitalares por paciente, demonstrado numa revisão sistemática que abordou 20 estudos das seguintes regiões: África (n=2), Ásia (n=4), Austrália (n=1), Europa (n=4), América (n=9) (PURBA *et al.*, 2018). Isso também foi demonstrado em vários estudos em seis países da Europa, nos quais pacientes com ISC necessitaram de hospitalização prolongada, novo procedimento cirúrgico e readmissão, além de ter sido observado o aumento da taxa de mortalidade em relação aos pacientes não infectados (BADIA *et al.*, 2017).

Em um hospital localizado em Belo Horizonte verificou-se uma incidência global de ISC de 3,4%, (CARVALHO DE *et al.*, 2017). No Mediterrâneo Oriental, por sua vez, verificou-se aumento (de 3,7% para 7,9%) na prevalência de ISC entre os anos 2013 e 2018 (KOROL *et al.*, 2013; MALEKNEJAD *et al.*, 2019). Entre os fatores associados às ISC está o uso incorreto da antibioticoprofilaxia e a internação hospitalar (ALAMREW *et al.*, 2019). Já em um hospital universitário do Brasil encontrou-se que 7,9% das ISC foram diagnosticadas enquanto os pacientes ainda estavam no hospital e 34,8% após a alta hospitalar (OLIVEIRA; CARVALHO, 2004). Outro grupo de pesquisadores observou uma incidência global de ISC de 6,4% em um hospital de 450 leitos situado em Botucatu dos quais 62,2% tiveram início após a alta hospitalar (GOMES *et al.*, 2014). Já em um estudo que avaliou mulheres pós-cesárea, a ISC foi detectada em 23,5% das mulheres após a cirurgia e a ISC surgiu após a alta hospitalar em 95% delas, tornando-se evidente nos primeiros 15 dias após a cirurgia (CARDOSO DEL MONTE; PINTO NETO, 2010). Esses resultados deixam evidente a importância da vigilância durante o período de internação e após a alta hospitalar, mas expressam acima disso a necessidade de estratégias para evitar as ISC.

A vigilância epidemiológica favorece o diagnóstico precoce de surtos de infecção e a avaliação dos processos relacionados. A ISC tem sido uma preocupação crescente em países de todo o mundo, fato evidenciado em um estudo feito na África (IREK *et al.*, 2018). Nesse estudo, mais da metade dos artigos revisados (20/35) incluíram a ISC na vigilância epidemiológica dos países. Por isso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) definiu Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, para sistematizar as informações coletadas pelos profissionais e gestores do sistema de saúde e melhorar o monitoramento dos riscos

de situações infecciosas de interesse (ANVISA, 2017). Além disso, segundo o ECDC, há fatores importantes que influenciam a notificação da porcentagem de ISC que diferem entre os países, como as diferenças nos métodos de vigilância pós-alta hospitalar, especialmente naqueles procedimentos cirúrgicos onde uma proporção de ISC é detectada após a alta (ECDC, 2016; ECDC, 2019).

Existem alguns fatores que predispõe o incremento da incidência de ISC. Um deles é a renda: pesquisadores observaram que a ISC em apendicectomia aumentou de 6,2% para 11,1% quando a amostra populacional foi alterada de pacientes de alta renda para pacientes de baixa renda (DANWANG *et al.*, 2020). Em outro estudo, observou-se que dentre os fatores de risco para ISC estavam: o tempo de hospitalização pré-operatório superior a 24 horas, a duração da cirurgia em horas já que para cada hora de duração da cirurgia, houve um aumento de 34% na chance de desenvolvimento da ISC e a classificação das feridas cirúrgicas em limpas, contaminadas e sujas/infectadas (CARVALHO DE *et al.*, 2017). Esses achados foram confirmados no estudo feito por Cheng (2017) no qual a duração prolongada da cirurgia foi associada a um aumento da incidência de ISC superior a 85%, sendo que os pacientes que desenvolveram ISC tiveram um tempo médio operatório 30 minutos mais longo do que os que não desenvolveram a ISC.

Outro fator que pode predispor às ISC é a classificação da cirurgia. Na região da África-Médio Oriente, verificou-se a ocorrência de ISC em 10% das cirurgias eletivas limpas e limpas-contaminadas, enquanto na América Latina e nos países em desenvolvimento da Ásia, os percentuais foram de 7,0% e 4,0%, respectivamente (CURCIO *et al.*, 2019). Na Nigéria, país onde ainda não há estabelecido um sistema nacional para monitorar as ISC, foi elaborada uma metanálise para identificar os fatores de risco envolvidos nas ISC e determinar a incidência acumulada, que variou de 5,1% a 60,7% e foi associada ao tipo de cirurgia, observando mais comumente ISC após cirurgias colo retais (29,2%) e após cirurgias abdominais (20%) (OLOWO-OKERE *et al.*, 2019).

Além disso, alguns estudos demonstraram que a monoterapia na antibioticoprofilaxia cirúrgica e a administração oral ou intravenosa tiveram um impacto positivo na redução das taxas de ISC e dos custos médicos em cirurgia geral nas quais as taxas de ISC variaram de 0 a 71,1% em uma revisão sistemática de análise de custos (PURBA *et al.*, 2018). Isso porque o uso da monoterapia na antibioticoprofilaxia cirúrgica diminui a seleção e combinação de antimicrobianos

redundantes com espectros antibacterianos iguais. Em relação ao tipo de população, as ISC foram encontradas mais frequentemente em crianças (29,6%) e 18,62% em idosos acima de 60 anos e, de acordo à classificação da ferida cirúrgica, 52,7% das ISC foram feridas sujas e 24% feridas contaminadas (OLOWO-OKERE *et al.*, 2019). Isso também foi observado na Europa, onde a incidência das ISC variou de 0,6% a 9,5%, dependendo do tipo de procedimento (ECDC, 2016).

2.3 A PRÁTICA DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA CIRÚRGICA E A ADESÃO AOS PROTOCOLOS

Um dos principais métodos para prevenção de ISC é a antibioticoprofilaxia cirúrgica (BRATZLER *et al.*, 2013; OMS, 2014). A ANVISA definiu a prevenção da ISC como um conjunto de medidas, muitas vezes complexas e de difícil aplicação prática, envolvendo múltiplos profissionais, atitudes diversas e mudanças de comportamento, conhecimento de princípios farmacodinâmicos e farmacocinéticos específicos, escolha de antimicrobianos baseada em literatura e conhecimento da microbiota local (ANVISA, 2000).

A antibioticoprofilaxia cirúrgica é efetiva quando a concentração plasmática do antimicrobiano está em quantidade suficiente para evitar o crescimento do microrganismo enquanto a ferida cirúrgica estiver aberta, confirmando a importância do uso do antimicrobiano correto, na dose definida e pelo período de tempo adequado no combate da resistência a esses medicamentos (BRATZLER; HOUCK, 2004; VAN KASTEREN, 2007; BRATZLER, 2013; OMS, 2014). Uma revisão sistemática mostrou que a antibioticoprofilaxia cirúrgica tem efetividade clínica estatisticamente significativa para reduzir as taxas de ISC quando realizada corretamente (ALLEN; DAVID; VEERMAN, 2018).

Nesse contexto, a OMS elaborou as Diretrizes Globais para a Prevenção da ISC, apresentando recomendações de tipo pré, intra e pós-operatório (OMS, 2016). Nesse documento, recomendou fortemente que o momento ideal para a antibioticoprofilaxia cirúrgica pré-operatória seja de até 120 minutos antes da incisão, considerando a meia-vida do antibiótico a ser administrado. Apesar disso, reconheceu não haver diferença significativa se a administração for 120, 60 ou 30 minutos antes da incisão. Para a ANVISA, entretanto, a recomendação é de que a antibioticoprofilaxia cirúrgica seja realizada até uma hora antes da incisão e que essa

prática seja considerada como um indicador de processo e estrutura para prevenção de ISC (ANVISA, 2009). Destaca-se, inclusive, que a administração da antibioticoprofilaxia cirúrgica por mais de 120 minutos antes ou depois da incisão está associada a um risco cinco vezes maior de ISC (DE JONGE *et al.*, 2017).

A duração do tratamento também emerge como recomendação nas medidas de antibioticoprofilaxia do período pós-operatório. Segundo a OMS, a antibioticoprofilaxia cirúrgica deve se estender até a conclusão da cirurgia (recomendação forte, com evidência moderada) (OMS, 2016). Por outro lado, conforme os Critérios Nacionais de IRAS, a duração da antibioticoprofilaxia por tempo ≤ 24 h deve ser um dos indicadores de processo e estrutura para prevenção de ISC (ANVISA, 2009). Nesse sentido, um estudo realizado na Etiópia mostrou que em 50,8% dos pacientes que receberam antibioticoprofilaxia cirúrgica, a duração do tratamento foi incorreta (≥ 48 horas) (ALAMREW *et al.*, 2019).

Na literatura há evidências suficientes sobre o antimicrobiano e a posologia mais adequada para cada tipo de cirurgia, o que pode orientar a elaboração de protocolos clínicos de antibioticoprofilaxia cirúrgica (EL-MAHALLAWY *et al.*, 2013; HO *et al.*, 2011; KOCH *et al.*, 2013). Também, existem atualizações dos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica nos diferentes hospitais do Brasil onde detalham o tipo de antimicrobiano mais apropriado segundo o tipo de cirurgia (ANVISA, 2010; HOSPITAL DAS CLÍNICAS-FMUSP, 2012-2015; HOSPITAL SÍRIO LIBÂNES, 2015).

Embora os protocolos que orientam a antibioticoprofilaxia cirúrgica existam na maioria dos hospitais, a adesão a esses protocolos, requisito para o sucesso de todo o processo, não é cumprida adequadamente (GOUVÊA *et al.*, 2015; KHAKHKHAR; SHAH; HEMAVATHI, 2016; SCHMITT *et al.*, 2017). Nesse sentido, destaca-se que num hospital de São Paulo 4,9% dos procedimentos cirúrgicos foram realizados conforme preconizado pelos protocolos (SCHMITT *et al.*, 2012). Assim também, num hospital na região Noroeste do Paraná, foi evidenciado que não há uma prática padronizada da antibioticoprofilaxia cirúrgica, pois em 66,6% das cirurgias observadas o antimicrobiano foi administrado no tempo inadequado e em 4,9% delas o antimicrobiano foi administrado em tempo superior a duas horas antes da incisão cirúrgica (TOSTES *et al.*, 2016). No Rio de Janeiro, um estudo mostrou que a antibioticoprofilaxia foi utilizada em 91,8% dos procedimentos cirúrgicos de um hospital, mas a administração do medicamento foi realizada no momento apropriado em 27,2% dos casos (GOUVÊA; NOVAES; IGLESIAS, 2016).

O conhecimento do cirurgião sobre o uso apropriado da antibioticoprofilaxia cirúrgica é fundamental, pois num estudo feito em três hospitais na Palestina se observou que o tipo, o local e a hora da cirurgia tiveram uma associação estatisticamente significativa com a adesão às medidas preventivas pré e intra-operatórias de ISC como antisepsia da pele, tricotomia, controle intensivo da glicemia e da normotermia, executadas perioperatoriamente, exceto para a antibioticoprofilaxia. Isso desvelou a necessidade urgente para o desenvolvimento de diretrizes locais nessa região, bem como a promoção da conscientização da prática baseada em evidências entre o pessoal cirúrgico. (ELSHAMI *et al.*, 2020).

Benko, Bennie e Coenen (2016) destacam que "os estudos de utilização de medicamentos destinados a descrever a adequação da antibioticoprofilaxia cirúrgica são geralmente conduzidos medindo a adesão às diferentes diretrizes". A adesão aos protocolos clínicos na Índia mostrou uma diferença significativa entre as diferentes especialidades cirúrgicas. Além disso, observou-se um uso prolongado de antibióticos acima de 48 horas em 64,9% dos procedimentos cirúrgicos (JAGGI; NIRWAN; CHAKRABORTY, 2018). No Qatar, entretanto, em 43,6% dos procedimentos limpos e em 65,2% dos procedimentos contaminados se verificou adesão insatisfatória aos protocolos locais de antibioticoprofilaxia cirúrgica (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2013).

Na Austrália, 39,6% das cirurgias pediátricas seguem as recomendações padronizadas, principalmente em relação a fatores como a dose correta do antimicrobiano (59,2%) e o momento correto de administração (85,6%). No entanto, isso varia por subespecialidade cirúrgica, já que a adesão mínima (<10%) às diretrizes locais foram observadas em cirurgias urológicas e adesão máxima (100%) em cirurgias oftalmológicas (MOHAMED RIZVI *et al.*, 2020). No Qatar, por sua vez, a frequência de não adesão geral aos protocolos clínicos foi de 53,5%, encontrando que 59,3% dos pacientes submetidos a cirurgias limpas e limpas-contaminadas receberam antibioticoprofilaxia com duração inapropriada, e 31,5% dos pacientes receberam uma seleção inadequada (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2013). Na Palestina, a adesão geral a esses protocolos foi considerada muito baixa (2,0%), sendo que 59,8% dos pacientes receberam a primeira dose do medicamento em tempo correto, 31,8% com duração adequada e 18,5% dos pacientes recebeu a seleção apropriada do antimicrobiano (MUSMAR; BA`BA; OWAIS, 2014).

Mesmo que existam nos hospitais protocolos clínicos locais e internacionais que orientem a antibioticoprofilaxia cirúrgica, a adesão geral dos profissionais da

saúde ao conteúdo desses protocolos como seleção, via, momento da administração, duração e dose do antimicrobiano é baixa, confirmado num estudo feito em quatro hospitais italianos, mostrou que adesão a todos esses componentes foi de 1,6% (GIORDANO; SQUILLACE; PAVIA, 2017) e de 3,98% em um hospital terciário do México (SOLÍS-TELLEZ *et al.*, 2017). Um dos fatores que influenciam na baixa adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica por parte dos médicos é o desinteresse no conhecimento dessas diretrizes (BROOM *et al.*, 2018) e a implementação inadequada de políticas em saúde sobre essa prática profilática em alguns países, como no caso da China (ZHANG; HARVEY, 2006). Tudo isso leva ao aumento das taxas de ISC e da resistência antimicrobiana: em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas num hospital do Israel, uma taxa de ISC significativamente maior foi observada nos pacientes que receberam antibioticoprofilaxia cirúrgica inapropriada (13,9%) frente a 4,8% em aqueles que receberam tratamento profilático apropriado. Além disso, em 42,8% dos pacientes que receberam antibioticoprofilaxia cirúrgica inapropriada, foi isolado bactérias gram-positivas resistente a betalactâmicos (FINKELSTEIN *et al.*, 2014).

Reitera-se que a antibioticoprofilaxia cirúrgica representa entre 24,6% até 43% do uso total de antimicrobianos no mundo (CUSINI *et al.*, 2010; GERBER *et al.*, 2013; KOMAGAMINE *et al.*, 2019), mas na maioria das vezes é realizada de maneira incorreta até em 66,3% (LIM *et al.*, 2015).

2.4 ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

Antimicrobial Stewardship (AMS) é um sistema organizacional que visa a promoção do uso ótimo dos antimicrobianos, na tentativa de garantir os melhores desfechos clínicos aos pacientes, limitando as pressões seletivas que desencadeiam a emergência de resistência antimicrobiana. A sua implantação também visa a diminuição dos efeitos adversos provocados pelo uso excessivo de antimicrobianos e redução dos custos em atenção à saúde da população. (BARLAM *et al.*, 2016; DELLIT *et al.*, 2007; FISHMAN N, 2012; HUGHES; MOORE, 2019; RODRIGUEZ-BAÑO *et al.*, 2012).

Em outras palavras, AMS são estratégias complementares que podem ser desenvolvidas para promover a adesão dos profissionais da saúde aos protocolos que orientam o uso de antimicrobianos na antibioticoprofilaxia cirúrgica, na tentativa de

reduzir o problema crescente da resistência antimicrobiana (DIAZ *et al.*, 2017; LOMBARDI *et al.*, 2020; SAIED *et al.*, 2015). Por conceito, esse termo é utilizado para se referir ao conjunto de estratégias complementares que contemplam ações como a educação em saúde para prescrição de terapias empíricas de acordo com as diretrizes, hemocultura, culturas do local da infecção, auditoria prospectiva, *feedback*, implementação de uma lista de antimicrobianos restritos para uso mediante aprovação de equipe especializada na prevenção e controle de doenças infecciosas, interrupção do antimicrobiano se a infecção não for confirmada e o monitoramento do uso apropriado da antibioticoprofilaxia cirúrgica (ARAUJO da SILVA *et al.*, 2018; LOSIER *et al.*, 2017; NASR; PARAVATTIL; WILBY, 2017; PRICE *et al.*, 2018; SCHUTS *et al.*, 2016).

Essas estratégias geralmente são desenvolvidas por uma equipe interprofissional composta por especialistas em doenças infecciosas, microbiologistas clínicos, farmacêuticos clínicos treinados em doenças infecciosas, especialistas em sistemas de informação e epidemiologistas hospitalar que coordenam intervenções desenhadas para otimizar e medir o uso apropriado dos antimicrobianos nos ambientes hospitalares, promovendo a adesão aos protocolos clínicos estabelecidos e o consequente uso correto da dose do antimicrobiano, a sua seleção adequada, o momento em que deve ser realizada a sua administração e a duração da administração (DELLIT *et al.*, 2007). Isso assegura uma indicação dos antimicrobianos baseada em evidências disponíveis e em dados microbiológicos locais que repercutirão na tomada de decisões de políticas nacionais (FISHMAN N, 2012; HUGHES; MOORE, 2019; KARANIKA *et al.*, 2016; MAS-MOREY; VALLE, 2018;).

No ano 1988 foi implementada uma diretriz pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para melhorar o uso de antimicrobianos nos hospitais e, após observar incremento da emergência da resistência antimicrobiana, essa organização trabalhou em conjunto com *The Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) em 1997 numa nova diretriz para prevenção da resistência antimicrobiana nos hospitais (MARR; MOFFET; KUNIN, 1988; SHLAES *et al.*, 1997). No entanto, foi no ano 2007 que introduziram a diretriz para o desenvolvimento de um programa institucional para fomentar AMS (DELLIT *et al.*, 2007). Nesse mesmo ano foi publicado o primeiro artigo utilizando o termo AMS (PATEL *et al.*, 2007). Nesse sentido, um estudo avaliou a qualidade metodológica dos protocolos clínicos de AMS existentes, e verificou que cinco guias de prática clínica possuem alta qualidade e podem ser

considerados referências essenciais para o desenvolvimento de AMS em hospitais (RENNERT-MAY *et al.*, 2019).

Estas estratégias podem ser dirigidas tanto ao ambiente hospitalar quanto ao comunitário. Gerber e colaboradores (2013), num ensaio randomizado do tipo *cluster*, mostrou que a implantação de AMS em um ambiente ambulatorio levou a uma redução de 26,8% para 14,3% na prescrição de antibióticos de amplo espectro. Schuts e colaboradores (2016), avaliou os objetivos de AMS em desfechos clínicos, eventos adversos, custos e taxas de resistência bacteriana, e observaram que a prescrição da terapia de acordo com as diretrizes reduziu o risco relativo de mortalidade em 35%. De igual maneira, constatou-se uma diminuição de 33% no uso de vancomicina por 1.000 pacientes/dias por ano e de 12% na dose diária daqueles antimicrobianos que são considerados sem restrição, após AMS em hospitais pediátricos (SMITH; GERBER; HERSH, 2015).

Além disso, a implantação de estratégias AMS foi capaz de promover uma diminuição na resistência de ao menos uma cepa microbiana contra um antimicrobiano, bem como a diminuição na incidência e na taxa de resistência em infecção por *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (MRSA), espécies de *Pseudomonas* e *Acinetobacter* carbapenem-resistente e MDR (HONDA *et al.*, 2017; NATHWANI *et al.*, 2019).

Embora exista um número considerável de estudos sobre antibioticoprofilaxia cirúrgica e as estratégias complementares que são utilizadas para promover a adesão aos protocolos, faltam evidências sobre quais dessas ações são mais efetivas e em que condições específicas de cada instituição hospitalar a implantação dessas estratégias pode proporcionar melhores resultados na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica e na redução da taxa de ISC com relação custo-benefício favorável. (DIB *et al.*, 2009; DREKONJA *et al.*, 2015; HONDA *et al.*, 2017; IBRAHIM *et al.*, 2017; SAHA; HAWES; MAZZA, 2019; SCHUTS *et al.*, 2016; SCHWEITZER *et al.*, 2019; VAN DIJCK; VLIEGHE; COX, 2018;).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL: avaliar a efetividade das estratégias complementares para a promoção da adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Identificar as estratégias complementares mais utilizadas para aumentar a adesão ao uso dos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica em hospitais;
- b) Analisar a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica com as estratégias complementares;
- c) Descrever as condições específicas das instituições hospitalares que podem interferir na efetividade das estratégias complementares;
- d) Avaliar o impacto das estratégias complementares na taxa de ISC;
- e) Conhecer os efeitos econômicos das estratégias complementares.

4 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a revisão sistemática é uma revisão planejada com o objetivo de responder uma pergunta específica ou determinar a utilização de uma intervenção. Constitui o modelo de estudo com melhor nível de evidência científica, quando bem elaborada e segundo a qualidade da síntese de evidências (MURAD *et al.*, 2016). Utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos publicados na literatura, e para coletar e analisar os dados desses estudos (GREENHALGH, 1997). Esse tipo de revisão identifica artigos com qualidade metodológica superior, com resultados que podem ser utilizados na medicina de modo mais seguro, tendo grande importância como ferramenta de investigação científica para a tomada de decisão, com custos bem menores do que os exigidos para a realização de estudos de larga escala (BERWANGER, 2007).

Na literatura há evidências suficientes sobre os antimicrobianos e a posologia mais adequada para cada tipo de cirurgia, o que pode orientar a elaboração de protocolos clínicos de antibioticoprofilaxia cirúrgica (EL-MAHALLAWY, 2013; HO *et al.*, 2011; KOCH *et al.*, 2012). Contudo, devido a adesão insatisfatória a esses protocolos o estabelecimento dessas estratégias complementares é fundamental para incentivar, promover e mensurar o uso racional de antibioticoprofilaxia cirúrgica (GOUVÊA *et al.*, 2015; KHAKHKHAR; SHAH; HEMAVATHI, 2016; SCHMITT *et al.*, 2017). Nesse sentido, *Antimicrobial Stewardship* é uma estratégia complementar focada no uso racional de antimicrobianos, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos dos pacientes e diminuir a resistência antimicrobiana (DELLI *et al.*, 2007; HONDA *et al.*, 2017). Porém, faltam estudos que avaliem a efetividade das estratégias utilizadas na adesão aos protocolos e na redução das ISC.

Nesse sentido, o desenvolvimento de uma revisão sistemática abrangendo pesquisas experimentais (ensaios clínicos randomizados e não randomizados) e quase-experimentais (delineamento de pesquisa que não têm distribuição aleatória dos sujeitos, nem grupo controle) (NEDEL; SILVEIRA, 2016) pode gerar um nível de evidencia maior para o referido tema, favorecendo a definição de mudanças na prática dos profissionais de saúde. Por esse motivo, a realização de uma revisão sistemática sobre a efetividade das estratégias complementares para adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica se faz necessária.

5 METODO

O protocolo dessa revisão sistemática foi registrado no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob n.º CRD42018087503.

O trabalho foi desenvolvido segundo as recomendações do *Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA Statement)* (MOHER *et al.*, 2009). Buscou-se responder à pergunta de estudo, estruturada conforme estratégia PICOS (HIGGINS *et al.*, 2011; SANTOS da COSTA; PIMENTA; NOBRE, 2007): *Antimicrobial Stewardship* é efetiva para aumentar a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica nos hospitais se comparado à ausência desse tipo de técnica?

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados: Pubmed (02 Janeiro 2021), Scopus (02 Janeiro 2021), Central Cochrane Library (02 Janeiro 2021), Web of Science (02 Janeiro 2021) e Embase (02 Janeiro 2021). Optou-se por essas bases por serem consideradas essenciais (Pubmed, Central Cochrane Library e Embase), especializadas e opcionais (Scopus e Web of Science), conforme recomendações da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2011). Além disso, realizou-se a busca na literatura cinzenta (Google Scholar) e em plataforma de registro de estudos clínicos (ClinicalTrials) utilizando o termo “*Antimicrobial Stewardship*” para identificar possíveis publicações relevantes, mas não indexadas nas bases de dados utilizadas (ALBERANI; De CASTRO PIETRANGELI; MAZZA 1990; NUS; SACKETT, 1979).

Na busca, foram utilizados termos MeSH (*Medical Subject Headings*) e palavras-chave específicas, as quais foram adaptadas para as bases de dados conforme as suas peculiaridades. Também foram empregados os algoritmos de busca padronizados de cada uma das bases (APÊNDICE A). Tanto os descritores (*Terms*) quanto seus sinônimos (*Entry terms*) foram considerados nesse processo, combinados pelos operadores booleanos “OR” (intracategorias) e “AND” (intercategorias). Não foram utilizados filtros na busca. Realizou-se ainda uma busca manual na lista de referências de cada estudo incluído (HIGGINS *et al.*, 2011). A plataforma Rayyan foi utilizada para eliminar os estudos duplicados e para a seleção dos estudos (OUZZANI *et al.*, 2016). A seleção ocorreu, inicialmente, pela leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, foi realizada a leitura do texto na íntegra. Foram incluídos os estudos que tinham como local de estudo hospitais que realizassem

procedimentos cirúrgicos e que tinham avaliado desfechos de AMS (adesão aos protocolos, taxa de ISC e relação custo-benefício).

Foram excluídos os estudos sem comparador para os *outcomes* definidos e aqueles que não consideraram como população de estudo os pacientes submetidos a antibioticoprofilaxia cirúrgica. A concordância entre os responsáveis pela conferência da elegibilidade foi analisada pelo coeficiente de Cohen's *Kappa* após a leitura dos textos na íntegra (LANDIS; KOCH, 1977; MCHUGH, 2012), considerando resultado acima de 0,60 como substancial e adequado (HIGGINS *et al.*, 2011). O cálculo foi realizado pelo software estatístico QuickCalcs (GraphPad Prism, San Diego, CA, USA).

Dos estudos incluídos foram extraídas informações estruturadas da seguinte maneira:

- i. Características gerais dos estudos incluídos: autores e ano; país; local de estudo; número de participantes (intervenção, controle); faixa etária ou ciclo de vida (crianças, jovens, adultos ou idosos); sexo (masculino, feminino ou indefinido); tipo de delineamento de estudo; tipo de intervenção; tempo de seguimento; condições específicas das instituições hospitalares que podem interferir na efetividade das estratégias complementares desenvolvidas (participação de um farmacêutico clínico na equipe de saúde e existência de uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar previamente à intervenção).
- ii. Características cirúrgicas dos estudos incluídos: cirurgia realizada; duração do procedimento cirúrgico (minutos); classificação da cirurgia (eletiva ou emergência); classificação da ferida cirúrgica (limpa, limpa-contaminada, contaminada ou infectada); abordagem (aberta ou laparoscópica).
- iii. Características do desfecho primário: Adesão ao protocolo (indicação, seleção do antimicrobiano, dose de antimicrobiano, momento da administração, duração do tratamento e utilização do antimicrobiano).
- iv. Desfechos secundários: taxa de ISC, relação custo-benefício da intervenção.

A análise do risco de vieses dos estudos incluídos foi avaliada utilizando o *Checklist Cochrane Risk and Bias* (ROB 2) para ensaios clínicos randomizados (HIGGINS *et al.*, 2011) e a ferramenta ROBINS-I para os ensaios clínicos não randomizados e quase-experimentais (STERNE *et al.*, 2016). Todo o processo de seleção, extração e avaliação do risco de viés foi executado por dois pesquisadores

de forma independente (JVMS e AA). Discordâncias na decisão pela inclusão e exclusão de estudos foram resolvidas em consenso com um terceiro pesquisador (TMR).

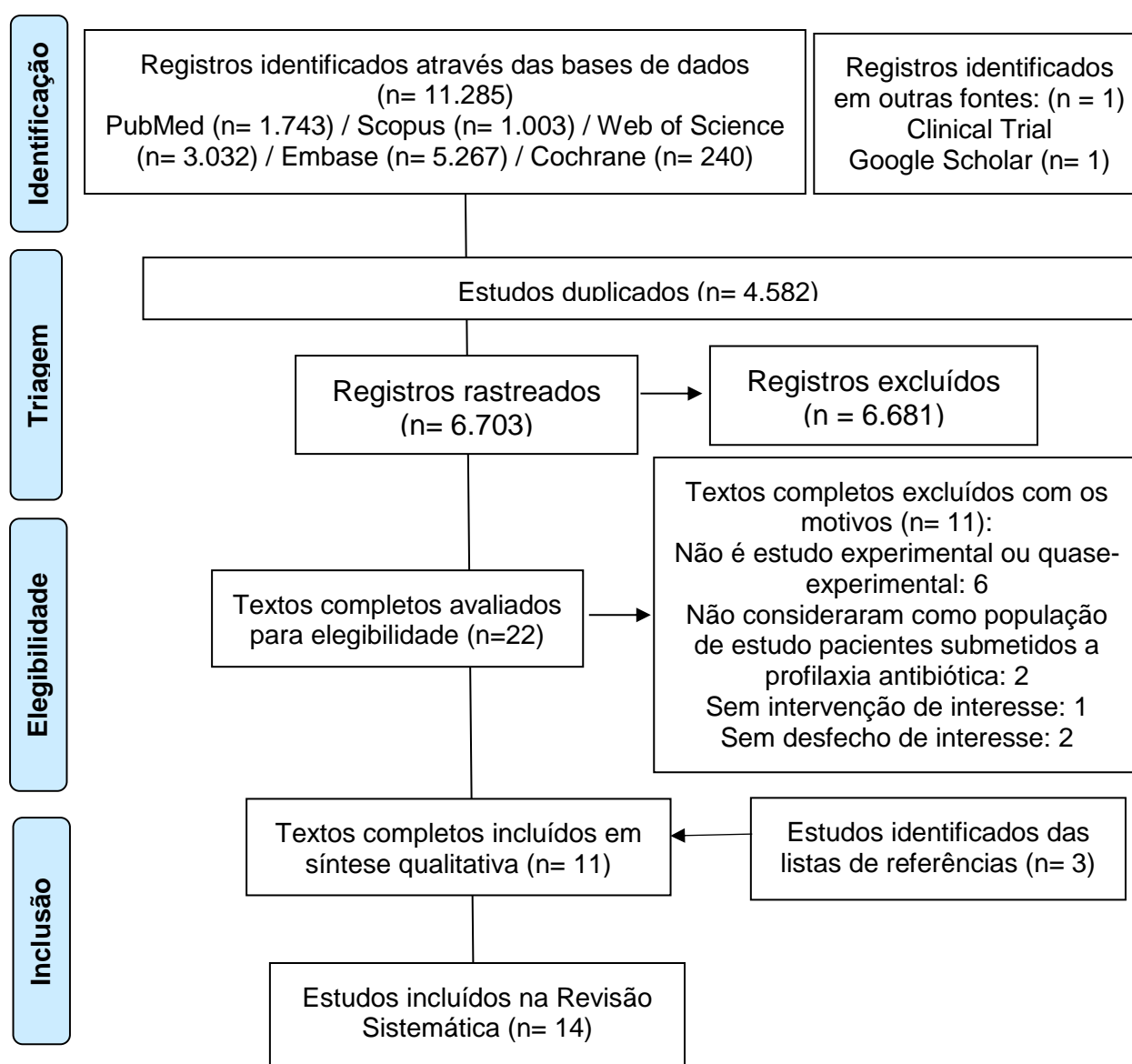
Por fim, na mensuração da qualidade das evidências, utilizou-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* - GRADE (BRASIL, 2014).

6 RESULTADOS

6.1 SELEÇÃO DE ARTIGOS

Catorze estudos foram incluídos na pesquisa (FIGURA 1). Os estudos excluídos e seus motivos de exclusão estão listados no APÊNDICE B. A concordância entre os pesquisadores foi de 0,733 (APÊNDICE C).

Figura 1 - Fluxograma dos resultados da busca da literatura da Revisão Sistemática



Fonte: Os autores (2021).

6.2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1. Desses estudos, 28,5% (n= 4) foram realizados na China, 21,4% (n=3) na Itália, dois nos Estados Unidos e um na Austrália (n=1), no Canadá (n=1), na Nigéria (n=1), na Turquia (n=1) e no Japão (n=1). Três dos estudos avaliaram o impacto econômico resultante da implantação das estratégias complementares, observando uma relação custo-benefício favorável.

Em um terço dos hospitais que contavam com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar houve aumento significativo na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica e redução da taxa de ISC após AMS. De igual maneira, a participação de um farmacêutico clínico no desenvolvimento da estratégia complementar foi observada em seis dos estudos incluídos, nos quais houve melhora na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica após AMS. Portanto, a presença desses profissionais na equipe hospitalar pode ser considerada uma das condições específicas das instituições hospitalares para implantar AMS e obter resultados satisfatórios, conforme recomenda a IDSA.

Tabela 1 - Características principais dos estudos incluídos

(continua)

Autores e ano País	<i>Antimicrobial Stewardship</i>	Tempo de seguimento (meses) <small>Antes/Depois da intervenção</small>	Relação custo- benefício	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar	Participação do farmacêutico clínico na equipe de saúde
Abubakar <i>et al.</i> 2019 Nigeria	1. Desenvolvimento de um protocolo 2. Educação 3. Auditoria e feedback	3/3	NR	Sim	Sim
Antonioli <i>et al.</i> 2018 Italy	1. Educação e revisão de protocolos de profilaxia cirúrgica 2. Planejamentoo de uma auditoria	3/3	NR	Sim	NR
Ashfaq <i>et al.</i> 2016 USA	1. Padronização de protocolo	47/24	NR	NR	NR
Doná <i>et al.</i> 2020 Italy	1. Implementaçã de um protocolo 2. Educação	6/24	NR	NR	NR
Doná <i>et al.</i> 2019 Italy	1. Implementação de um protocolo 2. Educação	6/6	NR	NR	NR
Frenette <i>et al.</i> 2016 Canada	1. Auditoria 2. Feedback 3. Implementação de um protocolo	12/4	NR	NR	Sim
Karaali <i>et al.</i> 2019 Turkey	1. Educação e revisão de protocolos de profilaxia cirúrgica 2. Feedback	12/36	NR	Sim	NR
Kashtan <i>et al.</i> 2019 USA	1. Educação 2. Auditoria prospectiva	7/10	NR	NR	NR

Tabela 1 - Características principais dos estudos incluídos

(conclusão)

Autores e ano País	<i>Antimicrobial Stewardship</i>	Tempo de seguimento (meses) <small>Antes/Depois da intervenção</small>	Relação custo- benefício	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar	Participação do farmacêutico clínico na equipe de saúde
Knox <i>et al.</i> 2016 Australia	1. Sistema de prescrição de antibiótico baseada no computador 2. Educação	6/5	NR	NR	NR
Liu <i>et al.</i> 2018 China	1. Metodologia de apoio à decisão assistida pelo computador 2. Vigilância e feedback 3. Educação	24/NR	NR	Sim	NR
Takahashi <i>et al.</i> 2010 Japan	1. Implementação de manuais 2. Auditoria e feedback 3. Educação	3/3	NR	Sim	Sim
Wang <i>et al.</i> 2015 China	2. Pré-revisão das prescrições de antibióticos profiláticos 3. Feedback	6/5	27.23:1**	NR	Sim
Zhang <i>et al.</i> 2014 China	1. Monitorio em tempo-real de registros médicos (controlando a prescrição de antibióticos profiláticos e feedback)	24/NR	18.79:1***	NR	Sim
Zhou <i>et al.</i> 2016 China	1. Educação 2. Sistema de auditoria eletrônica 3. Feedback	3/3*	11.3:1#	NR	Sim

Fonte: Os autores (2021).

Nota: NR: Não reportado. *: Antes/Intervenção. **: Economia no uso de antibióticos: custo total no tempo do farmacêutico. ***: Redução média do custo dos antibióticos em 193 casos: custo médio do tempo do farmacêutico. #: Relação benefício/custo calculada dividindo o custo médio dos antibióticos profiláticos pela redução do custo médio incremental.

Todos os estudos incluídos foram quase-experimentais, com desenho antes e depois. Dentre eles, 78,5% (n=11) foram realizados com adultos e 21,4% (n=3) com crianças. Dos participantes adultos, 17.940 participaram no período anterior a implantação da AMS e 36.118 após a implantação dessas estratégias. Entre as crianças, 1.030 participaram no período anterior a implantação da AMS e 1.020 depois da implantação da intervenção. A caracterização dos participantes dos estudos é proporcionada na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos participantes dos estudos incluídos

Autores e ano	Participantes Nantes/Ndepois	Faixa etária (anos) Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	Ciclo biológico de vida	Gênero	
				Fem Nantes/Ndepois	Male Nantes/Ndepois
Abubakar <i>et al.</i> 2019	226/238	31,9 (8,0)/31,2 (7,4)/0,338	Adultos	NR	
Antonioli <i>et al.</i> 2018	461/532	60,1 (20,8)/60,0 (19,6)/0,83	NR	226/284	235/248
Ashfaq <i>et al.</i> 2016	2.032/1.201	61,12 (15,07)/62,88 (14,33)/0,001	Adultos	NR	0/0
Doná <i>et al.</i> 2020	371/325	5,2 (0-17)/5,5 (0-17)/NR*	Crianças	115/102	256/223
Doná <i>et al.</i> 2019	394/372	5,0 (0-17)/5,0 (0-17)/NR*	Crianças	272/267	122/111
Frenette <i>et al.</i> 2016	103/103	NR	Adultos	NR	NR
Karaali <i>et al.</i> 2019	1.205/1.350	50,9 (14,6)/50,5 (14,4)/NR	Adultos	660/719	545/631
Kashtan <i>et al.</i> 2019	265/323	NR	Crianças	NR	NR
Knox <i>et al.</i> 2016	100/100	47,40 (20,51)/49,51 (19,98)/0,462	NR	50/47	50/53
Liu <i>et al.</i> 2018	11.403/30.023	57,5 (14,6)/60,6 (15,6)/0,584	NR	6.944/18.104	4.459/11.919
Takahashi <i>et al.</i> 2010	1.627/1.627	NR/NR/0,512**	NR	797/788	830/839
Wang <i>et al.</i> 2015	197/197	27,03 (3,65)/27,73 (3,86)/0,067	NR	197/197	0/0
Zhang <i>et al.</i> 2014	174/196	52,61 (14,35)/50,43 (14,48)/0,05	NR	0/0	110/129
Zhou <i>et al.</i> 2016	412/551***	54,8 (16,3)/55,6 (15,3)/0,46***	NR	0/0	233/326***

Fonte: Os autores (2021).

Nota: NR: Não reportado. Fem: Feminino. Mas: Masculino. Crianças: Pessoas entre as idades de um mês até 18 anos. Adultos: Pessoas acima de 18 anos. *: Foi reportado como a média (mínimo-máximo). ***: Antes/Intervenção. **: Não foi reportado a média da idade, só a idade como frequência absoluta das faixas etárias (<65; 65-74; 75-84; ≥85).

Dez estudos (71,4%) classificaram o local em que a pesquisa foi realizada como hospital terciário e os demais utilizaram outro tipo de classificação (hospital A classe III, hospital escola universitário, hospital de crianças ou hospital escola). As características relacionadas aos procedimentos cirúrgicos estão apresentadas na Tabela 3. Um estudo (Knox *et al.*, 2016) classificou as cirurgias segundo a abordagem utilizada (aberta ou laparoscópica), sem encontrar diferença significativa de efetividade da AMS.

Tabela 3 - Características dos procedimentos cirúrgicos relatados nos estudos

(continua)

Autores e ano	Tipo de Cirurgia realizada	Quantidade de Cirurgia realizada N _{antes} /N _{depois}	Duração da Cirurgia (minutos) Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	Classificação		Classificação da ferida			
				Eletiva N _{antes} /N _{depois}	Emergência N _{antes} /N _{depois}	Limpa N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Limpa-contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Infectada N _{antes} /N _{depois} /p-valor
Abubakar <i>et al.</i> 2019	Cesariana	175/158							
	Miomectomia	17/23							NR
	Histerectomia	11/17		NR	113/146				NR
	Laparotomia	13/11			113/92				NR
	Laparoscopia	5,0/16							0/0
	Outros	5,0/13							
	Cirurgia aos seios	51/101							
Antonioli <i>et al.</i> 2018	Herniorrafia	62/75							
	Cirurgia da vesícula biliar	52/74							
	Cirurgia ao colon	52/73							
	Laminectomia	54/41		244 (193)/235	370/403		243/306/0,10		
	Prótese de coxa	31/22		(14)/NR	91/129		87/118/0,02		
	Cirurgia torácica	23/25					18/24/1,0		
	Craniotomia	23/25					16/19/0,27		
	Cirurgia do rim	22/21							
	Fusão vertebral	22/11							
	Outros	14/14							
Ashfaq <i>et al.</i> 2016	Cirurgia de revascularização do miocárdio	NR/NR							
	Cirurgia das válvulas	NR/NR							
	Bomba de balão intra-aórtica	NR/NR		NR	0/0 NR/NR				NR
	Outros procedimentos cardíacos	NR/NR							

Tabela 3 - Características dos procedimentos cirúrgicos relatados nos estudos

(continuação)

Autores e ano	Tipo de Cirurgia realizada	Quantidade de Cirurgia realizada N _{antes} /N _{depois}	Duração da Cirurgia (minutos) Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	Classificação		Classificação da ferida			
				Eletiva N _{antes} /N _{depois}	Emergência N _{antes} /N _{depois}	Limpa N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Limpa-contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Infectada N _{antes} /N _{depois} /p-valor
Doná <i>et al.</i> 2020	Apendicectomia	24/29	NR	347/297	24/28	277/239	63/51	31/35	0/0
	Trato gastrointestinal/fígado/biliar	42/41							
	Cabeça e pescoço	53/43							
	Umbilical/inguinal/escroto	144/123							
	Pele/tecido mole	44/35							
	Ginecologia pediátrica	6,0/4,0							
	Tórax	16/21							
	Trato urinário	17/7,0							
	Outros	25/22							
	Apendicectomia	24/21							
Doná <i>et al.</i> 2019	Trato gastrointestinal/fígado-biliar	42/31	NR	NR	NR	300/301/NR	63/52/NR	31/19/NR	0/0
	Cabeça e pescoço	53/71							
	Inguinal/escroto	69/57							
	Ginecologia pediátrica	6,0/9,0							
	Pele/tecido mole	44/30							
	Hérnia umbilical/hérnia da parede abdominal	75/74							
	Tórax	16/28							
Urológico	17/12								
Frenette <i>et al.</i> 2016	Outros	49/39	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR								

Tabela 3 - Características dos procedimentos cirúrgicos relatados nos estudos

(continuação)

Autores e ano	Tipo de Cirurgia realizada	Quantidade de Cirurgia realizada N _{antes} /N _{depois}	Duração da Cirurgia (minutos) Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	Classificação		Classificação da ferida		
				Eletiva N _{antes} /N _{depois}	Emergência N _{antes} /N _{depois}	Limpa N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Limpa-contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor
Karaali <i>et al.</i> 2019	Cirurgia de seios	136/75						
	Tireoide	194/162						
	Reparo de hérnia	305/408	NR	NR/NR	0/0	NR		
	Colecistectomia	529/579						
	Gástrico	75/71						
	Colorectal	66/54						
Inguinal/Genital	133/146							
Tecidos moles	54/68							
Kashtan <i>et al.</i> 2019	Hérnia umbilical	53/71	NR	NR	NR		NR	
	Endócrino	15/11					0/0	
	Cirurgia de seios	7,0/17					0/0	
	Hérnia ventral	3,0/10					0/0	
Knox <i>et al.</i> 2016	Colecistectomia laparoscópica	NR/NR	88 (44)/98 (57)/0,040	46/48	54/52	NR		
	Apendicectomia laparoscópica	NR/NR						
	Reparo de hernia laparoscópica	NR/NR						
Liu <i>et al.</i> 2018	Cirurgia Geral	2.839/7.506	NR*	11.278/29.753	125/270	NR		
	Ortopedia	2.976/7.896						0/0
	Oftalmologia	3.911/10.388						0/0
	Neurocirurgia	525/1.351						0/0
	Cardíaca	205/570						
	Torácica	182/480						
	Urologia	103/240						
	Cabeça e pescoço	34/60						
	Ginecologia	547/1.351						
	Cirurgia plástica	80/180						

Tabela 3 - Características dos procedimentos cirúrgicos relatados nos estudos

(continuação)

Autores e ano	Tipo de Cirurgia realizada	Quantidade de Cirurgia realizada Nantes/Ndepois	Duração da Cirurgia (minutos) Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	Classificação		Classificação da ferida			
				Eletiva Nantes/Ndepois	Emergência Nantes/Ndepois	Limpa Nantes/Ndepois/p-valor	Limpa-contaminada Nantes/Ndepois/p-valor	Contaminada Nantes/Ndepois/p-valor	Infectada Nantes/Ndepois/p-valor
Takahashi <i>et al.</i> 2010	Pele e tecidos moles	48/64							
	Hérnia inguinal	27/19							
	Vascular periférico	32/29							
	Construção de derivação para diálise	26/19							
	Vascular cardíaco	59/52							
	Nervos cranianos	51/55							
	Ortopédico	254/230							
	Artroplastia de coxa ou joelho	34/40							
	Glândula mamária, endócrina	23/15						942/947/NR	
	Oftalmológico	380/410	NR**		NR			685/680/NR	
	Trato gastrointestinal superior	44/31						0/0	
	Trato gastrointestinal inferior	162/141						0/0	
	Fígado, vesícula biliar, pancreas	45/56							
	Pulmão	48/62							
	Mediastino	8,0/14							
	Urológico	71/84							
Obstetrícia e ginecologia	118/119								
Otorrinolaringológico	166/156								
Dental	31/31								
Wang <i>et al.</i> 2015	Cesariana	197/197	40 (35-50)/45 (40-55)/0,004[*]		NR/NR			NR	

Tabela 3 - Características dos procedimentos cirúrgicos relatados nos estudos

(conclusão)

Autores e ano	Tipo de Cirurgia realizada	Quantidade de Cirurgia realizada N _{antes} /N _{depois}	Duração da Cirurgia (minutos) Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	Classificação		Classificação da ferida		
				Eletiva N _{antes} /N _{depois}	Emergência N _{antes} /N _{depois}	Limpa N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Limpa-contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor	Contaminada N _{antes} /N _{depois} /p-valor
Zhang <i>et al.</i> 2014	Adrenalectomia	47/50	NR ^{***}	NR/NR	0/0	NR		
	Decorticação do cisto renal	47/73				NR		
	Ligação de varicocele	13/18				0/0		
	Nefrectomia	67/55				0/0		
	Operação Cardíaca	59/52						
	Substituição de válvulas cardíacas	51/55						
	Operação Bentall	254/230						
Zhou <i>et al.</i> 2016	Enxerto do bypass das artérias coronarianas	34/40	NR [#]	NR/NR	0/0	NR		
	Reparação Endovascular	23/15				NR		
	Outros	380/410				0/0		
	Operação torácica	44/31				0/0		
	Cirurgia radical por cancer esofágico	162/141						
	Cirurgia radical tumoral radical	45/56						
	Ressecção de bula	48/62						
Outros	8,0/14							

Fonte: Os autores (2021).

Nota: NR: Não reportado. SD: Desvio padrão. *: A duração da cirurgia não foi reportada em média, só foi categorizado em < 3 h e ≥ 3 h com frequências absolutas, mas não foi significativa. **: A duração da cirurgia não foi reportada em média, só foi categorizada com frequências absolutas em < 60 min; ≥ 60 < 180 min; ≥ 180 < 360 min; ≥ 360 < 540 min; ≥ 540 min, mas não foi significativa. ***: A duração da cirurgia não foi reportada em média, foi categorizada com frequências absolutas em > 3 h e não foi significativa. #: Antes/Intervenção. A duração da cirurgia não foi reportada em média, só foi categorizada com frequências absolutas em > 3 h, mas não foi significativa. [*]: Os dados foram apresentados como mediana e a amplitude interquartilica.

Identificou-se um aumento na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica em 85,7% dos estudos posterior a implantação de estratégias complementares, com base nos parâmetros utilizados para esse desfecho (indicação, seleção, momento da administração, dose, duração e utilização dos antimicrobianos) (TABELA 4). Além disso, foi observado uma redução da taxa de ISC após a implantação do conjunto de estratégias AMS em 28,5% dos estudos incluídos (TABELA 5).

O estudo feito por Ashfaq e colaboradores (2016) avaliou a efetividade de estratégias complementares utilizadas isoladamente, mas não foi encontrada diferença significativa. Os demais estudos incluídos analisaram as estratégias complementares em associação, verificando que combinações envolvendo auditoria, *feedback*, educação, implementação de uma diretriz e o apoio à decisão assistida pelo computador foram mais efetivas para promover a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica nos hospitais (APÊNDICE D).

Tabela 4 - Parâmetros avaliados para adesão aos protocolos nos estudos incluídos

(continua)

Autores e ano	Indicação do AM	N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Seleção AM N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Dose N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Momento da administração N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Duração de tratamento N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Utilização do antimicrobiano (DDD)/procedimento Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	% geral de adesão ao protocolo antes/depois/ p-valor
Abubakar <i>et al.</i> 2019	NR	NR	NR/NR/0,032	NR	32/103/<0,001	0/52/<0,001	16,6 (3,6)/12,8 (6,8)/<0,001	NR
Antonioli <i>et al.</i> 2018	NR	NR/NR/<0,001	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ashfaq <i>et al.</i> 2016	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Doná <i>et al.</i> 2020	NR	131/119/0,259	NR	NR	138/112/0,891	68/109/<0,001	NR	65/88/<0,001
Doná <i>et al.</i> 2019	NR	152/132/0,4	111/114/0,02 [#] 31/29/0,004 ^{##}	NR	NR	83/102/<0,001	NR	48,9/60,1/0,03
Frenette <i>et al.</i> 2016	NR	NR	5,0/100/<0,001	41/79/<0,001	77/82/0,492	37/92/0,001	NR	39,8/86,6/<0,001
Karaali <i>et al.</i> 2019	NR	55,6/64,5/<0,05 ^[*]	NR	NR	81,9/83,7/>0,05	60,2/7,5/<0,05	NR	8/52,1/<0,05
	Inguinal/Genital ^{***}	52/4,0/<0,01						
	Tecidos moles ^{***}	24/7,0/<0,01						
Kashtan <i>et al.</i> 2019	Hérnia umbilical ^{***}	14/3,0/<0,01	NR	NR	NR	NR	NR	59,6/93,8/<0,01
	Endócrino ^{***}	15/2,0/<0,01						
	Cirurgia de seios ^{***}	2,0/4,0/1,00						
	Hérnia ventral ^{***}	0/0/1,00						

Tabela 4 - Parâmetros avaliados para adesão aos protocolos nos estudos incluídos

(conclusão)

Autores e ano	Indicação do AM	N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Seleção AM N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Dose N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Momento da administração N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Duração de tratamento N _{antes} /N _{depois} / p-valor	Utilização do antimicrobiano (DDD)/procedimento Média ± (SD) _{antes} /Média ± (SD) _{depois} /p-valor	% geral de adesão ao protocolo antes/depois/ p-valor
Knox <i>et al.</i> 2016	NR	NR	59/60/0,955	1,0/1,0/1,00	40/44/0,604	8,0/12/0,357	NR	18/18/0,568
Liu <i>et al.</i> 2018	NR	NR	3.498/7.876/0,0	NR	1.962/7.160/0,0	2.089/5.082/0,0	74,9/35,2/NR*€	NR
Takahashi <i>et al.</i> 2010	NR	NR	NR	70/589/ < 0,001 ⁻	1.546/1.627/ < 0,001	NR/NR#	160,6/129/NR*	NR
Wang <i>et al.</i> 2015	NR	NR	NR	NR	NR	NR/NR###	NR	0,0/19,29/ < 0,001
Zhang <i>et al.</i> 2014	NR	171/148/ < 0,001	20/55/< 0,001	49/62/ > 0,005 ⁻	0/2,0/> 0,005 ⁻	NR/NR###	NR	NR
Zhou <i>et al.</i> 2016	NR	NR	144/483/ < 0,001**	NR	157/496/ < 0,001**,+	12/183/ < 0,001**	NR	NR

Fonte: Os autores (2021).

Nota: NR: Não reportado. AM: Antimicrobianos. **: Antes/Intervenção. ***: Não cumpriram. #: Monoterapia. ##: Combinação de terapia. [*]: Os dados foram apresentados em porcentagens; --: Intervalo apropriado q8 horas. -: Pós-operatório. -∞: Altas doses de cefalosporinas de segunda geração ou aztreonam. +: 0.5–2 h antes da incisão. # *: A duração do tratamento não foi reportada em frequência absoluta, só em média de dias e desvio padrão, e foi significativamente menor no período pós-intervenção. ## *: A duração do tratamento não foi reportada em frequência absoluta, só em média de dias e desvio padrão, e foi significativamente menor no período pós-intervenção. ### *: A duração do tratamento não foi reportada em frequência absoluta, só em média de dias e desvio padrão, e foi significativamente menor no período pós-intervenção. *€: A utilização do antimicrobiano foi mensurado em DDD/por 100 leitos-dias. *||: A utilização do antimicrobiano foi mensurado em DDD/100 procedimentos. **+: A duração da cirurgia foi mensurada de 0-48 horas.

Tabela 5 - Desfecho secundário: taxa de ISC

(continua)

Autores e ano	<i>Antimicrobial Stewardship</i>	Taxa de ISC (%) Antes/Depois/p-valor
Abubakar <i>et al.</i> 2019	1. Desenvolvimento de um protocolo 2. Educação 3. Auditoria e feedback	4,0/3,4/0,722
Antonioli <i>et al.</i> 2018	1. Educação e revisão de protocolos de profilaxia cirúrgica 2. Planejamento de uma auditoria	3,5/3,2/0,08
Ashfaq <i>et al.</i> 2016	1. Padronização de protocolo	0,69/0,75/0,843
Doná <i>et al.</i> 2020	1. Implementação de um protocolo 2. Educação	2,7/2,2/0,958
Doná <i>et al.</i> 2019	1. Implementação de um protocolo 2. Educação	2,5/1,9/NR
Frenette <i>et al.</i> 2016	1. Auditoria 2. Feedback	11,9/4,0/< 0,001
Karaali <i>et al.</i> 2019	1. Educação e revisão de protocolos de profilaxia cirúrgica 2. Feedback	NR
Kashtan <i>et al.</i> 2019	1. Educação 2. Auditoria prospectiva	0,36/0,67/1,00
Knox <i>et al.</i> 2016	1. Sistema de prescrição de antibiótico baseado no computador 2. Educação	NR
Liu <i>et al.</i> 2018	1. Metodologia de apoio à decisão assistida pelo computador 2. Vigilância e feedback 3. Educação	0,7/0,5/0,013
Takahashi <i>et al.</i> 2010	1. Implementação de manuais 2. Auditoria e feedback 3. Educação	18,4/8,1/0,002* 13,1/11,1/0,673**

Tabela 5 - Desfecho secundário: taxa de ISC

(conclusão)

Autores e ano	<i>Antimicrobial Stewardship</i>	Taxa de ISC (%) <small>Antes/Depois/p-valor</small>
Wang <i>et al.</i> 2015	1. Educação 2. Pré-revisão das prescrições de antibióticos profiláticos 3. Feedback	NR
Zhang <i>et al.</i> 2014	1. Monitorio em tempo-real de registros médicos (controlando a prescrição de antibióticos profiláticos e feedback)	1,72/1,53/> 0,005
Zhou <i>et al.</i> 2016	1. Educação 2. Sistema de auditoria eletrônica 3. Feedback	3,5/1,2/0,02***

Fonte: Os autores (2021).

Nota: NR: Não reportado. *: Incidência. *: Cirurgia gastrointestinal baixa. **: Cirurgia pancreática hepato-biliar. ***: Antes/Intervenção

6.3 RISCO DE VIESES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Em relação a avaliação do risco de viés, realizada através da ferramenta ROBINS-I a qual foi efetivada pela mensuração de sete domínios. No primeiro domínio relacionado a viés por fatores de confusão, nenhum dos estudos teve risco de viés baixo e em sete deles apresentaram risco severo de vieses (Doná *et al.*, 2020; Karaali *et al.*, 2019; Knox *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2018; Takahashi *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2016). Em relação ao segundo domínio (viés de seleção dos participantes), todos os estudos tinham risco de viés moderado, assim também, para o terceiro domínio (viés de classificação das intervenções), com exceção do estudo feito por Frenette e colaboradores (2016) o qual apresentou risco severo de viés.

Por sua vez, no quarto e quinto domínio todos os estudos apresentaram risco de viés baixo. Já para o sexto domínio de viés em relação as medidas dos desfechos, sete dos estudos (Doná *et al.*, 2020; Karaali *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2018; Takahashi *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2016) apresentaram risco de viés baixo, dois estudos risco moderado de viés (Kashtan *et al.*, 2019; Knox *et al.*, 2016) e em cinco estudos não houve informação suficiente para avaliar esse domínio (Abubakar *et al.*, 2019; Antonioli *et al.*, 2018; Ashfaq *et al.*, 2016; Doná *et al.*, 2019; Frenette *et al.*, 2016). Por fim, no sétimo domínio (viés de seleção dos desfechos reportados), todos os estudos apresentaram risco de viés baixo, menos o estudo realizado por Takahashi e colaboradores (2010) o qual teve risco moderado de viés.

Apesar de ter encontrado mais de um domínio com risco de viés baixo, na avaliação do risco geral de vieses, encontrou-se oito que apresentaram risco moderado, enquanto os outros seis possuem risco severo (APÊNDICE E).

6.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Nessa mensuração, nos três desfechos (adesão ao protocolo, taxa de ISC e relação custo-benefício) foi encontrada imprecisão. Assim também, no desfecho primário (adesão ao protocolo) e secundário (taxa de ISC) houve inconsistência, menos para o desfecho de relação custo-benefício. Não obstante, em todos os desfechos houve evidência direta e não apresentaram viés de publicação. Entretanto, na certeza geral das evidências mostrou qualidade que variou de baixa até muito baixa (APÊNDICE F).

6.5 DIFERENÇAS ENTRE O PROTOCOLO E A REVISÃO SISTEMÁTICA

As diferenças na condução desta revisão sistemática em relação ao protocolo previamente registrado no PROSPERO envolvem desde a reestruturação da pergunta de pesquisa com seus elementos do acrônimo PICOS até a elaboração da estratégia de busca e seus critérios de inclusão. A base de dados LILACS não foi utilizado por conter um número inviável de artigos. Além disso, foi realizada uma busca nas bases de dados com a primeira estratégia de busca planejada, a qual não foi bem-sucedida. Após realizou-se a busca com filtros da base de dados Pubmed, mas devido ao fato de serem filtros não padronizados para as outras bases, optou-se pela não adoção deles. Em relação ao tipo de desenho de estudo, optou-se por incluir ensaios clínicos randomizados, não randomizados e quase-experimentais e utilizar outra ferramenta de avaliação do risco de viés dos estudos.

Na seleção dos estudos houve discordâncias entres os dois pesquisadores em relação a inclusão ou exclusão de estudos que tiveram dados misturados dos pacientes sob antibioticoprofilaxia cirúrgica e antibioticoterapia. Nesse sentido, decidiu-se readequar os critérios de inclusão. Logo após, foram acrescentadas variáveis que pudessem avaliar a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia. As diferenças em cada uma das etapas estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Diferenças entre o protocolo e a revisão sistemática

(continua)

Etapas	Protocolo	Revisão sistemática
Pergunta de pesquisa	Quais estratégias de AMS para antibioticoprofilaxia cirúrgica são mais eficazes?	<i>Antimicrobial Stewardship</i> é efetiva para aumentar a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica nos hospitais se comparado à ausência desse tipo de técnica?
PICOS	<p>População: Pacientes que foram submetidos a cirurgias hospitalares.</p> <p>Intervenção: AMS para promover a adesão e a redução da taxa de ISC.</p> <p>(Exposição): Os pacientes expostos serão aqueles submetidos a estratégias complementares para promover a adesão e a redução da taxa de ISC.</p> <p>Comparador: Existência de protocolos clínicos de antibioticoprofilaxia cirúrgica.</p> <p>Outcomes: Maior adesão aos protocolos e redução na taxa de ISC.</p> <p>Desenho de estudo: estudos experimentais (ensaios clínicos e outros estudos de intervenção) e estudos observacionais (caso de coorte e controle).</p>	<p>População: Pacientes submetidos a cirurgia que receberam antibioticoprofilaxia cirúrgica.</p> <p>Intervenção: Estratégias complementares para promoção da adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica.</p> <p>Comparação: Hospitais sem estratégias complementares.</p> <p>Outcomes: Aumento da adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica e redução na taxa de ISC.</p> <p>Desenho de estudo: estudos experimentais e quase-experimentais.</p>
Bases de dados	MEDLINE®, EMBASE, Scopus, LILACS, CENTRAL Cochrane Library, Web of Science	Pubmed, Embase, Cochrane, Scopus, Web of Science

Tabela 6 - Diferenças entre o protocolo e a revisão sistemática

(conclusão)

Etapas	Protocolo	Revisão sistemática
Critérios de inclusão	a) ter como local de estudo hospitais (terciário de saúde) que tenham protocolos clínicos de antibioticoprofilaxia cirúrgica; b) ter como população de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.	a) ter como local de estudo hospitais que realizem procedimentos cirúrgicos. b) ter avaliado os desfechos de <i>Antimicrobial Stewardship</i> (adesão aos protocolos, taxa de infecção do sítio cirúrgico e relação custo-benefício).
Critérios de exclusão	Serão excluídas revisões (narrativas, integrativas e sistemáticas), estudos descritivos, dissertações, teses, editoriais, notícias, comentários, cartas ao editor, protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e estudos sem comparação para os <i>outcomes</i> definidos.	Estudos sem comparador para os <i>outcomes</i> definidos e aqueles que não consideraram como população de estudo os pacientes submetidos a antibioticoprofilaxia cirúrgica.
Desfechos	Aumento na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica e redução da taxa de ISC.	Desfecho primário: Adesão aos protocolos: indicação do AM, seleção, dose, momento da administração, duração, utilização do AM. Desfechos secundários: Taxa de ISC e relação custo-benefício.
Avaliação do risco de viés.	<i>Cochrane Risk and Bias Checklist</i> para estudos experimentais e <i>Downs and Black Checklist</i> para estudos observacionais.	<i>Cochrane Risk and Bias Checklist (ROB 2)</i> para ensaios clínicos randomizados, e <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> para ensaios clínicos não randomizados e estudos quase-experimentais.

Fonte: Os autores (2021).

Nota: AMS: *Antimicrobial Stewardship*. ISC: Infecção do sítio cirúrgico. AM: Antimicrobiano.

7 DISCUSSÃO

Antimicrobial Stewardship mostrou ser efetiva para promover a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica na maioria dos estudos inclusos. Houve redução da taxa de ISC num quarto deles e um impacto positivo na relação custo-benefício. Além disso, encontrou-se que nos hospitais onde houve a participação do farmacêutico clínico e naqueles que contavam com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar houve melhora nos desfechos estudados. Isso consolida a importância do desenvolvimento de estratégias complementares como auditoria, *feedback*, educação, implementação de uma diretriz e o apoio à decisão assistida pelo computador. Entretanto, a análise do risco de viés dos estudos variou de moderado a severo e a qualidade da síntese de evidências variou de baixa até muito baixa. Por isso, esses achados devem ser interpretados com cautela e confirmados com mais estudos com melhor qualidade metodológica.

O aumento na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica na maioria dos estudos, tais como Abubakar *et al* (2019), Antonioli *et al* (2018), Doná *et al* (2020), Doná *et al* (2019), Frenette *et al* (2016), Karaali *et al* (2019), Kashtan *et al* (2019), Liu *et al* (2018), Takahashi *et al* (2010), Wang *et al* (2015), Zhang *et al* (2014) e Zhou *et al* (2016) evidenciou a melhora nos parâmetros avaliados como: indicação, seleção, dose, momento da administração, duração e utilização dos antimicrobianos. Essas variáveis fazem parte dos elementos fundamentais para avaliar o cumprimento dos protocolos estabelecidos nos hospitais (ROMERO VIAMONTE *et al.*, 2021). Além disso, são utilizados como indicadores da efetividade dos processos de prevenção de infecções adquiridas nos hospitais na Austrália (ACSQHC, 2014). Isso foi observado num estudo em crianças no Canadá onde a adesão apropriada a antibioticoprofilaxia cirúrgica esteve associada a uma redução de 30% no risco de ISC (KHOSHBIN *et al.*, 2015). Nesse sentido, a adesão às diretrizes locais e internacionais de antibioticoprofilaxia cirúrgica está relacionada com a diminuição na taxa de ISC, o que também foi observado nesta revisão sistemática nos estudos feitos por Frenette *et al* (2016), Liu *et al* (2018), Takahashi *et al* (2010) e Zhou *et al* (2016).

Por outro lado, fatores como estado nutricional dos pacientes, comorbidade, duração da cirurgia, experiência dos cirurgiões, normotermia e controle glicêmico perioperatório estão envolvidos no desenvolvimento de ISC, mas não relacionados com as estratégias de AMS. Dessa forma, a falta de análise da interferência desses

fatores sobre as intervenções realizadas pode comprometer a real mensuração da efetividade da AMS (CARVALHO DE *et al.*, 2017; CDC, 2020; CHENG *et al.*, 2015; OKASHA, 2019). Já que em muitos estudos não houve diferença significativa na taxa de ISC, sendo também difícil de mensurar. Porém, a participação do farmacêutico clínico parece ter sido fundamental para reduzir a taxa de ISC e para aumentar a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica. Isso concorda com as recomendações da diretriz da IDSA e a SHEA (DELLIT *et al.*, 2007), na qual considera ao farmacêutico clínico como membro central de uma equipe AMS interprofissional. Além disso, o consumo de antimicrobianos reduziu significativamente nos estudos que avaliaram essa variável (Abubakar *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2018; Takahashi *et al.*, 2010), nos quais houve participação do farmacêutico clínico. Isso está em consonância também com os desfechos de uma revisão sistemática em que relataram uma diminuição do uso de antimicrobianos após a implementação de AMS com a participação ativa de farmacêuticos clínicos nesse processo (MAS-MOREY; VALLE, 2018). Isso porque é necessário que AMS seja conformada por uma equipe interprofissional, em que cada um deles compartilhe os conhecimentos na área e permaneçam focados em um objetivo comum (DELLIT *et al.*, 2007).

Além disso, verificou-se nos estudos que utilizaram auditoria e *feedback* de forma associada aumento na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica. Ambas as estratégias são consideradas como uma das estratégias complementares centrais, que fornecem a base para o desenvolvimento de um programa AMS nos hospitais, sendo recomendadas pela SHEA e IDSA (DELLIT *et al.*, 2007). Nessas diretrizes, recomenda-se também o trabalho conjunto com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, o que foi observado nos estudos de Abubakar *et al* (2019), Antonioli *et al* (2018), Karaali *et al* (2019), Liu *et al* (2018) e Takahashi *et al* (2010), nos quais houve melhora na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica. Portanto, esse seria um dos cenários onde as estratégias complementares poderiam ter melhor impacto na otimização dos antimicrobianos. No entanto, são necessários estudos que padronizem as informações já que nos outros estudos não reportaram essa variável.

Apesar da significância estatística dos estudos que utilizaram como estratégia complementar a educação, o uso dessa estratégia é controverso. Segundo Nemeth e colaboradores (2010), não houve melhora no cumprimento das diretrizes de antibioticoprofilaxia cirúrgica após um mês de educação do pessoal de anestesia,

enfermagem e cirurgia. Por outro lado, na Grécia uma intervenção educacional orientada a todos os cirurgiões pediátricos por dois meses foi eficaz para melhorar significativamente a seleção apropriada e limitar a duração da antibioticoprofilaxia cirúrgica (DIMOPOULOU *et al.*, 2016).

Os três estudos que encontraram uma relação custo-benefício favorável estão em concordância com o estudo feito por Watson e colaboradores (2020), no qual houve um impacto benéfico total anual estimado de mais de U\$ 500 mil posterior à implantação de uma ordem para cultura de urina e uroanálise. Isso indica, que as intervenções AMS são susceptíveis de proporcionar resultados econômicos benéficos. De igual maneira, numa análise de custo-efetividade de AMS guiado por procalcitonina mostrou uma redução dos custos totais em 49,2% em comparação com os cuidados padrão em relação aos pacientes hospitalizados por sepse e uma redução em 23,0% dos custos totais dos pacientes hospitalizados por infecções do trato respiratório inferior (VOERMANS *et al.*, 2019). Isso representa um incentivo para a área administrativa hospitalar focar na implantação da AMS nos hospitais.

Como limitações deste estudo, a diferença significativa do tipo de cirurgia realizada nos dois períodos avaliados (antes e depois de AMS) em alguns estudos pode trazer confusões na interpretação dos desfechos. Assim também, a ausência de padronização de algumas variáveis avaliadas como indicação do antimicrobiano, seleção, momento da administração, dose, duração e utilização do medicamento, dificulta comparar os estudos. Porém, por se tratar de estudos com diferente população de estudo, que abordaram diversos tipos de procedimentos cirúrgicos com classificação variada da ferida cirúrgica, faz difícil padronizar entre eles.

Foram encontrados estudos quase-experimentais com desenho antes e depois, não tendo sido identificados ensaios clínicos randomizados, que possuem melhor nível de evidência para avaliar a efetividade de uma intervenção. Porém, esse tipo de delineamento de estudo é frequentemente utilizado quando há incapacidade de randomizar pacientes e locais, em situações nas quais há a necessidade de intervir rapidamente ou para determinar o impacto das intervenções de saúde em tópicos de doenças infecciosas (HARRIS *et al.*, 2004). Isso justifica o fato de ter encontrado só estudos quase-experimentais, os quais são considerados de relevância nos estudos que pretendem avaliar estratégias em saúde.

Em relação a taxa de ISC, considerado um indicador de resultado pela ANVISA (BRASIL, 2017), reconhece-se como limitante do estudo o fato de que a ISC foi

mensurada no período de hospitalização e as ISC aparecem principalmente no período pós hospitalares, pois é nesse período que acontecem de 60% até 80% das ISC (GOMES *et al.*, 2014; HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008; WOELBER *et al.*, 2016). Entretanto, essa é a forma de análise encontrada nos estudos incluídos. Isso poderia explicar a falta de diferença significativa na taxa de ISC entre os dois tempos de seguimento avaliados em alguns estudos nessa revisão sistemática Abubakar *et al* (2019), Antonioli *et al* (2018), Ashfaq *et al* (2016), Doná *et al* (2019), Kashtan *et al* (2019) e Zhang *et al* (2014).

Além disso, foram encontradas algumas variáveis, que deveriam ter sido analisadas em estudos primários como potenciais fatores de confundimento para a efetividade de AMS (CARVALHO DE *et al.*, 2017; CDC, 2020; CHENG *et al.*, 2015; OKASHA, 2019) o que não aconteceu. Entretanto, houve melhora na adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica, redução da taxa de ISC e uma relação custo-benefício favorável em um número significativo de estudos. O risco de vieses moderado a severo encontrado nesses estudos, pode representar outra limitação na análise da efetividade de AMS (DREKONJA *et al.*, 2015; HONDA *et al.*, 2017; IBRAHIM *et al.*, 2017; VAN DIJCK; VLIEGHE; COX, 2018; SCHUTS *et al.*, 2016; SCHWEITZER *et al.*, 2019). Assim como, a baixa qualidade da síntese de evidências. Uma vez que se trata de uma revisão sistemática, está sujeita a limitações inerentes aos estudos. Por conseguinte, são necessários mais estudos com melhor qualidade metodológica.

8 CONCLUSÃO

A *Antimicrobial Stewardship* parece ser efetiva para promover a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica. O conjunto de estratégias complementares como auditoria, *feedback*, educação, implementação de uma diretriz e o apoio à decisão assistida pelo computador mostraram resultados mais significantes. Os hospitais nos quais houve uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar já estabelecida prévio a implantação das estratégias AMS, assim também, onde houve participação do farmacêutico clínico, verificou-se serem condições específicas fundamentais para aumentar a efetividade das estratégias complementares. Constatou-se também, que as estratégias levaram impacto econômico positivo nas instituições hospitalares e diminuíram a taxa de ISC. Por tanto, observa-se que AMS são estratégias complementares sólidas focadas no uso racional dos antimicrobianos, tornando possível combater com mais efetividade o crescente problema mundial de resistência antimicrobiana. Entretanto, mais estudos são necessários, principalmente ensaios clínicos randomizados, diante da situação encontrada em relação ao risco de vieses e a avaliação da qualidade da síntese de evidências, para melhorar o nível de evidência das informações disponíveis sobre AMS de forma a favorecer a tomada de decisões na área.

REFERÊNCIAS

ABDEL-AZIZ, A. *et al.* Adherence of Surgeons to Antimicrobial Prophylaxis Guidelines in a Tertiary General Hospital in a Rapidly Developing Country. **Advances in Pharmacological Sciences**, New York, v. 2013, p. 842593, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/842593>.

ACSQHC. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care and NSW Therapeutic Advisory Group Inc. **National Quality Use of Medicines Indicators for Australian Hospitals**. ACSQHC. [Internet]. Sydney, 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Curso Básico de Controle de Infecção Hospitalar. Caderno D. **Microbiologia Aplicada ao Controle de Infecção Hospitalar**. Brasília: ANVISA, 2000.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. SÍTIO CIRÚRGICO **Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à assistência à saúde**. Brasília: ANVISA, 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. NOTA TÉCNICA No 1/2010. **Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes**. Brasília: ANVISA, 2010.

ALAMREW, K. *et al.* Surgical Antimicrobial Prophylaxis and Incidence of Surgical Site Infections at Ethiopian Tertiary-Care Teaching Hospital. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, Auckland, v. 12, p. 1178633719892267, jan 2019. <https://doi.org/10.1177/1178633719892267>.

ALBERANI, V; De CASTRO PIETRANGELI, P; MAZZA AM. The use of grey literature in health sciences: a preliminary survey. **Bulletin of the Medical Library Association**, Chicago, v. 78, n. 4, p. 358–363, oct 1990.

ALLEGIANZI, B. *et al.* Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, London, v. 377, n. 9761, p. 228-241, jan 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4).

ALLEN, J; DAVID, M; VEERMAN, J. L. Systematic review of the cost-effectiveness of preoperative antibiotic prophylaxis in reducing surgical-site infection. **BJS Open**, Chichester, v. 2, n. 3, p. 81–98, apr 2018. <https://doi.org/10.1002/bjs5.45>.

ARAUJO da S, A. R. *et al.* Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. **The Journal of Hospital Infection**, London, v. 99, n. 2, p. 117–123, jun 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.08.003>.

BADIA, J. M. *et al.* Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. **The Journal of Hospital Infection**, London, v. 96, n. 1, p. 1–15, may 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.004>.

BARLAM, T. F. *et al.* Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 62, n. 10, p. e51–e77, may 2016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.

BATISTA, J. *et al.* Prevalence and avoidability of surgical adverse events in a teaching hospital in Brazil. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 27, p. e2939, oct 2019. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2939.3171>.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692019000100354&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 02 Mar. 2021.

BELL, B. G. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 14, p. 13, jan 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.

BENKO, R.; BENNIE, M.; COENEN, S. **Drug utilization research in the area of antibiotics**. In: BENKO, R. *Drug Utilization Research: Methods and Applications Drug Utilization Res*(English Edition) 1. ed. : Wiley-Blackwell, 2016. cap. 26, p. 270-283.

BERWANGER, O. *et al.* Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises?. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 475-480, dec 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2007000400012>.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000400012&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 02 Mar. 2021.

BLASER, M. Stop the killing of beneficial bacteria. **Nature**, London, v. 476, p. 393–394, aug 2011. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/476393a>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Brasília: Anvisa, 2017.

BRATZLER, D. W.; HOUCK, P. M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 38, n.12, p. 1706–1715, jun 2004. <https://doi.org/10.1086/421095>.

BRATZLER, D. W. *et al.* Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. **American Journal of Health-system Pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, Bethesda, v. 70, n. 3, p. 195–283, feb 2013. <https://doi.org/10.2146/ajhp120568>.

BROOM, J. *et al.* Improvisation versus guideline concordance in surgical antibiotic prophylaxis: a qualitative study. **Infection**, Munich, v. 46, n. 4, p. 541-548, may 2018. doi:10.1007/s15010-018-1156-y.

BULL, A. L. *et al.* Antibiotic Prescribing Practices for Prevention of Surgical Site Infections in Australia: Increased Uptake of National Guidelines after Surveillance and Reporting and Impact on Infection Rates. **Surgical Infections (Larchmt)**, Larchmont, v. 18, n. 7, p. 834-840, oct 2017. doi:10.1089/sur.2017.119.

CARDOSO DEL MONTE, M. C; PINTO NETO, A. M. Postdischarge surveillance following cesarean section: the incidence of surgical site infection and associated factors. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 38, n. 6, p. 467–472, aug 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.10.008>.

CARVALHO, R. L. R. de. *et al.* Incidence and risk factors for surgical site infection in general surgeries. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 25, p. e2848, dec 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1502.2848>.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692017000100390&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 02 Mar. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Surgical site infection (SSI) event**. 2021. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscssicurrent.pdf>.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National Healthcare Safety Network. NHSN Patient Safety Component Manual**. Surgical Site Infection Event. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2021/pcmanual2020.pdf>.

CHENG, H. *et al.* Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. **Surgical Infections**, Larchmont, v. 18, n. 6, p. 722–735, aug/sep 2017. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.089>.

CHENG, K. *et al.* Risk factors for surgical site infection in a teaching hospital: a prospective study of 1,138 patients. **Patient Preference and Adherence**, Auckland, v. 9, p. 1171-7, aug 2015. doi:10.2147/PPA.S86153.

CURCIO, D. *et al.* Surgical site infection in elective clean and clean-contaminated

surgeries in developing countries. **International Journal of Infectious Diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, Hamilton, v. 80, p. 34–45, mar 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.013>.

CUSINI, A. *et al.* Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. **PLoS One**, San Francisco, v. 5, n. 11, p. 14011, nov 2010. doi:10.1371/journal.pone.0014011.

DANWANG, C. *et al.* Global incidence of surgical site infection after appendectomy: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, GB, v. 10, n. 2, p. e034266, feb 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034266>.

DE JONGE, S. W. *et al.* Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, Baltimore, v. 96, n. 29, p. e6903–e6903, jul 2017. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006903>.

DELLIT, T. H. *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 44, n. 2, p. 159–177, dec 2007. <https://doi.org/10.1086/510393>.

DIAZ, J. P. *et al.* Impact of an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) on the Optimal Selection of Antibiotic Prophylaxis in Cesarean Delivery in a Hospital Without Restrictions on the Use of Antibiotics: First ASP in Costa Rica. **Open Forum Infectious Diseases**, Cary, v. 4, n. suppl_1, p. S259, oct 2017. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.567>.

DIB, J. G. *et al.* Improvement in vancomycin utilization in adults in a Saudi Arabian Medical Center using the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee guidelines and simple educational activity. **Journal of Infection and Public Health**, Oxford, v. 2, n. 3, p. 141–146, sep 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2009.07.002>.

DIMOPOULOU, A. *et al.* Perioperative antimicrobial prophylaxis in pediatric patients in Greece: Compliance with guidelines and impact of an educational intervention. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v. 51, n. 8, p. 1307-1311, aug 2016. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.11.017.

DREKONJA, D. M. *et al.* Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, New Jersey, v. 36, n. 2, p. 142–152, feb 2015. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.41>.

EL-MAHALLAWY, H. A. *et al.* Comparing a combination of penicillin G and gentamicin to a combination of clindamycin and amikacin as prophylactic antibiotic regimens in prevention of clean contaminated wound infections in cancer surgery. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**, Cairo, v. 25, n. 1, p. 31–35, mar 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2012.12.001>.

ELSHAMI, M. *et al.* Determinants of surgeons' adherence to preventive intraoperative measures of surgical site infection in Gaza Strip hospitals: a multi-centre cross-sectional study. **BMC Surgery**, London, v. 20, n. 1, p. 21, jan 2020. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-0684-4>.

EMYINUMARU, F. *et al.* PROFILE AND APPROPRIATE USE OF ANTIBIOTICS AMONG CHILDREN IN A GENERAL HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL. **Revista Paulista de Pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 27-33, jan/mar 2019. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;1;00011>.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Annual Epidemiological Report 2016 – **Surgical site infections**. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Healthcare-associated infections: surgical site infections**. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.

FERNANDES, P, MARTENS, E. Antibiotics in late clinical development. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 133, p. 152-163, jun 2017. doi:10.1016/j.bcp.2016.09.025.

FINKELSTEIN, R. *et al.* Effect of preoperative antibiotic prophylaxis on surgical site infections complicating cardiac surgery. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, New Jersey, v. 35, n. 1, p. 69-74, jan 2014. doi:10.1086/674386.

FISHMAN, N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Diseases Society (PIDS). **Infection Control and Hospital Epidemiology**, New Jersey, v. 33, n. 4, p. 322-327, apr 2012. doi:10.1086/665010.

GERBER, J. S. *et al.* Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial. **JAMA**, Chicago, v. 309, n. 22, p. 2345-2352, jun 2013. doi:10.1001/jama.2013.6287.

GERBER, J. S. *et al.* Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, New Jersey, v. 34, n. 12, p. 1252-1258, dec 2013. doi:10.1086/673982.

GIORDANO, M.; SQUILLACE, L.; PAVIA, M. Appropriateness of Surgical Antibiotic Prophylaxis in Pediatric Patients in Italy. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, New Jersey, v. 38, n. 7, p. 823-831, jul 2017. doi:10.1017/ice.2017.79.

GOMES, A. E. *et al.* Predictive factors of post-discharge surgical site infections among patients from a teaching hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 47, n. 2, p. 235-238, apr 2014. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0069-2013>.

Diponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-

86822014000200235&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 02 Mar. 2021.

GOUVÊA, M. *et al.* Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, Salvador, v. 19, n. 5, pp. 517–524, sep/oct 2015. doi:10.1016/j.bjid.2015.06.004.

GOUVEA, M; NOVAES, C. DE. O; IGLESIAS, A. C. Assessment of antibiotic prophylaxis in surgical patients at the Gaffrée e Guinle University Hospital. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 4, p. 225-234, aug 2016. <https://doi.org/10.1590/0100-69912016004001>.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912016000400225&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 03 Mar. 2021.

GREENHALGH, T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). **BMJ (Clinical Research Ed.)**, London, v. 315, n. 7109, p. 672-5, sep 2015. doi: 10.1136/bmj.315.7109.672.

HARBARTH, S. *et al.* Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. **Circulation**, Dallas, v. 101, n. 25, p. 2916-2921, jun 2000. doi:10.1161/01.cir.101.25.2916.

HARRIS, A. D. *et al.* The use and interpretation of quasi-experimental studies in infectious diseases. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 38, n. 11, p. 1586-1591, jun 2004. doi:10.1086/420936.

HIGGINS, J. P. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical Research Ed.)**, London, v. 343, p. d5928–d5928, oct 2011. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.

HO, V. P. *et al.* Antibiotic regimen and the timing of prophylaxis are important for reducing surgical site infection after elective abdominal colorectal surgery. **Surgical Infections**, Larchmont, v. 12, n. 4, p. 255–260, aug 2011. <https://doi.org/10.1089/sur.2010.073>.

HONDA, H. *et al.* Antimicrobial Stewardship in Inpatient Settings in the Asia Pacific Region: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 64, n. suppl_2, p. S119–S126, may 2017. <https://doi.org/10.1093/cid/cix017>.

HORAN, T.C.; ANDRUS, M.; DUDECK, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 36, n. 5, p. 309-332, jun 2008. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.002.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP. **Guia de**

utilização de anti infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares. 5 ed, 2012-2015.

HOSPITAL SÍRIO LIBÂNES. **Protocolo de antibioticoprofilaxia no paciente cirúrgico.** Atualização- 2015.

HUGHES, S. J.; MOORE, L. S. Antimicrobial stewardship. **British Journal of Hospital Medicine**, London, v. 80, n. 3, p. C42-C45, mar 2019. doi:10.12968/hmed.2019.80.3.C42.

HWANG, A. Y.; GUMS, J. G. The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 24, n. 24, p. 6440-6445, dec 2016. doi:10.1016/j.bmc.2016.04.027.

IBRAHIM, N. H. *et al.* Economic Evaluations on Antimicrobial Stewardship Programme: A Systematic Review. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques**, Edmonton, v. 20, n. 1, p. 397–406, 2017. <https://doi.org/10.18433/J3NW7G>.

IREK, E. O. *et al.* A systematic review of healthcare-associated infections in Africa: An antimicrobial resistance perspective. **African Journal of Laboratory Medicine**, Durbanville, v. 7, n. 2, p. 796, dec 2018. <https://doi.org/10.4102/ajlm.v7i2.796>.

JAGGI, N.; NIRWAN, P.; CHAKRABORTY, M. Adherence to surgical antibiotic prophylaxis guidelines in an Indian tertiary care hospital. **Journal of Patient Safety and Infection Control**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 13–18, aug 2018. https://doi.org/10.4103/jpsic.jpsic_28_17.

KARANIKA, S. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 60, n. 8, p. 4840–4852, jul 2016. <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-16>.

KHAKHKHAR, T.; SHAH, R.; HEMAVATHI, K. G. Current status of post-operative antibiotic prophylaxis in surgical wards. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**, Patan, v. 6, n. 1, 2016. <https://doi.org/10.5455/njppp.2016.6.0822816082016>.

KHOSHBIN, A. *et al.* Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Children: A Prospective Cohort Study. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 262, n. 2, p. 397-402, aug 2015. doi:10.1097/SLA.0000000000000938.

KOCH, C. G. *et al.* Is it time to refine? An exploration and simulation of optimal antibiotic timing in general surgery. **Journal of the American College of Surgeons**, Chicago, v. 217, n. 4, p. 628–635, oct 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.024>.

KOMAGAMINE, J. *et al.* Prevalence of antimicrobial use and active healthcare-associated infections in acute care hospitals: a multicentre prevalence survey in Japan. **BMJ Open**, GB, v. 9, n. 6, p. e027604, jun 2019. doi:10.1136/bmjopen-2018-027604.

KOROL, E. *et al.* A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. **PloS One**, San Francisco, v. 8, n. 12, p. e83743, dec 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083743>.

LAKOH, S. *et al.* Antibiotic resistance in patients with clinical features of healthcare-associated infections in an urban tertiary hospital in Sierra Leone: a cross-sectional study. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, GB, v. 9, n. 1, p. 38, feb 2020. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0701-5>.

LANDIS, J.; KOCH, G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, Washington, v. 33, n. 1, p. 159-174, mar 1977. doi:10.2307/2529310.

LIM, M. K. *et al.* Antibiotics in surgical wards: use or misuse? A newly industrialized country's perspective. **Journal of Infection in Developing Countries**, Sassari, v. 9, n. 11, p. 1264-1271, nov 2015. doi:10.3855/jidc.6731.

LOMBARDI, J. *et al.* Assessment of Surgical Antibiotic Prophylaxis Compliance in Pediatrics: A Pre-post Quasi-experimental Study. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 39, n. 1, p. 48-53, jan 2020. doi:10.1097/INF.0000000000002490.

LOSIER, M. *et al.* A Systematic Review of Antimicrobial Stewardship Interventions in the Emergency Department. **The Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v. 51, n. 9, p. 774–790, sep 2017. <https://doi.org/10.1177/1060028017709820>.

MALEKNEJAD, A. *et al.* Surgical site infections in Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis. **Infectious Diseases**, London, v. 5, n. 10, p. 719–729, oct 2019. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1642513>.

MARR, J. J.; MOFFET, H. L.; KUNIN, C. M. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 157, n. 5, p. 869-876, may 1988. doi:10.1093/infdis/157.5.869.

MAS-MOREY, P.; VALLE, M. A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. **European Journal of Hospital Pharmacy**, Paris, v. 25, n. E1, p. e69-e73, 2018 <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001381>

MCHUGH, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochemia Medica**, Zagreb, v. 22, n. 3, p. 276–282, 2012.

MOHAMED RIZVI, Z. *et al.* Adherence to surgical antibiotic prophylaxis guidelines in children: A cohort study. **Journal of Paediatrics and Child Health**, Melbourne, v. 56, n. 1, p. 34–40, jan 2020. <https://doi.org/10.1111/jpc.14484>.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 151, n. 4, p. 264–269, W64, aug 2009. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>.

MURAD, MH.; ASI, N.; ALSAWAS, M.; ALAHDAB, F. New evidence pyramid. **BMJ Evidence-Based Medicine**, GB, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016.

MUSMAR, S. M.; BA`BA, H.; OWAIS, A. Adherence to guidelines of antibiotic prophylactic use in surgery: a prospective cohort study in North West Bank, Palestine. **BMC Surgery**, London, v. 14, n. 1, p. 69, sep 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-14-69>.

NASR, Z.; PARAVATTIL, B.; WILBY, K. J. The impact of antimicrobial stewardship strategies on antibiotic appropriateness and prescribing behaviours in selected countries in the Middle East: a systematic review. **Eastern Mediterranean Health Journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit**, Alexandria, v. 23, n. 6, p. 430–440, aug 2017. doi:10.26719/2017.23.6.430.

NATHWANI, D. *et al.* Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, GB, v. 8, n. 1, p. 35, feb 2019. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.

NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (NUS Libraries) **Systematic Reviews: Grey Literature**. Disponível em: <https://libguides.nus.edu.sg/c.php?g=145717&p=956615>
Acesso em: 03 Mar. 2021.

NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F. da. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 256-260, sep 2016. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20160050>.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2016000300256&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 03 Mar. 2021.

NEMETH, T. A. *et al.* Preoperative verification of timely antimicrobial prophylaxis does not improve compliance with guidelines. **Surgical Infections (Larchmt)**, Larchmont, v. 11, n. 4, p. 387-391, aug 2010. doi:10.1089/sur.2008.054.

NGAROUA, N. *et al.* [Incidence of surgical site infections in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis]. **The Pan African Medical Journal**, UG, v. 24, p. 171, jun 2016. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.171.9754>.

OKASHA, H. **Risk Factors and Key Principles for Prevention of Surgical Site Infections**. *Surgical Infections - Some Facts*. ed. Manal Mohammad Baddour, IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.85284.

Disponível em:

<https://www.intechopen.com/books/surgical-infections-some-facts/risk-factors-and-key-principles-for-prevention-of-surgical-site-infections>

Acesso em: 03 Mar. 2021.

OLIVEIRA, A. C.; CARVALHO, D. V. Postdischarge surveillance: the impact on

surgical site infection incidence in a Brazilian university hospital. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 32, n. 6, p. 358–361, oct 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2004.02.009>.

OLOWO-OKERE, A. *et al.* Epidemiology of surgical site infections in Nigeria: A systematic review and meta-analysis. **The Nigerian Postgraduate Medical Journal**, Ebute Metta, v. 26, n. 3, p. 143–151, jul/sep 2019. https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_72_19.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Health Care-associated infections. FACT SHEET**. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance**. Geneva: WHO Press, 2014

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Antibiotic Resistance: Multi-country public awareness survey**. Geneva: WHO Press, 2015

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos**. Ginebra: WHO Press, 2016

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. **Na ONU, líderes mundiais se comprometem a agir em relação à resistência antimicrobiana**.

Disponível em:

http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5231:na-onu-lideres-mundiais-se-comprometem-a-agir-em-relacao-a-resistencia-antimicrobiana&Itemid=455.

Acesso em: 02 Mar. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Antimicrobial resistance**. Geneva: WHO Press, 2018.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, GB, v. 5, n. 1, p. 210, dec 2016. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PATEL, S. J. *et al.* A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 26, n. 6, p. 531–537, jun 2007.

<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3180593170>.

PEREIRA, J. Q; SILVA, M. T; GALVAO, T. F. Use of antibiotics by adults: a population-based cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 136, n. 5, p. 407-413, oct 2018. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0168060818>.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802018000500407&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 03 Mar. 2021.

PRICE, L. *et al.* Effectiveness of interventions to improve the public's antimicrobial

resistance awareness and behaviours associated with prudent use of antimicrobials: a systematic review. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 73, n. 6, p. 1464–1478, jun 2018. <https://doi.org/10.1093/jac/dky076>.

PURBA, A. K. R. *et al.* Prevention of Surgical Site Infections: A Systematic Review of Cost Analyses in the Use of Prophylactic Antibiotics. **Frontiers in Pharmacology**, CH, v. 9, p.776, jul 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00776>.

QU, X. *et al.* Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Chinese hospitals - A five-year retrospective study. **Journal of Infection in Developing Countries**, Sassari, v. 13, n. 12, p. 1101–1107, dec 2019. <https://doi.org/10.3855/jidc.11798>.

RENNERT-MAY, E. *et al.* Clinical practice guidelines for creating an acute care hospital-based antimicrobial stewardship program: A systematic review. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 47, n. 8, p. 979–993, aug 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.02.010>.

RETA, A.; BITEW KIFILIE, A.; MENGIST, A. Bacterial Infections and Their Antibiotic Resistance Pattern in Ethiopia: A Systematic Review. **Advances in Preventive Medicine**, Cairo, v. 2019, p. 4380309, aug 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4380309>.

RODRÍGUEZ-BAÑO, J. *et al.* Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Barcelona, v. 30, n. 1, p. 22.e1–22.e23, jan 2012. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.018.

ROMERO VIAMONTE, K. *et al.* Compliance with antibiotic prophylaxis guidelines in caesarean delivery: a retrospective, drug utilization study (indication-prescription type) at an Ecuadorian hospital. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, GB, v. 10, n. 1, p. 12, jan 2021. doi: 10.1186/s13756-020-00843-1.

SACKETT, DL. Bias in analytic research. **Journal of Chronic Diseases**, Elmsford, v. 32, n. 1-2, p. 51-63, 1979. doi: 10.1016/0021-9681(79)90012-2.

SAHA, S. K.; HAWES, L.; MAZZA, D. Effectiveness of interventions involving pharmacists on antibiotic prescribing by general practitioners: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 74, n. 5, p. 1173–1181, may 2019. <https://doi.org/10.1093/jac/dky572>.

SAIED, T. *et al.* Antimicrobial stewardship to optimize the use of antimicrobials for surgical prophylaxis in Egypt: A multicenter pilot intervention study. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 43, n. 11, p. e67-e71, nov 2015. doi:10.1016/j.ajic.2015.07.004.

SALEEM, Z. *et al.* Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. **Pathogens and Global Health**, GB, v. 113, n. 4, p. 191-205, jun 2019. doi:10.1080/20477724.2019.1632070.

SANTOS, da COSTA C; PIMENTA, C; NOBRE, M. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, jun 2007. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&nrm=iso

Acesso em: 03 Mar. 2021.

SCHMITT, C. *et al.* Applying validated quality indicators to surgical antibiotic prophylaxis in a Brazilian hospital: learning what should be learned. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 40, n. 10, p. 960–962, dec 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.01.016>.

SCHMITT, C. *et al.* Improving compliance with surgical antibiotic prophylaxis guidelines: A multicenter evaluation. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 45, n. 10, p. 1111–1115, oct 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.05.004>.

SCHUTS, E. C. *et al.* Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, v. 16, n. 7, p. 768, jul 2016. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).

SCHWEITZER, V. A. *et al.* The quality of studies evaluating antimicrobial stewardship interventions: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Oxford, v. 25, n. 5, p. 555–561, may 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.002>.

SHLAES, D. M. *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of Americas**, Chicago, v. 25, n. 3, p. 584-599, sep 1997. doi:10.1086/513766.

SMITH, M. J.; GERBER, J. S.; HERSH, A. L. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, GB, v. 4, n. 4, p. e127-35, dec 2015. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu141>.

SOLÍS-TELLEZ, H. *et al.* Epidemiologic analysis: Prophylaxis and multidrug-resistance in surgery. Análisis epidemiológico: profilaxis y multirresistencia en cirugía. **Revista de Gastroenterología de México**, Mexico, v. 82, n. 2, p. 115-122, apr/jun 2017. doi:10.1016/j.rgmx.2016.08.002.

STERNE, JA. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ (Clinical research ed.)**, London, v. 355, p. i4919, oct 2016. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

SUMMERS, A. O. Generally Overlooked Fundamentals of Bacterial Genetics and Ecology. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious**

Diseases Society of America, Chicago, v. 34, n. suppl_3, p. S85–S92, jun 2002.
<https://doi.org/10.1086/340245>.

TOSTES, M. F. do P. *et al.* Prática da profilaxia antimicrobiana cirúrgica como fator de segurança do paciente. **Revista SOBECC**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 13-21, jun 2016.
doi:<https://doi.org/10.5327/Z1414-4425201600010003>.
Disponível em:
<https://revista.sobecc.org.br/sobecc/article/view/37>
Acesso em: 03 mar. 2021.

TSAI, MH. *et al.* Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. **Pediatrics**, Evanston, v. 133, n. 2, p. e322-e329, feb 2014.
doi:10.1542/peds.2013-1248.

UMSCHEID, C. A. *et al.* Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, New Jersey, v. 32, n. 2, p. 101-114, feb 2011.
doi:10.1086/657912.

VAN DIJCK, C.; VLIEGHE, E.; Cox, J. A. Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low-and middle-income countries: a systematic review. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneve, v. 96, n. 4, p. 266–280, apr 2018.
<https://doi.org/10.2471/BLT.17.203448>.

VAN KASTEREN, M. E. *et al.* Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. **Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 44, n. 7, p. 921–927, apr 2007.
<https://doi.org/10.1086/512192>.

VOERMANS, AM. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of a Procalcitonin-Guided Decision Algorithm for Antibiotic Stewardship Using Real-World U.S. Hospital Data. **OMICS: a Journal of Integrative Biology**, Larchmont, v. 23, n. 10, p. 508-515, oct 2019. doi: 10.1089/omi.2019.0113.

WATSON, KJ. *et al.* Using clinical decision support to improve urine culture diagnostic stewardship, antimicrobial stewardship, and financial cost: A multicenter experience. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, New Jersey, v. 41, n. 5, p. 564-570, may 2020. doi: 10.1017/ice.2020.37.

WOELBER, E. *et al.* Proportion of Surgical Site Infections Occurring after Hospital Discharge: A Systematic Review. **Surgical Infections**, Larchmont, v. 17, n. 5, p. 510–519, oct 2016. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.241>.

ZHANG, Y.; HARVEY, K. Rational antibiotic use in China: lessons learnt through introducing surgeons to Australian guidelines. **Australia and New Zealand Health Policy**, London, v. 3, p. 5, may 2006. doi:10.1186/1743-8462-3-5.

ZHU, W.-M; YUAN, Z; ZHOU, H.-Y. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection relative to two types of control patients: a systematic review and

meta-analysis. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, GB, v. 9, n. 1, p. 23, jan 2020. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0686-0>.

ZINGG, W. *et al.* Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. **The Lancet. Infectious diseases**, New York, v. 17, n. 4, p. 381-389, apr 2017. doi:10.1016/S1473-3099(16)30517-5.

	<p>Procedures" OR "Clinical Protocols" OR "Protocol, Clinical" OR "Protocols, Clinical" OR "Clinical Protocol" OR "Treatment Protocols" OR "Protocols, Treatment" OR "Treatment Protocol" OR "Guideline Adherence" OR "Adherence, Guideline" OR "Protocol Compliance" OR "Compliance, Protocol" OR "Institutional Adherence" OR "Adherence, Institutional" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic" in Title Abstract Keyword AND "Antimicrobial Stewardship" OR "Stewardship, Antimicrobial" OR "Antibiotic Stewardship" OR "Stewardship, Antibiotic"</p>
Web of Science	<p>TS=("Hospitals" OR "Hospital" OR "Surgical Procedures, Operative" OR "Operative Surgical Procedure" OR "Surgical Procedure, Operative" OR "Procedure, Operative Surgical" OR "Procedures, Operative Surgical" OR "Operative Procedures" OR "Operative Procedure" OR "Procedure, Operative" OR "Procedures, Operative" OR "Operative Surgical Procedures" OR "Clinical Protocols" OR "Protocol, Clinical" OR "Protocols, Clinical" OR "Clinical Protocol" OR "Treatment Protocols" OR "Protocols, Treatment" OR "Treatment Protocol" OR "Guideline Adherence" OR "Adherence, Guideline" OR "Protocol Compliance" OR "Compliance, Protocol" OR "Institutional Adherence" OR "Adherence, Institutional" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic") AND TS=("Antimicrobial Stewardship" OR "Stewardship, Antimicrobial" OR "Antibiotic Stewardship" OR "Stewardship, Antibiotic")</p>
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY ("Hospitals" OR "Hospital" OR "Surgical Procedures, Operative" OR "Operative Surgical Procedure" OR "Surgical Procedure, Operative" OR "Procedure, Operative Surgical" OR "Procedures, Operative Surgical" OR "Operative Procedures" OR "Operative Procedure" OR "Procedure, Operative" OR "Procedures, Operative" OR "Operative Surgical Procedures" OR "Clinical Protocols" OR "Protocol, Clinical" OR "Protocols, Clinical" OR "Clinical Protocol" OR "Treatment Protocols" OR "Protocols,</p>

	<p>Treatment" OR "Treatment Protocol" OR "Guideline Adherence" OR "Adherence, Guideline" OR "Protocol Compliance" OR "Compliance, Protocol" OR "Institutional Adherence" OR "Adherence, Institutional" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic") AND TITLE-ABS-KEY ("Antimicrobial Stewardship" OR "Stewardship, Antimicrobial" OR "Antibiotic Stewardship" OR "Stewardship, Antibiotic") AND NOT INDEX (medline)</p>
Embase	<p>('hospital'/mj OR 'hospital':ti,ab OR 'hospitals':ti,ab OR 'surgery'/mj OR 'diagnostic techniques, surgical':ti,ab OR 'surgery':ti,ab OR 'clinical protocol'/mj OR 'protocol compliance'/mj OR 'doctors` adherence':ti,ab OR 'doctors` compliance':ti,ab OR 'antibiotic prophylaxis'/exp OR 'antibiotic prophylaxis':ti,ab OR 'prophylaxis, antibiotic':ti,ab) AND ('antimicrobial stewardship'/exp OR 'antibiotic stewardship':ti,ab OR 'antimicrobial stewardship':ti,ab)</p>

Fonte: Os autores (2021).

APÊNDICE B - Estudos excluídos e motivos de exclusão

Autores e ano	Título	Motivo de exclusão
Kalaivani <i>et al.</i> 2020	Surgical antimicrobial prophylaxis and its effect on surgical site infections before and after establishment of study protocol.	4
Madriz <i>et al.</i> 2017	Impact of an antimicrobial stewardship program (asp) on the optimal selection of antibiotic prophylaxis in caesarean delivery in a hospital without restrictions on the use of antibiotics: First asp in Costa Rica.	1
Lombardi <i>et al.</i> 2017	Assessment of surgical antibiotic prophylaxis in paediatrics (ASAP-P)	1
Lombardi <i>et al.</i> 2020	Assessment of Surgical Antibiotic Prophylaxis Compliance in Paediatrics: A Pre–post Quasi-experimental Study	2
Nguyen <i>et al.</i> 2019	Evaluation of surgical site infection antibiotic prophylaxis among patients receiving antibiotics for active infection.	1
Palacios-Saucedo <i>et al.</i> 2016	Assessment of antibiotic use and impact of an intervention intended to modify the prescribing behaviour in surgical prophylaxis in 6 hospitals in the metropolitan area of Monterrey, Mexico	3
Verma <i>et al.</i> 2019	Antimicrobial stewardship programme in a trauma center of a tertiary care hospital in North India: Effects and implementation challenges	2
Weber <i>et al.</i> 2011	Interventions by Clinical Pharmacists on Surgical Wards - Impact on Antibiotic Therapy	4
Saied <i>et al.</i> 2015	Antimicrobial stewardship to optimize the use of antimicrobials for surgical prophylaxis in Egypt: A multicenter pilot intervention study	1
Segala <i>et al.</i> 2020	Antibiotic appropriateness and adherence to local guidelines in perioperative prophylaxis: results from an antimicrobial stewardship intervention.	1
Yalamanchi <i>et al.</i> 2020	Optimization of Delivery of Pediatric Otolaryngology Surgical Antibiotic Prophylaxis.	1

Fonte: Os autores (2021).

Nota: 1: Não é estudo experimental ou quase-experimental. 2: Não consideraram como população de estudo pacientes submetidos a profilaxia antibiótica. 3: Sem intervenção de interesse. 4: Sem desfecho de interesse.

APÊNDICE C - Coeficiente de *Kappa*

Resultado da seleção de artigos independentes por pares - confiabilidade entre avaliadores

Coeficiente de <i>Kappa</i>		Pesquisador Joselin		Total
		Estudos incluídos	Estudos excluídos	
Pesquisador Antônio	Estudos incluídos	11	6	17
	Estudos excluídos	2	6.683	6.685
	Total	13	6.689	6.702

Calculadora Estadística: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>

Resultados estadísticos:

Número de acordos observados: 6.694 (99,98% das observações)

Número de acordos esperados por acaso: 6.672,1 (99,55% das observações)

Kappa = 0,733

SE de *kappa* = 0,091

95% Intervalo de confiança: De 0,554 a 0,911

Uma via para interpretar *kappa* é com a escala (1):

Kappa < 0: Sem acordo

Kappa entre 0,00 e 0,20: Ligeiro acordo

Kappa entre 0,21 e 0,40: Acordo justo

Kappa entre 0,41 e 0,60: Concordância moderada

Kappa entre 0,61 e 0,80: Concordância substancial

Kappa entre 0,81 e 1,00: Concordância quase perfeita

APÊNDICE D - Associação entre o tipo de intervenção *Antimicrobial Stewardship* e os desfechos em cada estudo incluído

(continua)

Estudo	Educação	Auditoria	<i>Feedback</i>	Apoio à decisão assistida pelo computador	Implementação de um protocolo
Abubakar <i>et al.</i> 2019	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou		Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou
Antonioli <i>et al.</i> 2018	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou				
Ashfaq <i>et al.</i> 2016					Adesão ao protocolo: NR Taxa de ISC: Não melhorou
Doná <i>et al.</i> 2020	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou				Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou
Doná <i>et al.</i> 2019	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou				Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou
Frenette <i>et al.</i> 2016		Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou		Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou

(continuação)

Estudo	Educação	Auditoria	<i>Feedback</i>	Apoio à decisão assistida pelo computador	Implementação de um protocolo
Karaali <i>et al.</i> 2019	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: NR		Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: NR		
Kashtan <i>et al.</i> 2019	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou			
Knox <i>et al.</i> 2016	Adesão ao protocolo: Não melhorou Taxa de ISC: NR			Adesão ao protocolo: Não melhorou Taxa de ISC: NR	
Liu <i>et al.</i> 2018	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou	
Takahashi <i>et al.</i> 2010	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou		Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou
Wang <i>et al.</i> 2015	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: NR Relação custo-benefício: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: NR Relação custo-benefício: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: NR Relação custo-benefício: Melhorou		

					(conclusão)
Estudo	Educação	Auditoria	<i>Feedback</i>	Apoio à decisão assistida pelo computador	Implementação de um protocolo
Zhang <i>et al.</i> 2014		Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou Relação custo-benefício: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Não melhorou Relação custo-benefício: Melhorou		
Zhou <i>et al.</i> 2016	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou Relação custo-benefício: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou Relação custo-benefício: Melhorou	Adesão ao protocolo: Melhorou Taxa de ISC: Melhorou Relação custo-benefício: Melhorou		

Fonte: Os autores (2021).

APÊNDICE E - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos a través da ferramenta ROBINS-I

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Abubakar et al. 2019	-	-	-	+	+	?	+	-
Antonioli et al. 2018	?	-	-	+	+	?	+	-
Ashfaq et al. 2016	-	-	-	+	+	?	+	-
Doná et al. 2020	X	-	-	+	+	+	+	-
Doná et al. 2019	-	-	-	+	+	?	+	-
Frenette et al. 2016	?	-	X	+	+	?	+	X
Karaali et al. 2019	X	-	-	+	+	+	+	-
Kashtan et al. 2019	?	-	-	+	+	-	+	-
Knox et al. 2016	X	-	-	+	+	-	+	X
Liu et al. 2018	X	-	-	+	+	+	+	X
Takahashi et al. 2010	X	-	-	+	+	+	-	X
Wang et al. 2015	X	-	-	+	+	+	+	X
Zhang et al. 2014	-	-	-	+	+	+	+	-
Zhou et al. 2016	X	-	-	+	+	+	+	X

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

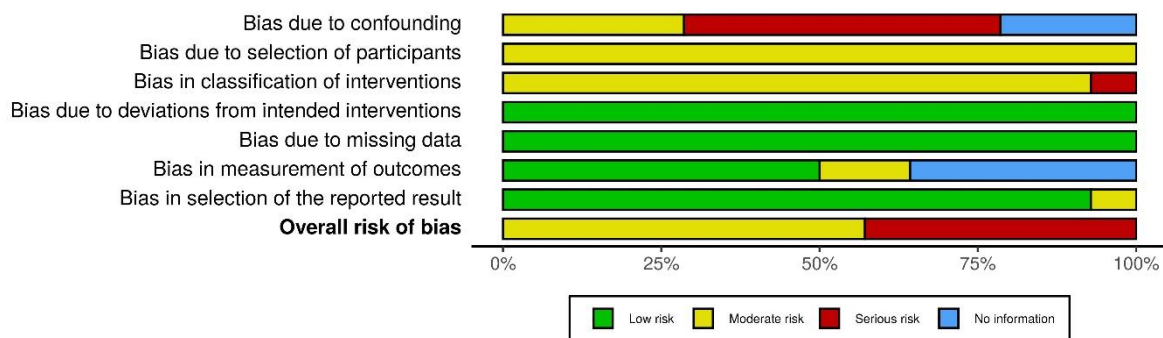
X Serious

- Moderate

+

Low

? No information



Fonte: Elaborada pelos autores através da ferramenta ROBINS-I (2021).

APÊNDICE F- Avaliação da síntese de evidências pelo GRADE

Antimicrobial Stewardship comparado a sem *Antimicrobial Stewardship* para adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica.

Certainty assessment						
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence

Adesão ao protocolo

52.875 (13 estudos)	Grave _{a,b,c}	Grave ^{e,h,i,j}	Não grave	Grave ^{d,f}	Nenhum	⊕○○ ○ MUITO BAIXA
------------------------	------------------------	--------------------------	-----------	----------------------	--------	----------------------------

Taxa de ISC

52.959 (11 estudos)	Grave _{a,b,c}	Grave ^{e,h,i,j}	Não grave	Grave ^{d,f}	Nenhum	⊕○○ ○ MUITO BAIXA
------------------------	------------------------	--------------------------	-----------	----------------------	--------	----------------------------

Relação custo-benefício

1.727 (3 estudos)	Grave _{a,b,c}	Não grave	Não grave	Grave ^f	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
----------------------	------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------

Fonte: Elaborada pelos autores através do Sistema GRADE (2021).

Explicação

- O tipo de desenho do estudo não permite que se faz um início da intervenção e do seguimento do mesmo tempo.
- Não há informação se os avaliadores estavam cegados.
- O período de seguimento dos grupos (antes e depois da intervenção) foi realizada em dois tempos diferentes.
- Intervalos de confiança muito cumprido
- Houve diferenças na população em relação as características demográficas, cirúrgicas e clínicas dos participantes.
- Não há informação em relação aos intervalos de confiança.
- Os períodos em cada uma das etapas estão confusos.
- Não há dados sociodemográficos nem clínicos dos pacientes.
- Num estudo houve diferença na população em relação aos procedimentos cirúrgicos realizados no período pré-intervenção e post-intervenção.
- Houve diferenças na população em relação as características demográficas, pré-cirúrgicas, cirúrgicas e clínicas dos participantes.