

UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA CIRÚRGICA E IMPACTOS DAS
INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS: UMA REVISÃO

MÔNICA SILVA DE ABREU

MARINGÁ – PR
2020

MÔNICA SILVA DE ABREU

**PROFILAXIA ANTIMICROBIANA CIRÚRGICA E IMPACTOS DAS
INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS: UMA REVISÃO**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Farmácia, sob a orientação da Prof^a. Dr. Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares.

MARINGÁ – PR

2020

FOLHA DE APROVAÇÃO
MÔNICA SILVA DE ABREU

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA CIRÚRGICA E IMPACTOS DAS
INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS: UMA REVISÃO

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Farmácia, sob a orientação da Prof^a. Dr. Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA CIRÚRGICA E IMPACTOS DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS: UMA REVISÃO

Mônica Silva de Abreu

RESUMO

As infecções do sítio cirúrgico (ISC) são responsáveis pelo aumento da morbimortalidade pós-operatória e elevação dos custos hospitalares, sendo a profilaxia antimicrobiana uma medida para prevenção. O uso inadequado de antimicrobianos pode causar complicações ao paciente, nesta perspectiva o farmacêutico pode promover o uso apropriado. O objetivo do presente estudo de revisão de literatura foi descrever de que forma os antimicrobianos são usados para profilaxia cirúrgica e quais são as intervenções que o farmacêutico pode realizar para garantir o uso racional, através de uma pesquisa em estudos indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual da Unicesumar, Google Acadêmico e do Pubmed. Os resultados evidenciam que a escolha do antimicrobiano para profilaxia é de acordo com o tipo de cirúrgica e com os microorganismos predominantemente encontrados nos tecidos do procedimento. Entretanto, o uso prolongado de antimicrobianos no pós-operatório está associado com reações adversas, como infecção por *Clostridium difficile* e resistência bacteriana. As principais intervenções farmacêuticas no ambiente hospitalar relatadas nos trabalhos são a revisão de prescrições, desenvolvimento de protocolos clínicos e fornecimento de educação aos profissionais da saúde. Os farmacêuticos causam impacto positivo nesta prática, melhorando a farmacoterapia e reduzindo os custos, contudo, mais estudos científicos são recomendados para compreender o papel desses profissionais nesta área de atuação.

Palavras-chave: Antibiótico, Antibioticoprofilaxia, Farmacêuticos, Infecção de Sítio Cirúrgico.

SURGICAL ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS AND THE IMPACTS OF PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS: A REVIEW

ABSTRACT

The surgical site infections (SSI) are responsible for the increase of post-surgical morbimortality cases and the hospital costs elevation, therefore, the antimicrobial prophylaxis is a prevention method. The inadequate application of antimicrobials could cause complications to the patient. In this perspective, the pharmacist can promote the appropriate use. The objective of this literature review study was describing the ways in which the antimicrobials are used for surgical prophylaxis and which interventions can the pharmacist perform in to ensure the rational usage, through a search in studies indexed in the databases of Unicesumar Virtual Library, Google Academic and Pubmed. The results convey that the antimicrobial for prophylaxis will be chosen according to the type of surgery being performed and also to the microorganisms found in the patient's tissues. However, the post-surgical extended use of

antimicrobials is associated to adverse reactions, for instance the infection over *Clostridium difficile* and bacterial resistance. The main interventions conducted by the pharmacists in the hospital reported in the works are reviewing prescriptions, developing clinical protocols and providing continuing education to health professionals. Pharmacists have a positive impact on this practice, improving pharmacotherapy and reducing costs. Although, more scientific studies are required to comprehend the role of the pharmacists in this field.

Keywords: Antibiotic, Antibiotic prophylaxis, Pharmacists, Surgical Site Infection.

1 INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são um grande problema de saúde em instituições de todo o mundo, em especial as Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC), caracterizadas como uma complicação ocorrida no local da incisão cirúrgica, tecido ou órgão manipulado (BRASIL, 2017a; BARROS *et al.*, 2019). Nos EUA, em 2015, das 687.200 IRAS cerca de 110.800 foram causadas por infecções do sítio cirúrgico (MAGILL *et al.*, 2018). De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil, as ISC ocupam o 3º lugar entre as IRAS, sendo que a maioria dessas infecções são consideradas evitáveis através de medidas e diretrizes de prevenção (BRASIL, 2017a).

É importante salientar que as infecções cirúrgicas ampliam as chances de morbimortalidade pós-operatória, prolongam o tempo de permanência hospitalar e aumentam os custos de internação (BADIA *et al.*, 2017; BARROS *et al.*, 2019). De acordo com um estudo de Lissovoy *et al.* (2009), nos EUA, as ISC aumentaram o tempo de estadia em aproximadamente 9 dias, totalizando cerca de 406,730 dias extras de internação e mais de US\$ 900 milhões em custos, o mesmo estudo apurou que a readmissão de casos de ISC somaram 521,9334 dias de atendimento com custos de quase US\$ 700 milhões, logo, os gastos totais foram de, aproximadamente, US\$ 1,6 bilhões.

Algumas estratégias utilizadas para prevenir as ISC se baseiam em redução do tempo de internamento para cirurgias eletivas, tricotomia, controle glicêmico, antisepsia do local da incisão cirúrgica e uso de antimicrobianos profiláticos (BRASIL, 2017a). A profilaxia antimicrobiana é caracterizada como a administração de agentes antimicrobianos antes da exposição à contaminação na incisão cirúrgica, com a finalidade de reduzir riscos de infecções (IERANO *et al.*, 2017; CRADER; VARACALLO, 2020).

Embora os antimicrobianos tenham como função auxiliar na prevenção de ISC, estudos apontam que eles são excessivamente prescritos, administrados em tempos inadequados e utilizados por períodos prolongados no pós-operatório (SATTI *et al.*, 2019; ALAHMADI *et al.*, 2020). O emprego indevido de antimicrobianos, incluindo escolha, dose e duração de uso, pode gerar reações adversas, causar a resistência bacteriana e elevar os custos para os sistemas de saúde (HALL; ALLEN; BARLOW, 2015; BRANCH-ELLIMAN *et al.*, 2019; BUTT *et al.*, 2019). Em hospitais, os antimicrobianos estão entre os fármacos mais prescritos, tanto para indicações terapêuticas quanto profiláticas, correspondendo a cerca de 20% a 50% dos gastos totais com medicamentos, além disso, são considerados o grupo medicamentoso que mais causa eventos adversos (PIEIDADE *et al.*, 2015).

O farmacêutico, enquanto profissional do medicamento, tem papel expressivo no uso adequado de antimicrobianos, com capacidade plena para gerenciar programas de administração, participar de comitês de controle de infecções hospitalares (CCIH) bem como desenvolver atividades educacionais (DANTAS, 2011; BUTT *et al.*, 2019). No ambiente hospitalar, o farmacêutico pode efetuar intervenções, que consistem em um ato planejado e realizado em conjunto com a equipe de saúde para melhorar a farmacoterapia do paciente (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Em um hospital na China, as intervenções lideradas por farmacêuticos reduziram o consumo de antimicrobianos e o tempo médio de internação em uma enfermaria de gastroenterologia (DU *et al.*, 2020). De modo semelhante, a presença de um farmacêutico no departamento de emergência diminuiu o tempo de administração e melhorou a adequação de antimicrobianos para pacientes com sepse (MOUSSAVI; NIKITENKO, 2016). Outro estudo constatou que, após a implantação de um programa de administração de antimicrobianos dirigidos por farmacêuticos, os custos anuais com estes medicamentos reduziram cerca de U\$ 350.000 (WATERS, 2015).

Em síntese, os antimicrobianos são utilizados para prevenção de ISC, contudo, o uso inadequado pode originar complicações ao paciente e é justamente o profissional farmacêutico quem possui a qualificação necessária para evitar tais eventos. Portanto, o objetivo desse trabalho foi descrever o uso de antimicrobianos na profilaxia cirúrgica, bem como detalhar as principais intervenções que o farmacêutico pode realizar para o uso racional desses medicamentos. Ademais, como objetivos específicos, buscou-se destacar quais são as principais deficiências quanto às práticas de profilaxia antimicrobiana descritas na literatura, fornecer informações para orientar o trabalho dos profissionais da saúde e evidenciar a importância clínica do farmacêutico.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa em artigos científicos, protocolos clínicos e livros indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual da Unicesumar, Google Acadêmico e do *Pubmed (Nacional Library of Medicine)*. Foram incluídos na pesquisa estudos redigidos em língua inglesa e língua portuguesa que abordavam os princípios da profilaxia antimicrobiana em cirurgia e a atuação do farmacêutico sobre o uso de antimicrobianos no período de 2010 a 2020, porém artigos de relevância citados nos estudos

selecionados foram incluídos mesmo que fora do período de busca estipulado. Ainda em relação aos critérios de seleção, teses, monografias e dissertações não foram escolhidos para compor este estudo.

Para busca de conteúdos, foram utilizados os seguintes termos em ambas as línguas: antimicrobianos, antibióticos, antimicrobianos profiláticos cirúrgicos, antibioticoprofilaxia, farmacêutico, intervenções farmacêuticas, *antimicrobials*, *antibiotics*, *antibiotic prophylaxis*, *pharmacist*, *pharmaceutical interventions*. Após seleção dos estudos com base no objetivo estabelecido para esta pesquisa, os dados foram analisados de forma descritiva e qualitativa.

3 RESULTADOS

3.1 PROFILAXIA ANTIMICROBIANA CIRÚRGICA

A profilaxia antimicrobiana cirúrgica trata-se da administração de agentes antimicrobianos para prevenção de infecções do sítio cirúrgico, com objetivo de reduzir a carga bacteriana contaminante da ferida e auxiliar as defesas naturais do paciente (HALL; ALLEN; BARLOW, 2015; IERANO *et al.*, 2017). O uso ideal baseia-se conforme a classificação da ferida cirúrgica, escolha do antimicrobiano, hora de administração e duração de uso (BRATZLER *et al.*, 2013; IERANO *et al.*, 2017).

As feridas cirúrgicas são classificadas de acordo com o potencial de contaminação (MANGRAM *et al.*, 1999) em:

- Cirurgias limpas: são aquelas primariamente fechadas, sem infecção e inflamação, onde não ocorreu a penetração nos tratos digestivos, geniturinário e respiratório.
- Cirurgias limpo-contaminadas: ocorre penetração nos tratos digestivo, geniturinário e respiratório sob condições controladas e sem contaminação incomum.
- Cirurgias contaminadas: realizadas em feridas abertas ou recentemente traumatizadas, com grande interrupção da técnica estéril ou derramamento do trato gastrointestinal. Incisões nas quais é encontrada inflamação aguda não purulenta podem ser incluídas.
- Cirurgias infectadas: realizadas em feridas traumáticas antigas com tecido desvitalizado, que envolve infecção clínica existente.

A profilaxia antimicrobiana é indicada em cirurgias contaminadas e limpo-contaminadas e, nas cirurgias infectadas, a utilização não é preventiva, mas sim terapêutica (BRATZLER *et al.*, 2013). O uso em cirurgias limpas não é recomendado visto que existe baixa

possibilidade de contaminação, entretanto, o emprego é aceito quando as consequências podem ser significativas, tais como procedimentos cardiovasculares, cranianos ou com implantação de próteses (MANGRAM *et al.*, 1999; BRATZLER *et al.*, 2013; IERANO *et al.*, 2017).

Os fatores de risco para ISC associados ao paciente incluem extremos de idade, infecções preexistentes, obesidade, comorbidades, imunossupressão, estado nutricional, tempo de hospitalização pré-operatório e procedimento cirúrgico recente (MANGRAM *et al.*, 1999; HALL; ALLEN; BARLOW, 2015; IERANO *et al.*, 2017). Dessa forma, a profilaxia antimicrobiana pode ser justificada em qualquer procedimento cirúrgico quando o paciente apresentar uma condição clínica associada ao risco de infecção (BRATZLER *et al.*, 2013).

A infecção no sítio cirúrgico dependerá da quantidade de patógenos, do grau de virulência e da resistência do hospedeiro, sendo a maioria dos patógenos oriundos da flora endógena da pele, mucosas e vísceras do paciente (MANGRAM *et al.*, 1999; HALL; ALLEN; BARLOW, 2015). Quando as incisões ocorrem na pele ou mucosas, os principais microrganismos são cocos gram-positivos como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (MANGRAM *et al.*, 1999; BRATZLER *et al.*, 2013). Nas incisões em órgãos gastrointestinais, os patógenos encontrados são bacilos gram-negativos, bacilos gram-positivos e alguns anaeróbios. Fontes exógenas de microrganismos incluem membros da equipe cirúrgica, ambiente da sala, instrumentos e materiais utilizados durante a cirurgia (MANGRAM *et al.*, 1999).

O antimicrobiano para profilaxia deve ser escolhido com base nos organismos prováveis de serem encontrados nos tecidos do procedimento, porém não deve originar reações adversas e nem causar impacto na microbiota do paciente e dos microrganismos presentes no hospital. Além disso, fatores como custo, toxicidade e segurança podem influenciar na escolha (BRATZLER *et al.*, 2013; CRADER; VARACALLO, 2020).

As cefalosporinas de primeira geração são os antimicrobianos mais empregados como primeira escolha para profilaxia cirúrgica, em especial, quando o possível patógeno for oriundo da flora microbiana da pele. A cefazolina, por exemplo, apresenta uma boa ação contra organismos gram-positivos e moderada atividade contra gram-negativos. Seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 2 horas, dessa forma, uma nova dose é necessária apenas após 3-4 horas (BRATZLER *et al.*, 2013; BRUNTON; DANDAN; KNOLLMAN, 2018).

Em procedimentos que necessitam de cobertura adicional para patógenos gram-negativos e anaeróbios (cirurgias gastrointestinais), podem ser empregadas as cefalosporinas de segunda geração como a cefoxitina ou cefuroxima, ou mesmo o metronidazol (nitroimidazol)

associado à cefazolina (BRUNTON; DANDAN; KNOLLMAN; 2018; BRATZLER *et al.*, 2013; CRADER; VARACALLO, 2020).

As cefalosporinas de terceira e quarta geração apresentam menor ação contra cocos gram-positivos, mas ação aumentada para bactérias da família Enterobacteriaceae, abrangendo também cepas produtoras de β -lactamases (ZHANG *et al.*, 2014; BRUNTON; DANDAN; KNOLLMAN; 2018). Contudo, recomenda-se utilizar antibacterianos com atividade moderada para atingir apenas os patógenos cirúrgicos específicos, em razão disso, esses medicamentos com amplo espectro de ação não são ideais como agentes de primeira escolha, visto que apresentam maior possibilidade de causar resistência bacteriana (ZHANG *et al.*, 2014; SATTI *et al.*, 2019).

Em contrapartida, hipersensibilidades às penicilinas influenciam na escolha do medicamento, visto que esses pacientes também podem apresentar alergia aos agentes beta-lactâmicos, assim, a clindamicina ou vancomicina são agentes alternativos para profilaxia (HALL; ALLEN; BARLOW, 2015; CRADER; VARACALLO, 2020). A vancomicina é utilizada também quando o paciente apresenta colonização ou possível hipótese de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), entretanto, sua infusão deve ser feita de forma lenta para minimizar reações adversas (síndrome do homem vermelho e hipotensão) em uma taxa ≥ 1000 mg/60 minutos (YUSUF; CROUGHS, 2020).

O antimicrobiano deve-se manter acima da concentração inibitória mínima (CIM) dos microrganismos no momento da incisão cirúrgica e durante todo o período do procedimento e, nesse caso, a parenteral é a via preferencial para administração (BRATZLER *et al.*, 2013; IERANO *et al.*, 2017). Diante disso, uma das recomendações é que a administração seja dentro de 60 minutos antes da incisão cirúrgica ou em 120 minutos antes da incisão para vancomicina ou fluoroquinolonas (BRATZLER *et al.*, 2013; CRADER; VARACALLO, 2020).

Um estudo de meta-análise realizado por Jonge *et al.* (2017) descreveu que a administração de antimicrobianos antes de 120 minutos da incisão cirúrgica ou após a incisão estava associada a um maior risco de infecção. Portanto, o ideal é considerar o tempo de meia-vida do fármaco para se calcular, com exatidão, o momento de administração, sendo recomendado a aplicação dentro de 60 minutos antes da incisão para antibióticos como cefazolina, cefoxitina e penicilinas em geral (JONGE *et al.*, 2017).

Doses adicionais de antimicrobianos profiláticos podem ser empregadas no intraoperatório em procedimentos prolongados que excedam duas meia-vidas do fármaco, quando existir perda significativa de sangue ou caso o paciente apresente disfunção renal (HALL; ALLEN; BARLOW, 2015; CRADER; VARACALLO, 2020). Todavia, a nova

administração deve ser compatível com o tempo de meia-vida da droga e deve ser baseada no tempo após a primeira dose no intraoperatória e não na duração da operação, sendo este um fator para redoses inadequadas (JONGE *et al.*, 2017).

A duração do uso de antimicrobianos na literatura ainda é contraditória, a recomendação é que a profilaxia seja descontinuada após o término do procedimento em cirurgias limpas, em 24 horas no pós-operatório para os demais tipos de cirurgias ou até mesmo em 48 horas para procedimentos cardíacos (BRATZLER *et al.*, 2013; CRADER; VARACALLO, 2020). Caso haja suspeita ou confirmação de infecção, deve-se considerar a modificação do esquema do antimicrobiano de acordo com exames microbiológicos e com o quadro clínico do paciente, contudo, nesses casos, o medicamento terá fins terapêuticos e não preventivos (BRATZLER *et al.*, 2013).

Segundo Branch-elliman *et al.* (2019), a profilaxia estendida no pós-operatório não resulta em uma redução adicional nas taxas de ISC, visto que a cada dia adicional de exposição aos antimicrobianos associam-se reações adversas, como lesão renal aguda e infecção por *Clostridium difficile*. Ademais, a lesão renal em especial pode estar relacionada com regimes contendo vários antimicrobianos ou com a utilização de agentes nefrotóxicos, como a vancomicina e aminoglicosídeos.

A profilaxia antimicrobiana cirúrgica pode alterar a flora bacteriana normal da mucosa gástrica protetora do indivíduo e facilitar a colonização e infecção por *Clostridium difficile*, levando a quadros de colite. Em geral, tais condições são agravadas com o uso de agentes de amplo espectro, durações prolongadas de profilaxia ou terapia e o uso de vários antimicrobianos (BRATZLER *et al.*, 2013; HALL; ALLEN; BARLOW, 2015; BRANCH-ELLIMAN *et al.*, 2019). A utilização de uma única dose de antimicrobiano no pré-operatório é uma maneira para reduzir o risco de infecção (BRATZLER *et al.*, 2013).

A Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASHP) desenvolveu diretrizes para a escolha de antimicrobianos profiláticos com base no tipo de procedimento cirúrgico (quadro 1) e recomendação de doses (tabela 1). Ademais, o uso de outros antimicrobianos complementares são com base em locais cirúrgicos específicos ou com possíveis resistências apresentadas pelo paciente ou pelo hospital. A dosagem, por sua vez, pode sofrer alterações devido a fatores como idade, função renal ou peso do paciente (IERANO *et al.*, 2017; CRADER; VARACALLO, 2020).

Quadro 1 - Principais antimicrobianos para profilaxia cirúrgica de acordo com tipo de cirurgia.

Tipo de cirurgia	Antimicrobiano	Antimicrobiano alternativo
Cardíaca	Cefazolina, cefuroxime	Clindamicina, vancomicina
Torácica	Cefazolina, Ampicilina + sulbactam	Clindamicina, vancomicina
Gastroduodenal	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina Gentamicina, fluorquinolona
Biliar	Cefazolina, cefoxitina	Clindamicina
Apendicectomia	Cefoxitina, Cefazolina + metronidazol	Clindamicina+Gentamicina, Metronidazol, Fluoroquinolona
Colorretal	Cefazolina + metronidazol, cefoxitina,	Clindamicina +Gentamicina, Metronidazol + gentamicina, Fluoroquinolona
Cesariana	Cefazolina	Clindamicina + Gentamicina
Vascular	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina
Urológica	Cefazolina, Cefazolina + metronidazol, Cefoxitina	Clindamicina, fluoroquilona
Ortopédica		
Limpo sem implantes	Nenhum	-
Com implantes	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina
Neurocirurgia	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina
Cirurgia plástica	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina

+: Associação

Fonte: Adaptado de Bratzler et al. (2013).

Tabela 1 - Recomendação de doses e intervalos de redoses para os principais antimicrobianos usados em profilaxia cirúrgica.

Antimicrobiano	Dose para adultos EV	Tempo de meia-vida (hora)	Tempo de redose (hora)
	2g ≥ 80 kg, 3g ≥ 120		
Cefazolina	kg	1.2–2.2	4
Cefuroxima	1,5 g	1-2	4
Cefotaxima	1 g	0.9–1.7	3
Cefoxitina	2 g	0.7–1.1	2
Ceftriaxona	2 g	5.4–10.9	NA*
Ciprofloxacino	400 mg	3–7	NA*
Clindamicina	900 mg	2–4	6
Ertapenem	1 g	3–5	NA*
Gentamicina	5 mg/kg	2–3	NA*
Levofloxacino	500 mg	6–8	NA*
Metronidazol	500 mg	6–8	NA*
Vancomicina	15 mg/kg	4–8	NA*

NA*: Não aplicável devido à meia-vida prolongada do medicamento

Fonte: Adaptado de Bratzler et al. (2013).

3.2 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS SOBRE O USO DE ANTIMICROBIANOS

Os farmacêuticos são membros essenciais das equipes de administração de antimicrobianos. No contexto hospitalar, seu papel não é somente administrativo na programação de medicamentos, pois também compreende a assistência junto à equipe de saúde na monitorização do quadro clínico e tratamento do paciente durante sua permanência hospitalar (DANTAS, 2011; PARENTE; MORTON, 2018).

Inserido na Comissão de Controle e Infecção Hospitalar (CCIH) e na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), o farmacêutico participa da criação de políticas para a seleção de antimicrobianos e elaboração de protocolos clínicos de uso terapêutico e profilático em infecções (DANTAS, 2011).

No âmbito hospitalar, o farmacêutico pode fazer revisões da farmacoterapia dos pacientes quanto à adequação da indicação, dose, via de administração e duração de uso (PARENTE; MORTON, 2018). Para tal ação, o profissional deve verificar se o antimicrobiano foi selecionado com base nos sintomas e microrganismos envolvidos no diagnóstico, bem como se a dosagem seguiu parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PARENTE; MORTON, 2018; DUFFY; THOMAS, 2019).

Como parte da revisão, o profissional pode identificar os pacientes que estão melhorando clinicamente e os que atendem os critérios para modificação de terapia, de modo a realizar alterações. Tais intervenções podem incluir redução ou ampliação de espectro antimicrobiano, substituição de terapia intravenosa para oral, ajuste de dose, descontinuação de uso e identificação de reações adversas (BRASIL, 2017b; DUFFY; THOMAS, 2019). Além disso, é essencial que o farmacêutico faça o acompanhamento dos medicamentos em uso sempre que o paciente for transferido de enfermaria ou receber alta (ACSQHC, 2018).

Para o monitoramento da terapia, podem ser solicitados exames laboratoriais pertinentes para a verificação de susceptibilidade antimicrobiana. Dessa forma, o farmacêutico pode fornecer informações para alteração de terapia com agentes de estreito espectro de ação ou mesmo para a alteração do antimicrobiano quando o microrganismo for resistente (ACSQHC, 2018; PARENTE; MORTON, 2018). Igualmente, antimicrobianos prescritos com duplicidade terapêutica devem ser notificados, pois essa ação permite que o farmacêutico eduque o prescritor no momento da intervenção (BRASIL, 2017b; ACSQHC, 2018; PARENTE; MORTON, 2018).

Outra questão que deve ser analisada pelo farmacêutico é o risco de alergias relacionadas ao uso de antibacterianos, em especiais, alergias à penicilina. Nesse contexto, o

farmacêutico, por meios de consultas, pode avaliar a probabilidade de uma real alergia usando questionários ou testes cutâneos, além de evitar possíveis reações adversas ou a prescrição de antimicrobianos de amplo espectro (DUFFY; THOMAS, 2019).

É importante mencionar que cabe ao farmacêutico restringir a dispensação de antibacterianos mediante o preenchimento de formulários para garantir o uso apropriado. Entretanto, devido aos avanços tecnológicos e com o uso da prescrição eletrônica, este profissional pode contribuir de forma ainda mais efetiva na farmacoterapia do paciente, pois os sistemas especializados permitem que sejam realizados tanto a restrição de prescrição quanto o fornecimento de informações que auxiliem o profissional prescriptor a prescrever agentes antimicrobianos alternativos (DANTAS, 2011; DUFFY; THOMAS, 2019).

Ainda, é aconselhável que o farmacêutico realize o dimensionamento do consumo de antimicrobianos por meio da dose diária definida (DDD), com o intuito de conhecer o perfil de utilização, auxiliar na produção de relatórios e avaliar os gastos, de forma a orientar modificações na política ou prática clínica (DANTAS, 2011; DUFFY; THOMAS, 2019).

Por fim, o farmacêutico pode desenvolver atividades educacionais ao fornecer informações sobre a administração de antimicrobianos e prevenção de infecções para profissionais da saúde, pacientes e familiares. Tais ações podem incluir intervenções com auditorias e *feedback*, realização de conferências clínicas, emissão de boletins informativos, participação em comitês e realização de treinamentos para equipes de saúde (ASHP, 2010; PARENTE; MORTON, 2018).

Quadro 2 - Principais atribuições do farmacêutico sobre o uso de antimicrobianos na unidade hospitalar.

Funções	
Farmacoterapia do paciente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Realizar visitas clínicas. ▪ Auxiliar na seleção apropriada de antimicrobianos. ▪ Otimizar a terapia (ajuste de dose, frequência e duração). ▪ Revisar os resultados de exames de susceptibilidade antimicrobiana. ▪ Identificação de histórico de alergias, reações adversas e interações. ▪ Recomendar a troca intravenosa para oral for quando necessário e seguro.
CCIH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaborar e revisar protocolos terapêuticos e profiláticos. ▪ Estruturar rotinas de dispensação e restrição de antimicrobianos. ▪ Fornecer material para preparo de antimicrobianos (diluição, reconstituição, estabilidade, compatibilidade, posologia e via de administração). ▪ Elaborar relatórios sobre o consumo e custo de antimicrobianos. ▪ Participar de projetos de pesquisa sobre controle de infecção hospitalar. ▪ Educar prescritores e demais profissionais da saúde.

Fonte: Adaptado de Dantas (2011) e ACSQHC (2018).

3.3 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS SOBRE A PROFILAXIA ANTIMICROBIANA.

É importante esclarecer que poucos estudos se destinam a descrever o papel do farmacêutico frente à profilaxia antimicrobiana cirúrgica. A partir do levantamento bibliográfico nas bases de dados anteriormente mencionadas, foram encontrados um total de 12 estudos, contudo, 05 pesquisas foram excluídas por não apresentarem disponibilidade de acesso integral e outras 03 foram excluídas por não apresentarem de forma clara a atuação do farmacêutico nessa área. O Quadro 3, a seguir, resume informações dos estudos incluídos nesta pesquisa, os quais serão discutidos posteriormente de forma detalhada.

Quadro 3 - Atuação do farmacêutico sobre o uso de antimicrobianos profiláticos em cirurgias.

Autores	Título	Metodologia	Principais resultados
Zhang <i>et al.</i> (2014)	<i>Pharmacist interventions for prophylactic antibiotic use in urological in patients undergoing clean or clean-contaminated operations in a chinese hospital.</i>	Estudo retro-prospectivo de pré e pós-intervenção farmacêutica em pacientes submetidos a cirurgias limpas e contaminadas no departamento de urologia em um hospital na China.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redução no uso de antimicrobianos de amplo espectro. ▪ Diminuição da duração de uso e consumo médio de antimicrobianos. ▪ Redução de custos.
Wang <i>et al.</i> (2015)	<i>Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section.</i>	Estudo prospectivo de pré e pós-intervenção farmacêutica em pacientes submetidas a cirurgias de cesariana no departamento de ginecologia e obstetrícia em um hospital na China.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redução nos custos com antimicrobianos. ▪ Redução nos custos de hospitalização. ▪ Aumento do uso racional de antimicrobianos.
Zhou <i>et al.</i> (2016)	<i>Optimizing prophylactic antibiotic practice for cardiothoracic surgery by pharmacists' effects.</i>	Estudo retro-prospectivo de pré e pós-intervenção farmacêutica em pacientes submetidos a cirurgias cardiorácicas do tipo limpo e limpo-contaminadas em um hospital na China.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminuição na taxa de ISC. ▪ Redução nos custos com antimicrobianos. ▪ Redução no tempo de hospitalização.
Butt <i>et al.</i> (2019)	<i>Post-surgical antibiotic prophylaxis: Impact of pharmacist's educational intervention on appropriate use of antibiotics.</i>	Estudo prospectivo de pré e pós-intervenção em pacientes submetidos a cirurgias gerais limpas e limpo-contaminadas em um hospital no Paquistão.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redução no consumo médio de antimicrobianos. ▪ Racionalidade na seleção de antibióticos, dose, frequência e duração de uso.

Fonte: Elaborado pelo autor a partir dos resultados da pesquisa.

No primeiro estudo analisado, foi realizada uma avaliação pré e pós-intervenção do farmacêutico sobre o uso de antimicrobianos profiláticos em procedimentos urológicos. No período de intervenção, o farmacêutico efetuou monitoramento dos prontuários médicos eletrônicos e das prescrições antes das cirurgias. Quando identificou algum antimicrobiano inadequado, o profissional comunicou-se com o cirurgião para corrigir os erros de medicação. No grupo pré-intervenção, foi observado que 100% dos pacientes receberam antimicrobianos para profilaxia, contudo, essa administração seria necessária em apenas 51,46% dos casos (ZHANG *et al.*, 2014).

Adicionalmente, na pesquisa de Wang *et al.* (2015), o farmacêutico fornecia educação aos obstetras sobre o uso de antimicrobianos em procedimentos de cesariana eletiva. Realizava revisões das prescrições pelos prontuários eletrônicos e, quando observava irregularidades, comunicava-se com o obstetra para conceder recomendações clínicas, assim como promovia *feedbacks* para a administração do hospital sobre os principais problemas. Após a atuação do farmacêutico, foi constatado que, no grupo pré-intervenção, o antimicrobiano mais utilizado (sulbenicilina sódica) era excretado pelo leite materno e não fornecia cobertura adequada aos microrganismos do procedimento, a intervenção então foi padronizar a cefazolina como primeira escolha, uma vez que é um agente mais seguro e barato.

Em outro estudo, os dados foram coletados a partir dos prontuários de pacientes submetidos a cirurgias cardiotorácicas. No período de intervenção, havia um farmacêutico clínico e suas principais intervenções consistiam em: participar de visitas nas enfermarias, realizar planos de tratamento medicamentoso, comunicar-se com os cirurgiões quando os antimicrobianos prescritos eram irracionais, fornecer educação e apostilas sobre profilaxia antimicrobiana para residentes cirúrgicos e para as enfermeiras que executavam as prescrições. Durante a avaliação, detectou-se que, no grupo pré-intervenção, a primeira dose do antimicrobiano foi administrada no tempo apropriado em 45,9% dos pacientes em comparação com 97,6% do grupo pós-intervenção (ZHOU *et al.*, 2016).

Mais recentemente, Butt *et al.* (2019) realizou um estudo de pré e pós-intervenção do farmacêutico no período pós-cirúrgico. Os resultados do estudo de pré-intervenção foram compartilhados em reuniões com cirurgiões, residentes e enfermeiras, onde os principais problemas quanto ao uso de antimicrobianos profiláticos e as medidas de precaução foram discutidas e revisadas. Após a intervenção educacional do farmacêutico, houve um aumento na utilização de cefalosporinas de primeira geração, melhoria na dose, frequência e duração do uso de antimicrobianos, com uma redução significativa no custo desses medicamentos.

4 DISCUSSÕES

As infecções do sítio cirúrgico são responsáveis por grande parte das infecções no ambiente hospitalar, sendo a utilização de antimicrobianos uma estratégia de prevenção (BRASIL, 2017a). Estima-se que a profilaxia com antimicrobianos corresponda a um terço dos antibióticos usados no hospital e cerca de 80% dos utilizados em procedimentos cirúrgicos (KHAN *et al.*, 2020). Contudo, o emprego desses medicamentos deve ser feito de forma complementar para a redução de ISC, não substituindo as demais técnicas cirúrgicas e nem sendo utilizado para amenizar medidas inadequadas para prevenção de infecções (MAGRAM *et al.*, 1999; IERANO *et al.*, 2017).

A literatura descreve que os erros predominantes quanto à prática de profilaxia é a escolha de antimicrobianos inadequados (caros e de amplo espectro), administração de doses pré-operatórias no tempo inapropriado, doses altas, combinações desnecessárias e utilização prolongada no período pós-operatório (ZHOU *et al.*, 2016; BUTT *et al.*, 2019; SATTI *et al.*, 2019; ALAHMADI *et al.*, 2020).

A escolha do agente errado pode não fornecer cobertura satisfatória aos principais patógenos encontrados em feridas cirúrgicas e deixar o paciente vulnerável a adquirir infecções (WANG *et al.*, 2015). De modo semelhante, a administração de antimicrobianos muito tempo antes da incisão cirúrgica ou após pode propiciar concentrações inibitórias insuficientes (JONGE *et al.*, 2017).

Em contrapartida, o uso prolongado de antimicrobianos no pós-operatório não só eleva os custos para os sistemas de saúde, como também causa a disseminação de agentes resistentes e expõe o paciente a infecções por *Clostridium difficile* (HALL; ALLEN; BARLOW, 2015; BRANCH-ELLIMAN *et al.*, 2019). A resistência bacteriana é uma mutação genética que acontece após a exposição a estas drogas, isso confere proteção aos microrganismos e resulta em uma ausência de tratamento efetivo para infecções (BARROS *et al.*, 2019).

Abubakar, Sulaiman e Adesiyun (2019) relatam em seus estudos que o uso de antimicrobianos foi prolongado em mais de dois terços dos procedimentos cirúrgicos, sendo justificado pela percepção equivocada dos prescritores de que profilaxia estendida está associada a menor risco de ISC. Zhang *et al.* (2014) descreve que na China os médicos praticam a medicina defensiva, por isso, prescrevem regimes prolongadas de antimicrobianos para minimizar complicações e se protegerem de ações judiciais. Butt *et al.* (2019), por sua vez, retrata que, em países em desenvolvimento como o Paquistão, os cirurgiões tendem a prescrever

agentes de amplo espectro por períodos longos pelo medo de infecção, superlotação e más condições de higiene dos hospitais.

Essas condições motivam a necessidade de se utilizar antimicrobianos com o menor espectro de ação, pelo menor tempo possível e somente quando o benefício clínico for maior que os riscos (HALL; ALLEN; BARLOW, 2015). Para que tais ações sejam cumpridas dentro dos hospitais, faz-se necessária a participação em conjunto de equipes multiprofissionais, incluindo médicos, microbiologistas, farmacêuticos e enfermeiros.

Os farmacêuticos, em especial, podem realizar intervenções para melhorar o uso de antimicrobianos a partir do desenvolvimento de protocolos clínicos, revisão de prontuários médicos, restrição de dispensação, bem como treinamento educacional para os profissionais de saúde (ZHOU *et al.*, 2016; DUFFY; THOMAS, 2019; BUTT *et al.*, 2019).

As evidências disponíveis mostram que as intervenções farmacêuticas causam um impacto positivo na prática de profilaxia antimicrobiana cirúrgica, melhorando o uso de antimicrobianos e reduzindo os custos (ZHANG *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2016; BUTT *et al.*, 2019). Zhang *et al.* (2014) ainda sugere que os resultados das atuações devem ser apresentadas a formuladores de políticas públicas, a fim de expandir essas intervenções a outros hospitais, assim como os administradores hospitalares devem aumentar o número de farmacêuticos clínicos nas unidades de saúde.

Por outro lado, uma limitação da pesquisa atual foi a pequena quantidade de estudos encontrados nas bases de dados que relataram as intervenções do farmacêutico especificamente sobre a profilaxia antimicrobiana em cirurgia. Esse fato pode ser justificado, uma vez que a busca se deu por termos na língua inglesa e na língua portuguesa, presentes no título, resumo e palavras-chave dos trabalhos, dessa forma, pesquisas realizadas por farmacêuticos que não explicitaram os termos não foram encontradas.

Sob outra perspectiva, o reduzido número de estudos pode ser explicado pela carência de trabalhos realizados sobre as funções do farmacêutico neste campo. Wang *et al.* (2015) e Zhou *et al.* (2016) mencionam que poucas literaturas foram encontradas sobre a intervenção farmacêutica na profilaxia antimicrobiana em suas respectivas áreas de pesquisas. Esses resultados conferem com outros achados e, nesse sentido, Abubakar e Tangiisura (2020) descreveram que as atividades mais comuns dos farmacêuticos era avaliar a adequação da prescrição de antimicrobianos e monitorar o consumo, contudo, o envolvimento desses profissionais no desenvolvimento de diretrizes para profilaxia antimicrobiana cirúrgica era praticamente nulo.

Sabe-se que os farmacêuticos possuem diversas dificuldades em suas atuações na administração de antimicrobianos e, entre as principais barreiras, estão a ausência de tempo devido à realização de atividades não clínicas, a falta de treinamento em relação às doenças infecciosas e a falta de reconhecimento dos médicos em seguir as intervenções sugeridas (WEIER *et al.*, 2018; ABUBAKAR; TANGIISURA, 2020). Com base nisso, é importante que os cursos de graduação e pós-graduação em farmácia enfatizem mais em suas grades curriculares os assuntos referentes a infecções e uso de antimicrobianos, assim como é necessário que mais investimentos sejam destinados aos programas de administração de antimicrobianos com o propósito de promover o envolvimento dos farmacêuticos nessa área.

5 CONCLUSÃO

Uma das estratégias para prevenção de infecções do sítio cirúrgico é a utilização de antimicrobianos profiláticos, contudo, a eficácia dessa prática está relacionada à escolha do antimicrobiano, ao momento de administração e à duração de uso. A não observância desses fatores constitui os principais usos irracionais dentro dos hospitais. O farmacêutico pode realizar intervenções para melhorar os efeitos terapêuticos desses medicamentos e reduzir custos para os sistemas de saúde, por meio de revisões de prescrições, elaboração de protocolos clínicos e treinamento educacional para os profissionais de saúde.

Estudos futuros envolvendo o papel clínico do farmacêutico sobre o uso de antimicrobianos para profilaxia cirúrgica são altamente recomendados para preencher essa lacuna do conhecimento, visto que novas informações são fundamentais tanto para orientar, de maneira mais efetiva, a atuação desses profissionais quanto para garantir a segurança e o cuidado do paciente.

REFERÊNCIAS

ABUBAKAR, U.; SYED SULAIMAN, S.A.; ADESIYUN, A. G. Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship interventions on compliance with surgical antibiotic prophylaxis in obstetric and gynecologic surgeries in Nigeria. **PloS one**, v. 14, n. 3, mar. 2019.

ABUBAKAR, U.; TANGIISURAN, B. Nationwide survey of pharmacists' involvement in antimicrobial stewardship programs in Nigerian tertiary hospitals. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 21, p. 148-153, jun. 2020.

ALAHMADI, Y. M. et al. Adherence to the guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis in a Saudi tertiary care hospital. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 15, n. 2, p. 136–141, mar. 2020.

ARAUJO, E. O. et al. Intervenções Farmacêuticas em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 3, p. 25-30, ago. 2017.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 67, n. 7, p. 575–577, abr. 2010.

AUSTRALIAN COMMISSION ON SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE. **Antimicrobial stewardship in Australian health care**. Role of the pharmacist and pharmacy services in antimicrobial stewardship. Sydney: ACSQHC, 2018.

BADIA, J. et al. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. **Journal of Hospital Infection**, v. 96, n. 1, p. 1–15, mai. 2017.

BARROS C.S.M.A. et al. Infecções de sítio cirúrgico: incidência e perfil de resistência antimicrobiana em Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Baiana de Enfermagem**, v.33, 2019.

BRANCH-ELLIMAN, W. et al. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. **JAMA Surgery**, v. 154, n. 7, p. 590, abr. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde**. Brasília: Anvisa, 2017a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Brasília: Anvisa, 2017b.

BRATZLER, D. W. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 70, n. 3, p. 195–283, fev. 2013.

BRUNTON, L.L.; DANDAN, R. H.; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

BUTT, S. Z. et al. Post-surgical antibiotic prophylaxis: Impact of pharmacist's educational intervention on appropriate use of antibiotics. **Journal of Infection and Public Health**, v. 12, n. 6, p. 854–860, dez. 2019.

CRADER, M.F.; VARACALLO, M. Preoperative antibiotic prophylaxis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; mar. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442032/>. Acesso em: 10 dez. 2020.

- DANTAS, S. C.C. Farmácia e controle das infecções hospitalares. **Pharmacia Brasileira**, v. 1, n. 80, p. 1-20, 2011.
- DU, Y. et al. Impact of a Multifaceted Pharmacist-Led Intervention on Antimicrobial Stewardship in a Gastroenterology Ward: A Segmented Regression Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, abr. 2020.
- DUFFY, E.; THOMAS, M. Management of Infectious Diseases and the Pharmacist's Role—Antibiotic Stewardship. In: BABAR, Z. U. D. (Org.). **Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy**. Elsevier Science & Technology, 2019, v. 1, p. 723-729.
- HALL, C.; ALLEN, J.; BARLOW, G. Antibiotic prophylaxis. **Surgery (Oxford)**, v. 33, n. 11, p. 542–549, out. 2015.
- IERANO, C. et al. Surgical antimicrobial prophylaxis. **Australian Prescriber**, v. 40, n. 6, p. 225 -225, dez. 2017.
- JONGE, S. W. D. et al. Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection. **Medicine**, v. 96, n. 29, jul. 2017.
- KHAN, Z. et al. Audit of pre-operative antibiotic prophylaxis usage in elective surgical procedures in two teaching hospitals, Islamabad, Pakistan: An observational cross-sectional study. **PloS one**, v. 15, n. 4, abr. 2020.
- LISSOVOY, G. D. et al. Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. **American Journal of Infection Control**, v. 37, n. 5, p. 387–397, jun. 2009.
- MAGILL, S. S. et al. Changes in prevalence of health care–associated infections in US hospitals. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 18, p. 1732-1744, nov. 2018.
- MANGRAM, A.J. et al. Guideline for prevention of surgical site infection. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 20, n. 4, p. 247-280, abr. 1999.
- MOUSSAVI, K.; NIKITENKO, V. Pharmacist impact on time to antibiotic administration in patients with sepsis in an ED. **The American journal of emergency medicine**, v. 34, n. 11, p. 2117-2121, nov. 2016.
- PARENTE, D. M.; MORTON, J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 5, p. 929–936, set. 2018.
- PIEIDADE, D.V. et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 48, n. 3, p. 295-307, jun. 2015. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/104323> Acesso em: 10 dez. 2020.
- SATTI, M. Z. et al. Compliance Rate of Surgical Antimicrobial Prophylaxis and its Association with Knowledge of Guidelines Among Surgical Residents in a Tertiary Care Public Hospital of a Developing Country. **Cureus**, v. 11, n. 5, mai. 2019.

WANG, J. et al. Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section. **Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 53, n. 08, p. 605–615, ago. 2015.

WATERS, C.D. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 72, n. 6, p. 466-468, mar. 2015.

WEIER, N. et al. Pharmacist participation in antimicrobial stewardship in Australian and French hospitals: a cross-sectional nationwide survey. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 3, p. 804-813, mar. 2018.

YUSUF, E.; CROUGHS, P. Vancomycin prophylaxis in prosthetic joint surgery? **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 1, p. 3–5, out. 2020.

ZHANG, H.X. et al. Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, fev. 2014.

ZHOU, L. et al. Optimizing Prophylactic Antibiotic Practice for Cardiothoracic Surgery by Pharmacists' Effects. **Medicine**, v. 95, n. 9, mar. 2016.