



**ÉRICO
FERNANDES
DA SILVA
CARVALHO**

Ferramentas *e-Health* para melhorar o uso de antibióticos



**ÉRICO
FERNANDES
DA SILVA
CARVALHO**

Ferramentas *e-Health* para melhorar o uso de antibióticos

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Molecular, realizada sob a orientação científica do Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro, Professora Auxiliar do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro e coorientação da Doutora Maria de Fátima dos Santos Marques Roque, Professora Adjunta na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda

Este trabalho foi financiado pelo projeto e-HealthResp [PTDC/SAU-SER/31678/2017], através do COMPETE 2020 – Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (POCI-01-0145-FEDER-031678), na sua componente FEDER, e por fundos nacionais através da FCT/MCTES.



o júri

presidente

Professora Doutora Ana Gabriela da Silva Cavaleiro Henriques
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

vogal - Orientador

Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

vogal - Arguente

Doutora Fabiana Rossi Varallo
Professora, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Usp

agradecimentos

Agradecer!... Algo muito mais complexos do que dizer um “Muito obrigado!”.

Foram várias as pessoas que me ajudaram durante este percurso, as ajudas fizeram-se sentir das mais variadas maneiras. Toda esta ajuda foi de extrema importância para que, hoje, eu possa estar a realizar este sonho.

Não posso deixar de agradecer a todos os professores que tive ao longo desta jornada, especialmente à minha orientadora Prof.^a Dra. Maria Teresa Herdeiro e coorientadora Dra. Maria de Fátima dos Santos Marques Roque por me terem ajudado, acompanhado e orientado ao longo do desenvolvimento deste estudo.

Um muito obrigado, a todos os colegas que me acompanharam durante este percurso. Um abraço especial ao Alexandre, que foi essencial na minha adaptação, estando sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas. E ainda, à Marta Estrela que ao longo deste último ano me ajudou e ensinou muitas coisas.

Aos meus pais, que são um exemplo de dedicação e esforço. Foram tantas provas e obstáculos desde o início desta caminhada até hoje, mas, eles nunca deixaram de me apoiar e incentivar. À minha irmã, que mesmo com o seu modo peculiar de ser, sempre me deu forças.

Por fim, à minha esposa Ariane!... o que dizer dela?! Companheira, amiga e confidente sempre a dar-me forças nos momentos mais difíceis. Durante esta caminhada, nunca me deixou desistir e por vezes negligenciou as suas obrigações para ajudar-me.

Sem vocês nada disto seria possível.

palavras-chave

sistema de apoio à decisão clínica; CDSS; antibióticos.

resumo

O problema das resistências bacterianas é um importante problema de saúde pública e uma das importantes causas identificada é o uso inadequado de antibióticos. Têm sido desenvolvidas ferramentas eletrônicas de apoio à tomada de decisão clínica com o objetivo de melhorar a qualidade das prescrições de antibióticos.

Neste estudo, apresentamos uma revisão sistemática da literatura com base nos estudos publicados na PubMed e na EMBASE até fevereiro 2020, com o objetivo de avaliar o impacto das ferramentas *e-Health* no uso de antibióticos para o tratamento de infecções respiratórias, a acessibilidade das ferramentas na prescrição/dispensa e uso de antibióticos pelos profissionais de saúde e a avaliação a exposição à intervenção usando o *clinical decision support system* (CDSS).

Os resultados obtidos demonstram um impacto positivo dos CDSS na prescrição e no uso de antibióticos para infecções do trato respiratório, tanto em relação aos doentes quanto aos profissionais de saúde.

Os CDSS apresentaram ter um grande potencial como ferramentas para melhorar o atendimento clínico e os resultados dos doentes.

keywords

clinical decision support system; CDSS; antibiotics.

abstract

The problem of bacterial resistance is an important public health problem and one of the most important causes identified is the inappropriate use of antibiotics. Electronic tools have been developed to support clinical decision-making to improve the quality of antibiotic prescriptions.

In this study, we present a systematic review of literature based on the studies published in Pubmed and EMBASE until February 2020, with the aim of assessing the impact of e-health tools on the use of antibiotics for treatment of respiratory infections, the accessibility of tools in the prescription/dispensing and use of antibiotics by health professionals and evaluation of exposure to intervention using the clinical decision support system (CDSS).

The obtained results demonstrate a positive impact of CDSS on the prescription and use of antibiotics for respiratory tract infections, both for patients and health professionals.

The CDSS demonstrated great potential as tools to improve clinical care and patient outcomes.

Índice

Lista de figura.....	i	
Lista de tabelas	i	
Lista de acrónimo	ii	
1	Introdução	1
2	Revisão de literatura	2
2.1	Microrganismos	2
2.2	Desenvolvimento e evolução dos antibióticos.....	4
2.3	Contextualização atual do uso inadequado de antibiótico	7
2.4	Necessidade de apoio informático no armazenamento e análise de informações	10
2.5	Sistemas informatizados de controlo e suporte à decisão clínica	13
2.6	Aceitabilidade e usabilidade do sistema de apoio à decisão clínica na rotina diária da decisão	15
2.6.1	O Sistema de registo de saúde eletrónico	17
2.6.2	Sistema de entrada computadorizada de pedido médico	20
2.6.3	Suporte de decisão clínica.....	22
2.6.4	Sistemas de apoio à decisão clínica	24
2.7	Eficácia dos sistemas de apoio à decisão clínica no combate à resistência a antibióticos	28
3	Objetivos.....	29
4	Metodologia.....	30
4.1	Metodologia de pesquisa	30
4.1.1	Declaração dos principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises..	31
4.1.2	Bases de dados	32
4.1.3	Pesquisa bibliográfica	34

4.1.4	Critérios de seleção dos estudos	34
4.1.5	Análise da qualidade dos estudos incluídos.....	35
4.1.6	Extração de dados	35
5	Resultados	36
5.1	Seleção dos artigos.....	36
5.2	Avaliação da qualidade	37
5.3	Características dos estudos	38
5.4	<i>Outcomes</i> dos artigos incluídos	44
6	Discussão	47
6.1	Limitações do estudo	52
6.2	Pesquisas futuras	53
7	Conclusão.....	54
8	Referências bibliográficas.....	55
9	Anexos	67
9.1	Anexo A- <i>E-Health Tools to Improve Antibiotic Use and Resistances: A Systematic Review</i>	67

Lista de figura

Figura 1 - Aplicação de estratégias de pesquisa para recuperar o número de estudos para análise. Fonte: Elaboração própria.	37
--	----

Lista de tabelas

Tabela 1 - Resultados da avaliação de qualidade.	38
Tabela 2 – Estudos incluídos na revisão sistemática.	41
Tabela 3 – Resumo dos resultados sobre a prescrição de antibióticos dos artigos incluídos no estudo.	45
Tabela 4 – Resumo dos resultados dos estudos incluídos sobre concordância / adesão às diretrizes.	46

Lista de acrónimo

CDS	<i>Clinical decision support</i> / Suporte de decisão clínica
CDSS	<i>Clinical Decision Support System</i> / Sistemas de apoio à decisão clínica
CPOE	<i>Computerized Physician order entry systems</i> / Sistema de entrada computadorizado de pedido médico
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> / Ácido desoxirribonucleico
DSS	<i>Decision support system</i> / Sistemas de suporte à decisão
EHR	<i>Electronic Health records</i> / Registo de saúde eletrónicos
IOS	<i>International Organization for Standardization</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
NMA	<i>Network meta-analysis</i>
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design</i> / população, intervenção, control, resultados e desenho do estudo
PMC	<i>PubMed Central</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> / Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> / Ácido ribonucleico
TIC	Tecnologias da informação e da comunicação

1 Introdução

Na prática médica clínica são geralmente percebidos dois processos essenciais, a interpretação de sintomas e sinais para realizar o diagnóstico e a indicação do tratamento. Por conseguinte, a utilização apropriada do conhecimento existente é fundamental para o sucesso destes processos (Balogh et al., 2015). Com toda a informação disponível, os profissionais de saúde desenvolvem e colocam à prova um conjunto de hipóteses para chegarem a um diagnóstico, ou conjunto de diagnósticos pretendidos. A partir destes, e geralmente com base em protocolos ou *guidelines* padrão, os profissionais de saúde esboçam e indicam um tratamento adequado (Balogh et al., 2015; Jutel A. 2009).

Neste pressuposto, a usabilidade de um sistema informático construído para servir de apoio na tomada de decisões clínicas, colaborando com os profissionais de saúde no processo de diagnóstico, bem como nas diferentes etapas associadas ao cuidado do doente, tais como a definição de planos terapêuticos, prescrição de antibióticos, procedimentos e controlo da resistência aos antibióticos, entre outros é vital na prática clínica diária.

Neste trabalho, apresentamos uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar o impacto das ferramentas *e-Health* no uso de antibióticos, avaliar a acessibilidade destas ferramentas na prescrição/dispensa e uso de antibióticos pelos profissionais de saúde e avaliar a utilização dos sistemas de apoio à decisão clínica (*Clinical Decision Support System* - CDSS) em infeções respiratórias. Deste modo e para desenvolver os objetivos propostos dividiu-se o trabalho em cinco partes.

Na primeira parte apresenta-se uma revisão da literatura que incide, entre outros temas, sobre o papel dos microrganismos, na utilização dos antibióticos e no uso inadequado destes, na necessidade de apoio informático no armazenamento da informação e no surgimento de sistemas informáticos de suporte à decisão clínica, na sua aceitabilidade e usabilidade na rotina diária de decisão e no seu impacto no combate à resistência aos antibióticos.

Posteriormente designaram-se os objetivos do trabalho e referiu-se a metodologia utilizada. Nas fases seguintes são apresentados os resultados onde se descreve a pesquisa bibliográfica efetuada, os critérios de seleção dos artigos, a análise da qualidade e extração dos dados e uma síntese destes. De seguida apresenta-se a discussão dos resultados, as

limitações do estudo, as recomendações, pesquisas futuras e uma breve conclusão dos trabalhos.

2 Revisão de literatura

2.1 Microrganismos

Os microrganismos são um grupo amplo e diverso de organismos microscópicos, que existem como células isoladas ou associadas e são essenciais para o bem-estar e o funcionamento de outras formas de vida na Terra (Madigan, Martinko, Bender, Buckley, & Stahl, 2015).

Os microrganismos agrupam-se em dois domínios, procariotas e eucariotas. O primeiro reúne as arqueias e as bactérias, o segundo abrange os fungos, as algas e os protozoários. Convencionalmente os vírus, os viroides e os príons também se consideram microrganismos (Cavalier-Smith, 2004).

Regra geral, a diversidade microbiana pode observar-se em relação à variedade estrutural e funcional dos microrganismos, bem como nas suas variações do tamanho celular, na morfologia, na divisão celular, ou ainda na capacidade metabólica e de adaptação. No entanto, atualmente o estudo do material genético (DNA e RNA) revela a existência de inúmeras espécies microbianas, sugerindo que o ser humano vive num planeta repleto de microrganismos. Devido à sua história evolutiva e à sua rápida capacidade de adaptação às alterações ambientais, apresentam maior variedade e versatilidade que os macrorganismos. Utilizam diferentes formas de energia, podem crescer em diferentes ambientes e a sua capacidade e eficiência metabólica permitiu-lhes colonizar a superfície terrestre, o ar, os lagos salgados e praticamente todas as regiões geográficas do planeta. Podem viver sós ou associados a outros seres vivos. Não obstante os mais estudados serem os que estão relacionados com o bem-estar humano, nutrição humana e animal e na biorremediação ou na produção de vitaminas ou compostos farmacêuticos, existe uma ampla diversidade de protozoários, cianobactérias, bactérias e fungos nos diversos ecossistemas e habitats (Martínez Romero & Martínez Romero, 2002; Paul, 2015).

Os microrganismos são parte integrante dos processos ecológicos que permitem o funcionamento dos ecossistemas e dos processos biotecnológicos que são essenciais na indústria farmacêutica, alimentar e médica. São os principais responsáveis pela decomposição da matéria orgânica e dos ciclos dos nutrientes (Ferreira, Soares, & Soares,

2019). Desempenham um papel fundamental na reciclagem dos elementos, designadamente do carbono, do enxofre, do nitrogénio e do ferro. Ou seja, dão origem a um ciclo biogeoquímico que é o resultado do conjunto dos processos biológicos e químicos durante a reciclagem destes elementos essenciais dos sistemas vivos. Assim, microrganismos de diversos tipos intervêm decisivamente na reciclagem bioquímica e, em diversos casos, são os únicos agentes biológicos capazes de regenerar formas de elementos que outros organismos carecem, especialmente as plantas (Madigan et al., 2015).

Para além de desempenharem um papel fundamental nos processos metabólicos da matéria viva, decompondo os substratos orgânicos procedentes das plantas e dos animais, mineralizando-os e restituindo-os à natureza para um novo aproveitamento, os microrganismos desempenham também um papel significativo na indústria alimentar e na indústria em geral, designadamente nos processos de fermentação alcoólica, na produção de vinhos e cerveja, nos processos microbianos para a síntese de produtos farmacêuticos como os antibióticos, nos aditivos alimentares como os aminoácidos e na produção de substâncias químicas como o n-butanol e o ácido cítrico e são utilizados ainda na biorremediação usando-se a sua capacidade metabólica no combate à poluição provocada pelas atividades humanas, particularmente na utilização de bactérias, fungos e leveduras para transformar compostos orgânicos em compostos mais simples e menos poluentes na limpeza de solos e águas contaminados e nos derrames de petróleo, de dissolventes, e de pesticidas e outros produtos nocivos que contaminam o ambiente, quer diretamente no local contaminado ou posteriormente quando o agente contaminante já tenha trespassado o solo ou a água (Andreazza, Camargo, Antonioli, Quadro, & Barcelos, 2013; Madigan et al., 2015).

Há necessidade de estudos sobre os microrganismos para dar a conhecer as doenças que provocam e o modo de controlá-las. Neste pressuposto, a área mais frequente de estudo dos microrganismos está relacionada com a ação destes na saúde humana. Diversas doenças conhecidas atualmente são causadas pela ação de microrganismos, nomeadamente por bactérias, protozoários, vírus e fungos. Estes organismos produzem alterações no funcionamento normal do organismo humano dando origem a sintomas de doenças, podendo, em determinados casos levar à morte (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2020).

Isto é, enquanto as plantas e os animais superiores resolvem as suas necessidades energéticas através das vias metabólicas excessivamente estereotipadas, nas bactérias encontram-se uma diversidade de processos bioquímicos que lhes permite sobreviver à custa

de compostos muito simples. As bactérias causadoras de doenças têm requisitos metabólicos quase complexos que as obrigam a viver de matérias vivas através da sua adaptação ao modo de vida parasitário, por terem perdido a capacidade de sintetizar compostos essenciais (Alvia, Villamar, & Lucas, 2019).

A microbiologia clínica estuda a ação dos microrganismos no organismo humano e a forma de combater as doenças provocadas através de substâncias antimicrobianas, relevando-se no entanto que, a grande maioria dos microrganismos patogénicos só causa doenças em condições bem definidas (Murray et al., 2020). Algumas doenças surgem quando o indivíduo se expõe aos microrganismos através de fontes externas ou quando se altera o equilíbrio da microbiota do organismo humano. O controlo de doenças infecciosas tem sido alcançado pelo conhecimento integrado dos processos infecciosos, pela melhoria das práticas sanitárias e pela descoberta e utilização de agentes antimicrobianos (Madigan et al., 2015).

No entanto, tem-se observado atualmente que os microrganismos estão a criar resistências aos agentes antimicrobianos através de alterações na sua estrutura genética, da maior variabilidade de espécies e de melhores condições de adaptação, devido à frequente utilização de antibióticos pela sociedade (Klein et al., 2018).

2.2 Desenvolvimento e evolução dos antibióticos

Ao longo dos tempos, as doenças infecciosas causadas por microrganismos apresentam problemas de saúde para as quais têm sido estudadas a forma de curar ou prevenir as doenças causadas por estes organismos microscópicos.

Neste sentido, os antibióticos são um elemento preponderante no combate às doenças infecciosas e, desde a sua descoberta, têm permitido diminuir a morbilidade associada a estas doenças de forma muito significativa.

Os antibióticos são substâncias ou compostos que possuem propriedades curativas ou preventivas de doenças, ou dos seus sintomas, usados para tratar infeções bacterianas. Originalmente eram substâncias produzidas por microrganismos que inibiam seletivamente o crescimento de outros, atualmente os antibióticos também têm origem sintética, quimicamente relacionados com os antibióticos naturais e com atividade semelhantes (Shiel, 2020).

Os antibióticos podem ter uma ação direta na eliminação das bactérias – bactericidas, ou apenas inibir o seu crescimento – bacteriostáticos. A maioria dos antibacterianos, para uso humano, são produtos naturais elaborados por uma espécie de micróbio, geralmente uma bactéria ou fungo, para eliminar ou impedir o crescimento de outros micróbios no microambiente circunjacente (Nemeth, Oesch, & Kuster, 2015).

Os antibióticos possuem características farmacodinâmicas de baixa toxicidade e podem ser administrados por via oral ou parentérica – intravenosa ou intramuscular. Estes, diferenciam-se dos outros fármacos porque não exercem o seu efeito no indivíduo a quem são administrados, mas sim na população bacteriana que causa a infecção, apesar disso os mesmos não estão desprovidos de efeitos secundários no indivíduo (APUA, 2020).

Podem classificar-se de acordo com vários critérios, no entanto as classificações mais utilizadas estão relacionadas com a sua estrutura molecular, o tipo de ação bacteriana, o espectro de ação e o mecanismo de ação antibiótica (Conte Jr, 2001). Deste modo e de acordo com a sua estrutura química, os antibióticos podem classificar-se como (i) beta-lactâmicos dos quais fazem parte as penicilinas, as cefalosporinas, as cefamicinas, os carbapenemos, os monobactamos; (ii) os aminoglicosídeos que abrangem a espectinomicina, a amicacina, a neomicina e a kanamicina, entre outros; (iii) as tetraciclinas que incluem a doxiciclina e a minociclina; (iv) os macrolídeos que compreendem a eritromicina e os seus derivados (claritromicina, azitromicina, diritromicina, roxitromicina, miocamicina); (v) as sulfamidas que englobam o sulfisoxazol, o sulfametizol e a sulfasalazina; (vi) as quinolonas das quais fazem parte as antigas quinolonas (ácido nalidíxico e ácido pipemídico) e as novas quinolonas ou fluorquinolonas (ciprofloxacina, enoxina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, entre outras); (vii) os derivados do nitroimidazol como o tinidazol, ornidazol, metronidazol; (viii) as polimixinas B e E; (ix) a nitrofurantoína e a rifamicina (Werth, 2018).

Relativamente ao tipo de ação bacteriana estes podem classificar-se, como anteriormente referido, em bactericidas ou bacteriostáticos. Quanto ao espectro de ação, estes classificam-se em antibióticos de amplo espectro quando têm ação sobre uma elevada gama de microrganismos, ou antibióticos de espectro reduzido quando atuam sobre um grupo mais limitado de espécies bacterianas. Por último, em relação ao mecanismo de ação antibiótica, os antibióticos podem ser classificados de acordo com o local alvo de ação que têm e o tipo de efeito metabólico que produzem na célula bacteriana (Conte Jr, 2001).

Embora a primeira substância antibacteriana de origem natural tenha sido descoberta por Rudolph Emmerich, em 1889, ao estudar a piocianase, quando nas suas experiências com culturas da *Pseudomonas aeruginosa* percebeu que o pigmento azul libertado pelo *Bacillus pyocyaneus* retardava o crescimento de outras bactérias *in situ*, sendo eficaz em diversas doenças com origem em bactérias, a toxicidade do composto e a sua natureza instável impossibilitou o seu uso de forma eficaz, não sendo considerado, por isso um antibiótico seguro para o organismo humano ("Dr. Rudolf Emmerich Dies," 1914) , só em 1928, o uso terapêutico das primeiras substâncias que impediam ou destruíam determinadas manifestações vitais de alguns microrganismos teve início, quando Alexander Fleming descobriu a penicilina, baseada no fenómeno da inibição do crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus* numa placa contaminada com esporos de fungos *Penicillium notatum* (Koyama, Inokoshi, & Tomoda, 2012). Não obstante esta consideração ser de consenso comum, os méritos da introdução da penicilina na prática clínica habitual e o início da era antibiótica atual foi um ato de Howard Florey e Ernst Chain em 1940, com a introdução, da penicilina em pó concentrada, estável e na sua maioria purificada (Science History Institute, 2017).

Em 1944, Selman Waksman, biólogo norte-americano, instituiu um programa de investigação com o objetivo de isolar substâncias que posteriormente designaria de antibióticos. Nesta década foram isolados e classificados diversos antibióticos, dos quais três obtiveram sucesso em clínica, a actinomicina desenvolvida por Waksman e Woodruff em 1940, a estreptomicina por Schatz, Bugie e Waksman, em 1944 e a neomicina por Waksman e Lechevalier em 1949 (Bennett & Demain, 2018).

A partir de outras espécies da bactéria *Streptomyces* foram obtidas posteriormente a neomicina em 1949 e a canamicina em 1957. Para além disso, para melhorar a atividade bacteriana e diminuir a toxicidade deu-se continuidade à pesquisa e surgiram a paromomicina em 1959, a espectinomicina em 1962, a gentamicina em 1963, a tobramicina em 1968, a sisomicina em 1970, a dibecacina em 1971, a amicacina em 1972, a netilmicina em 1975, e a isepamicina em 1978 (Oliveira, Cipullo, & Burdmann, 2006). Para além disso, no século XX, a partir da década de 1950, em diversos laboratórios de investigação, designadamente em França, foram sintetizados um grupo de compostos nitroimidazólicos entre os quais assumiu relevância o metronidazol. Na década de 1970 durante o estudo de organismos da terra, à procura de inibidores da síntese de peptidoglicano descobriu-se o

imipenem que deu origem a uma nova classe de antibióticos de amplo espectro, os carbapenemes. Na década de 1980 foram introduzidas as fluoroquinolonas ciprofloxacina norfloxacina e ofloxacina na década de 1990 a azitromicina e a claritromicina e a partir de 2000 a linezolida à base de oxazolidinona e a daptomicina um lipopeptídio cíclico, entre outros (Werth, 2018).

Atualmente, as doenças infecciosas foram praticamente erradicadas, no entanto estas apresentam, entre outras características, uma tendência emergente para o surgimento de resistência aos antibióticos por parte dos microrganismos, devido a diversos motivos, entre os quais assume principal relevância a utilização inadequada dos antibióticos.

2.3 Contextualização atual do uso inadequado de antibiótico

Nos últimos anos, a doença infecciosa tem sido mais resistente aos tratamentos, isso devido aos microrganismos que as provocam apresentam maior resistência aos antibióticos criados para os eliminar (Carvalho et al., 2020). As bactérias resistentes surgem através de um processo de seleção adaptativo sob a ação do próprio antimicrobiano. Em qualquer população bacteriana existem de forma natural células bacterianas, os mutantes resistentes, cujo crescimento não é inibido pela presença das concentrações antibacterianas que habitualmente reprimem a maioria dos microrganismos pertencentes a esta população. Neste pressuposto, quando se submete uma população bacteriana que contém mutantes resistentes à ação inibidora do antibiótico pode produzir-se um efeito deletério da subpopulação sensível, embora a subpopulação resistente possa continuar o seu desenvolvimento e eventualmente substituir toda a população bacteriana, dando origem ao processo de seleção. Ou seja, esta resistência aos antibióticos define-se pela capacidade de um microrganismo tolerar concentrações de antibióticos clinicamente relevantes. Assim, o desenvolvimento desta característica em microrganismos sensíveis e expostos a antimicrobianos é inevitável, uma vez que representa um elemento natural da evolução bacteriana (Choffnes, Relman, & Mack, 2010).

No entanto, este processo foi acelerado e expandido globalmente pela pressão exercida, pela exposição a poluentes ambientais, pela utilização de metais pesados, desinfetantes, agropecuária e antimicrobianos. Estes últimos podem promover a manifestação de genes presentes no genoma ou em elementos extracromossômicos bacterianos, favorecer mutações pontuais em genes ou a transmutação de novos genes de

resistência por transferência horizontal (Choffnes et al., 2010; Gillings, Paulsen, & Tetu, 2015).

A resistência bacteriana converte-se, desta forma, num problema de saúde pública quando estirpes resistentes comprometem a efetividade da terapia antibiótica prescrita. Por conseguinte, o nível de exposição do haptogéneo¹ ao antibiótico influencia a seleção de microrganismos resistentes. Para além disso, a disseminação de bactérias resistentes depende da sua transmissão, bem como da quantidade e distribuição de antibióticos libertados no ambiente. Os microrganismos resistentes presentes formam um grande reservatório de genes que podem potencialmente transferir resistências a patogénese humanas, animais e ambientais (Keen & Montforts, 2012; Kohanski, DePristo, & Collins, 2010; Marshall & Levy, 2011).

O surgimento de resistências aos diferentes grupos de antibióticos surgiu em paralelo com a descoberta dos mesmos. Embora se soubesse o efeito que estas resistências provocavam na terapia contra agentes infecciosos, somente nas últimas décadas do século XX e início do século XXI, quando se lhes reconheceu a relevância que tinham é que foram tomadas medidas específicas no sentido da sua reversão, ou pelo menos, no seu controlo. Deste modo, relativamente à utilização dos antibióticos pelos seres humanos, uma das principais razões por que se desencadeiam as resistências aos antibióticos é o uso inadequado dos mesmos, sendo as causas mais frequentes, entre outras, a prescrição do antibiótico mais recente no mercado e o de maior espetro, as doses excessivas ou a duração prolongada do tratamento, a profilaxia inadequada, a pressão do doente para obter um antibiótico e a complexidade do tratamento de algumas infeções (Ruiz & Guillén, 2006).

Embora a relação entre o consumo de antibióticos em seres humanos e o surgimento de resistências seja complexa, nem sempre direta e por vezes difícil de estabelecer, parece evidente que face à pressão seletiva de um antibiótico numa população bacteriana sensível a este antibiótico surge uma bactéria mutante resistente, ou uma bactéria que adquire plasmídeos procedentes de outras bactérias e dá origem à população dominante que se vai desenvolver na população bacteriana, favorecida pelo movimento, quer das pessoas quer dos alimentos. Para além disso, com frequência a resistência afeta múltiplas famílias de antibióticos diminuindo as opções terapêuticas alternativas (Baquero, 1996; Rey, Aguilar, Baquero, & Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens, 2000).

¹ Substâncias naturais usadas na medicina fitoterápica para normalizar e regular os sistemas do corpo.

As infecções por bactérias resistentes associam-se a uma maior morbidade, mortalidade, procura por assistência sanitária, custos de tratamento e agravamento da qualidade do tratamento em futuros doentes (Dadgosta, 2019; PAHO & WHO, 2021; WHO, 2020).

A celeridade com que surgem as resistências é variável entre microrganismos e entre antibióticos, mas é indiscutível que uma vez estabelecida a resistência esta é difícil de eliminar. No entanto, a diminuição do consumo de antibióticos diminui as estirpes resistentes como demonstrado num estudo em que se observou uma diminuição significativa de resistências à penicilina em estirpes de *Streptococcus pneumoniae* numa população pediátrica, relacionada com a diminuição do consumo de antibióticos e com a administração da vacina antipneumocócica (Oteo et al., 2004).

A utilização inadequada de antibióticos, entre as quais se relevam o seu consumo elevado, a utilização em infecções das vias respiratórias altas de etiologia viral, as características farmacodinâmicas inadequadas para a infeção a tratar e os tratamentos de duração não adequada ou com doses subótimas, entre outras são a causa mais significativa da seleção de resistências bacterianas (Schwartz, Freij, Ziai, & Sheridan, 1997; Stone, Gonzalez, Maselli, & Lowenstein, 2000).

A seleção de bactérias resistentes tem um impacto negativo no doente infetado, porque levam, com uma probabilidade elevada, ao fracasso terapêutico. Do mesmo modo, é relevante para os restantes indivíduos ou para a comunidade, uma vez que aumentam as possibilidades de adquirir e desenvolver infeções através de bactérias resistentes aos antimicrobianos. Neste sentido, uma ampla utilização de antibióticos, quer no ambiente humano quer no veterinário está associado ao aumento significativo de estirpes diferenciadas com resistência a determinados grupos de fármacos, que limitam a sua utilização em diversas infeções. Por conseguinte, a utilização inadequada ou desnecessária de antibióticos faz com que estes se tornem ineficazes (Cantón, Loza, & Baquero, 2012).

Em suma, atualmente a utilização de antibióticos tem-se massificado. Esta tendência gera consequências desastrosas nos indivíduos e nas sociedades, dificulta o controlo de processos infecciosos que até há pouco tempo respondiam a antibióticos de primeira linha e aumentam a mortalidade e os custos da assistência sanitária de um país. Por isso, torna-se indispensável melhorar a utilização destes fármacos, pelo que as competências clínicas devem conduzir a diagnósticos precoces e a tratamentos sustentados no conhecimento

otimizado das *guidelines*. Para além disso, é indispensável possuir informações corretas sobre a utilização dos medicamentos que sustentem a decisão de prescrever, ou não, uma determinada substância.

2.4 Necessidade de apoio informático no armazenamento e análise de informações

Efetuar uma utilização adequada dos antibióticos implica definir uma gama de questões e ações que se estabelecem segundo o processo da terapêutica razoável perante o doente. Ou seja, a partir da definição do seu problema, transmite-se-lhe instruções e advertências precisas. Como parte deste processo o profissional de saúde deve selecionar grupos de antibióticos que cumpram com as características de efetividade e de segurança desejadas.

A prescrição de antibióticos efetuada pelo profissional de saúde é o resultado de uma sequência de considerações e decisões relacionadas com a evolução de uma doença e com o papel que os fármacos desempenham no seu tratamento. Em cada prescrição são refletidos diversos pressupostos, tais como os medicamentos disponíveis, a informação que foi difundida acerca dos mesmos, isto é, a informação que chegou ao médico e que a interpretou, e as condições em que ocorre o cuidado de saúde. É um processo lógico dedutivo, baseado na informação global e objetiva do problema de saúde que apresenta o doente. É um processo definido por seis estádios sequenciais que se iniciam com a definição do problema do doente, e passam pela descrição do objetivo terapêutico e do que se deseja conseguir com ele, da confirmação do tratamento adequado, efetivo e seguro, do início do tratamento e finda com o controlo e a cessação do tratamento (Vries, Henning, Hogerzeil, & Fresle, 2012).

Estes passos carecem de informação adequada, esforço e experiência do prescritor. Neste pressuposto, o profissional de saúde deve definir o seu receituário pessoal, ou seja, deve possuir uma lista atualizada regularmente de medicamentos que dê resposta imediata aos problemas de saúde que têm maior prevalência no seu ambiente clínico. Assim, definidos os objetivos terapêuticos, deve efetuar um inventário dos possíveis tratamentos com base no perfil farmacológico, na eficácia, na segurança, na conveniência e no custo, entre os produtos disponíveis no mercado para um determinado fim terapêutico. Este perfil farmacológico é definido pelo seu espetro, pela concentração plasmática mínima que o fármaco deve alcançar para exercer o seu efeito e pela sua farmacocinética, que deve ser conseguida através de um esquema de administração simples para o doente, o que reduz a probabilidade da sua não

adesão ao tratamento, uma vez que para alterar favoravelmente o prognóstico ou o curso de uma infecção é necessário que o antibiótico seja eficaz (DeLucia, 2014).

A sociedade atual é reconhecida como a *sociedade da informação*. Desde meados do século XX, que a informação adquiriu uma importância fundamental, não só na interação de diferentes áreas científicas, como também na economia dos países e na política, ou seja, na sociedade em geral. Por conseguinte, a gestão do conhecimento reconhece-se como um processo sistemático e integrador de coordenação das atividades de aquisição, criação, armazenamento e comunicação da informação. Para além disso, é também um conjunto de atividades realizadas com a finalidade de utilizar, partilhar, conservar e desenvolver os conhecimentos de uma organização e dos indivíduos que nela trabalham, direcionando-os para a melhor realização dos seus objetivos (Espanha, 2013).

O setor da saúde também tem sido influenciado pelos conceitos de gestão dos conhecimentos. O seu desígnio, como empresa, é a saúde, logo, a sua finalidade é melhorar a qualidade dos serviços de saúde, recorrendo, entre outras valências à formação permanente dos seus profissionais. Assim, é necessário gerir o conhecimento na saúde devido à exigência social de uma maior efetividade e eficiência na gestão da saúde e na segurança total, nomeadamente metodológica, de um corpo significativo das investigações médicas (Azcarate, 2009; Middleton, Sittig, & Wright, 2016). Para além do conhecimento, outros fatores prementes são a falta de habilidade dos profissionais de saúde para analisar de forma crítica as publicações científicas, a difícil aplicação e ensino de um julgamento crítico para julgar a qualidade de informação e extrair dela o essencial, a necessidade de relacionar a informação consultada com o doente e o seu caso específico, bem como encontrar os dados e experiências para a sua aplicação, a insatisfação dos clínicos com os produtos e serviços de informações existentes, a crescente produção de novos conhecimentos médicos, o desempenho limitado dos profissionais da informação, uma vez que grande parte se focaliza nos recursos físicos da organização e as lacunas existentes entre os conteúdos que se apresentam e os realmente necessários (Berner & La Lande, 2007). Deste modo, as necessidades de informação clínica são de especial importância, porque elas estão relacionadas diretamente com as intenções do sistema de saúde, do cuidado e do tratamento dos doentes. Em saúde as necessidades de informação clínica são diferentes das relacionadas com a investigação, a educação e a administração porque os clínicos necessitam de um rápido acesso a conhecimentos sólidos e práticos aplicáveis ao cuidado dos doentes. Por isso,

é relevante o impacto da informação na tomada de decisões clínicas, no cuidado dos doentes, nos cursos de ação médica, bem como na segurança e confiança das ações e decisões (Azcárate, 2009).

A informação acerca dos medicamentos e, especificamente a relacionada com a terapêutica, é de fácil acesso, através de sites das entidades regulatórias, por vezes existe alguma complexidade na sua qualidade metodológica é por vezes excessiva e difícil de avaliar (INFARMED, n.d.; INFORMED, n.d.) . A ausência de tempo para a sua leitura, análise e interpretação é um problema inerente a todo o sistema de saúde público e privado. No entanto, a informação deve estar disponível, quer seja em formato impresso, quer em formato digital, pronta para ser utilizada, responder a problemáticas complexas relacionadas com as dificuldades geradas nas consultas dos doentes e abranger a maior base de dados possível e validada (Simón & Mendes, 2018).

Atualmente, um dos grandes problemas, para além da falta de agilidade na análise da informação é saber o que fazer com a informação obtida. Nesta perspetiva, as diferentes tecnologias de informação, bem como a Internet são a melhor fonte de armazenamento e de apoio à informação e análise da mesma, uma vez que apresentam acesso simples e rápido à informação, a atualização dos dados é quase imediata e facilita a indexação e recuperação da informação através de motores de pesquisa. Como refere Espanha (2013) permitem fluxos informacionais (imagens, sons, texto, vídeo, etc.), abrem constantemente novas possibilidades para a medicina e para os cuidados de saúde em geral, e ao fazê-lo “interpõem-se” entre o utente e o profissional de saúde, mas também entre profissionais, e entre estes e as instituições de saúde”.

A utilização de meios eletrónicos para aceder, comunicar e armazenar informação, quer na atenção farmacêutica, quer nos hospitais, é uma característica atual na informação sobre medicamentos. Existem diferentes experiências em hospitais europeus e norte americanos que desenvolveram sistemas informatizados que permitem classificar e manusear uma elevada quantidade de informação eficiente, produzida diariamente, a partir de qualquer terminal de computador da unidade de saúde, sem necessidade de ser efetuada fisicamente a partir dos centros de informação tradicionais sobre medicamentos , que centralizavam as respostas acerca da informação dos medicamentos (Dugas, Weinzierl, Pecar, & Hasford, 2001; Erbele, Heck, & Blankenship, 2001).

Em suma, os sistemas informáticos mais comuns que utilizam bases de dados, próprias ou externas sobre medicamentos através de diferentes desenhos tecnológicos devem assumir-se como unidades funcionais, estruturadas, sob a direção de profissionais qualificados, cujo objetivo é dar respostas às diferentes exigências da informação sobre medicamentos de forma objetiva e em tempo útil e contribuir para uma escolha correta e para a utilização racional dos medicamentos, bem como para promover uma terapêutica correta. Como princípios gerais essenciais para o provimento de informação dos medicamentos referem-se a perceção e a identificação das necessidades de informação no meio laboral, quer dos profissionais de saúde, quer dos doentes e familiares, bem como de outros profissionais envolvidos, a utilização de procedimentos de trabalho sistemático que permita responder às necessidades de informação que incluam uma pesquisa efetiva, a recuperação e a avaliação crítica da leitura, seguindo a metodologia da medicina baseada na evidência e ter a capacidade de individualizar a informação às características específicas do doente e da sua situação clínica (ASHP, 1996). Por último, a análise e a informação sobre os medicamentos devem desenvolver-se nos diferentes níveis e áreas de trabalho, designadamente no cuidado especializado e no cuidado primário dos hospitais e unidades de saúde, nas farmácias comunitárias, nos centros de informação da indústria farmacêutica e nos centros de informação na dependência de organizações sanitárias, entre outros. Deste modo, as unidades de pesquisa virtuais embora assentem nos modelos tradicionais das bibliotecas e dos centros de informação permitem ao profissional de saúde efetuar pesquisas rápidas e em direto, sinalizar a informação que deseja receber, e encontrar outra pertinente que eventualmente não era propósito inicial da sua pesquisa, com a vantagem de despender menos tempo na realização da pesquisa.

2.5 Sistemas informatizados de controlo e suporte à decisão clínica

Um sistema de suporte à decisão clínica (CDSS) é um sistema informático concebido para servir de apoio na tomada de decisões médicas, colaborando com os profissionais de saúde no processo de diagnóstico, bem como nos diversos domínios associados ao cuidado do doente, tais como, a definição de planos terapêuticos, o fornecimento de medicamentos, os procedimentos e alertas entre outros. A utilização destas ferramentas informáticas tem como objetivo principal a prevenção de erros médicos nos locais onde é necessário executar decisões clínicas.

O surgimento dos CDSS permitiu uma transformação nos processos de tomada de decisão. Os primeiros passos destes sistemas tiveram lugar em investigações académicas, contudo paulatinamente foram incorporados nas diferentes áreas, sendo mais relevantes na área financeira e na área da saúde (Berner & La Lande, 2007). No entanto, a evolução destes sistemas de suporte à decisão (*Decision support system* - DSS) permitem atualmente a sua aplicação a outros domínios do conhecimento e possibilitam a sua diversidade funcional. Tendo em conta o propósito dos DSS, Power, (2007) identifica determinados elementos que devem considerar-se para a sua diferenciação entre sistemas: a facilitação, a interação, o apoio, a repetição da sua utilização, a orientação para as tarefas e a identificação e o impacto da decisão. A sua classificação é variável consoante os níveis a que se estabelece, assim encontra-se a classificação ao nível dos utilizadores ativos, passivos e cooperativos, ao nível operacional, tais como sistemas de arquivo, análises de dados, informação baseada em modelos contáveis e financeiros, modelos de representação, modelos de otimização e modelos de sugestão, e a nível conceitual orientados por dados, modelos, conhecimento, documentos e comunicação (Berner & La Lande, 2007; Middleton et al., 2016). O seu desenho exhibe determinados componentes essenciais, tais como o sistema de gestão de bases de dados, o sistema de gestão dos modelos base e os sistemas geradores de diálogos e administração, ou seja, expõe diversos componentes básicos, como a interface do utilizador, a base de dados, as ferramentas de modelagem e análise e a arquitetura da rede (Gachet, 2001; Power, 2008, 2018).

Por conseguinte, um CDSS é definido como um algoritmo baseado num equipamento tecnológico que auxilia os profissionais de saúde numa ou mais etapas do processo de diagnóstico (Miller & Geissbuhler, 2007). (Musen, Shahar, & Shortliffe, 2006) descrevem-no como um *software* que toma como entrada informação sobre uma situação clínica e produz como saída conclusões que podem auxiliar os profissionais na tomada de decisões e que podem ser sentenciadas como inteligentes pelos utilizadores do programa. (Greens, 2006), por sua vez, menciona a utilização de um computador para obter conhecimento relevante para ser utilizado posteriormente no cuidado da saúde e bem-estar de um doente. Um DSS expressa a ideia de um sistema informático concebido para servir de apoio à tomada de decisões clínica, que auxilia os médicos no processo de diagnóstico, bem como nos diferentes domínios associados ao cuidado do doente. Estas ferramentas tecnológicas são concebidas com a finalidade de antecipar erros médicos na tomada de decisões clínicas e

atualmente transformam a forma como se procedem as prescrições médicas nas diferentes áreas da saúde, sentindo as instituições de saúde a necessidade da adoção e implementação destas ferramentas com a finalidade de melhorar os resultados clínicos (Greens, 2006; Guilan, Dong-Ling, & Jian-Bo, 2008).

Os CDSS desde as suas origens, em finais dos anos 1950 do século XX, nortearam os seus objetivos e as suas metodologias principais para responder a questões, tomar decisões, otimizar o fluxo de processos e de trabalho, monitorizar as ações e centrar a atenção no cuidado ao doente (Greens, 2006).

Atualmente existem diversos tipos de CDSS entre os quais se destacam os que promovem o suporte à decisão no cuidado aos doentes, baseados em *guidelines*, ou normas clínicas, cuja elaboração se sustenta numa arquitetura com base em componentes, isto é, são apreciações desenvolvidas sistematicamente para apoiar os médicos e os doentes na tomada de decisões apropriadas sobre o cuidado de saúde em circunstâncias clínicas específicas. Com a sua utilização pretende-se alcançar uma padronização dos métodos utilizados nos tratamentos médicos, auxiliando-os na tomada de decisão e no cuidado adequado a um doente em condições particulares, com a finalidade de descrever os passos a realizar no tratamento de doenças consoante as características próprias de cada doença (Field & Lohr, 1990). Em suma, hoje em dia existem diferentes ferramentas e metodologias que permitem construir sistemas de bases de conhecimento para serem utilizadas no CDSS. Normalmente, o CDSS trabalha com um modelo comum sobre o qual assentam todas as bases do conhecimento de protocolos clínicos utilizados pelo sistema, através do qual se especificam os conceitos necessários para definir os protocolos clínicos em determinada área da medicina.

2.6 Aceitabilidade e usabilidade do sistema de apoio à decisão clínica na rotina diária da decisão

As tecnologias da informação e da comunicação (TIC) atualmente são muito difundidas pelas instituições prestadoras de cuidados de saúde. A utilização das TIC no setor da saúde assumem a designação de *e-Health* e apresentam-se como um conceito que engloba todo o conhecimento relativamente à saúde em linha e procura colocar o cidadão no centro para facilitar a sua interação com os diversos profissionais que cuidam das suas necessidades de saúde (Codagnone & Lupiañez-Villanueva, 2011; Wilson, Leitner, & Moussalli, 2004).

Eysenbach (2001) define *e-Health* como um campo emergente na interseção da informática médica e saúde pública, relativamente aos serviços de saúde e à informação facultada ou aprimorada através da Internet e das tecnologias relacionadas. Num sentido mais abrangente, a expressão para além de descrever o desenvolvimento técnico refere também um estado de espírito, uma forma de pensar, uma atitude e um compromisso de pensamento global em rede, para melhorar os cuidados de saúde a nível local, regional e mundial através da utilização de tecnologias da informação e comunicação.

Neste pressuposto, a introdução da TIC o sistema de saúde permite cumprir com diversos objetivos, nomeadamente sociais e económicos, em áreas onde é necessário ampliar as possibilidades de acesso dos indivíduos aos cuidados de saúde adequados e com qualidade, facilitar a continuidade de cuidado médico, controlar custos excessivos, otimizar processos e reatribuir recursos. Ou seja, *e-Health* submete-se à vontade da decisão das políticas públicas com a finalidade de melhorar a eficácia e a eficiência do setor. Os seus objetivos variam entre as diferentes regiões e os diversos países, de modo a responder essencialmente a dois eventos. (1) Sustentado na realidade social assinalado pelas necessidades dos cidadãos. (2) Pela necessidade de garantir a sustentabilidade dos sistemas de saúde expostos às vicissitudes quer da conjuntura económica, financeira e restrições orçamentais, quer ao aumento dos custos da saúde associados ao aparecimento de novas técnicas médicas e à alteração do perfil epidemiológico. Deste modo, controlar o aumento de custos, otimizar processos e reatribuir recursos são desafios permanentes de qualquer sistema de saúde, tornando-se ainda mais relevante quando melhoram a cobertura aos cidadãos, nomeadamente o cuidado primário aos mais vulneráveis (Carnicero & Fernández, 2012).

Por conseguinte, a visão do *e-Health* traduz-se pela posse de ferramentas que permitam o manuseamento da informação, substituindo a informação em suporte papel. Assim, existe uma ampla variedade de *software*, designadamente o CDSS que conjugados com bases de dados controladas e executadas com recurso a tecnologia informática auxiliam diretamente na tomada de decisão clínica sobre o doente. São planeadas utilizando diferentes recursos diretos, tais como *guidelines*, alertas, lembretes, cálculo de doses de medicamentos, redução nas prescrições de antibióticos, distribuição, consumo adequado e redução de erro (Carvalho et al., 2020).

Outras porém, constituem ferramentas primárias da saúde em linha, apresentando-se como uma porta de entrada segura para um registo simples, único e completo, disponível a todos os prestadores de serviços de saúde e enquadrado numa infraestrutura tecnológica que permite manter a confidencialidade e a privacidade do doente (Wilson et al., 2004). Neste sentido, gradualmente diferentes aplicações informáticas para cuidados de saúde foram desenvolvidas de acordo com vários contextos e especialidades médicas com a finalidade de atender às diversas necessidades da profissão, designadamente o sistema *Electronic Health records* – EHR, o *Computerized physician order entry systems* (CPOE), o *Clinical decision support* (CDS), entre outros. Ferramentas poderosas que permitem facultar cuidados de saúde mais seguros, eficazes e eficientes (Carvalho et al., 2020; Lehmann, Séroussi, & Jaulent, 2016)

2.6.1 O Sistema de registo de saúde eletrónico

Os sistemas de registo de saúde eletrónicos (*Electronic Health records* - EHR) são arquivos que reúnem informação essencial de um cidadão com a finalidade de melhorar a prestação de cuidados de saúde. Estes são organizados com dados clínicos recolhidos em formato eletrónico para cada cidadão a título individual e produzidos por entidades que prestam cuidados de saúde de acordo com os regulamentos, as normas e a interoperabilidade nacionalmente reconhecidas. Permitem a partilha da informação clínica entre o cidadão utente, os profissionais de saúde e as entidades prestadoras de serviços de saúde em consonância com as exigências legislativas. São constituídos, em Portugal pela área do cidadão, pela área profissional e pela área institucional (SNS, 2020), ou seja, são registos de dados efetuados pelos profissionais de saúde, no processo clínico do utente alvo de cuidados, incluídos nas diferentes soluções de *e-Health*, sustentados em sistemas de informação que promovem a implementação de meios para registar, recuperar e partilhar informações clínicas (Correia & Bernardes, 2017).

O uso do EHR como repositório de informação irá beneficiar os profissionais de saúde no desenvolvimento do seu trabalho, ao estabelecer objetivos e prioridades, planear e documentar os cuidados de saúde prestados aos doentes (Häyrynen, Saranto, & Nykänen, 2008; Viitanen et al., 2011). Adicionalmente, os EHR são utilizados quer em cuidados de

saúde primários, quer em cuidados de saúde secundários e terciários e constituem uma fonte valiosa para a medicina baseada na evidência (Häyrynen et al., 2008).

No prontuário dos EHR foram desenvolvidos requisitos de forma a documentar uma grande quantidade de dados, dos quais se evidenciam os registos diários, a administração de medicamentos, a avaliação e o exame físico, a nota de admissão, o plano de cuidados de enfermagem, a remissão, a sintomatologia atual, os antecedentes clínicos, o estilo de vida, os diagnósticos, os exames clínicos, os procedimentos, os tratamentos, a medicação, as altas, a história clínica, a evolução, a imunização, as alergias, entre outros (Häyrynen et al., 2008). Neste pressuposto, a quantidade e a qualidade da informação dos sistemas EHR disponibilizados pelos profissionais de saúde que atendem o doente, tem um impacto relevante nos resultados e no cuidado continuado, porque apoiam os processos de tomada de decisão na parte assistencial e ajudam nos processos de gestão e nas políticas de saúde (Hingorani, Mahmood, & Alweis, 2015; Mainous III's, Lambourne, & Nietert, 2013; Neves et al., 2008).

Segundo a *International Organization for Standardization* – ISO os EHR são sistemas que constituem um repositório digital dos dados do doente, que permitem o seu armazenamento e a sua troca de forma segura. Estão acessíveis aos múltiplos utilizadores, possuem informação retrospectiva e atual tendo como principal intenção apoiar com qualidade, de forma eficiente e contínua, o cuidado integral à saúde (Technical Committee ISO/TC 215, 2005).

Os sistemas EHR são utilizados por diferentes profissionais de saúde e por determinado pessoal administrativo que exerce funções nesta área. Entre os profissionais de saúde que utilizam os elementos dos EHR encontram-se os médicos, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de laboratório e técnicos de radiologia, entre outros (Häyrynen et al., 2008). Neste sentido, é necessário esclarecer que falar dos EHR é mais do que um conceito, ou noção de registos médicos eletrónicos, uma vez que alargam a perceção futura para um sistema de informação que pode partilhar esta de forma íntegra e interinstitucional (Neves et al., 2008). Deste modo, com a implementação e a utilização dos EHR podem ser percebidos benefícios, quer na redução de custos, quer na melhoria da qualidade do cuidado ao doente e, por conseguinte, para a regulamentação do mercado farmacêutico.

Tendo em conta esta informação, são requisitos essenciais para a elaboração do desenho e implementação de um sistema EHR: a identificação inequívoca dos indivíduos; a

integração com outros sistemas; a necessidade de criar *standards*; a adequada representação da informática clínica; a usabilidade; os aspetos legais; a segurança, a privacidade e a confidencialidade; a mudança de gestão e a sua transição do sistema manual para o informático (Carnicero & Fernández, 2012; Gagnon et al., 2010; Haugen, Tegen, & Warner, 2011; Häyrynen et al., 2008)

No entanto, apesar do interesse e das expectativas que suscitam os EHR, nomeadamente aos profissionais de saúde, têm surgido alguns obstáculos na sua implementação relacionados designadamente com os pontos de vista: financeiro associado aos elevados custos da sua implementação inicial; técnico relacionado com as infraestruturas informáticas adequadas; do tempo em relação à seleção, aquisição e implementação do sistema; psicológicos nomeadamente com o ceticismo e com as perceções negativas sobre o sistema; sociais relacionados com as incertezas sobre as empresas que os comercializam; legais, no que diz respeito à privacidade e à segurança da informação; organizacionais, especialmente sobre o tamanho e o tipo de organização em que incidem; e na mudança de gestão mais precisamente na transição inadequada na cultura organizacional na migração para os sistemas eletrónicos relacionados com os incentivos, com a participação e com a liderança (Boonstra & Broekhuis, 2010; Carnicero & Fernández, 2012).

Em suma, a facilidade de utilização de um sistema informático define-se pela sua utilidade, usabilidade e pela satisfação que proporciona aos seus utilizadores de forma a alcançarem os objetivos laborais pretendidos através da execução de determinados passos programados. Esta facilidade de utilização é determinada pela presença e pela relação entre dois fatores, a complexidade intrínseca relacionada com uma atuação efetiva num trabalho concreto e a complexidade extrínseca relacionada com a dificuldade que os utilizadores de um sistema devem ultrapassar para realizar a tarefa proposta (Zhang & Walji, 2011). Em relação à sua utilidade, os motivos pelos quais os profissionais de saúde os preferem são complexos e nem sempre estão relacionados com a utilidade em si mesma. Geralmente incluem aspetos relacionados com a liderança, a experiência antecipada, a formação e o financiamento. Um dos indicadores mais relevantes da adoção rápida e do sucesso do sistema é a sua utilidade, algo que nem sempre é valorizado pelos criadores dos sistemas eletrónicos de saúde, no entanto, em relação à utilidade dos sistemas eletrónicos, diversos autores propõem uma série de categorias heurísticas de avaliação destes EHR, entre as quais se destacam a consistência, a transparência, o controlo, a cognição, o contexto, a

terminologia, a biomédica, a segurança, a personalização, os erros, a velocidade e o fluxo de trabalho, que proporcionam (Ball et al., 2008; Horsky et al., 2010).

2.6.2 Sistema de entrada computadorizada de pedido médico

A aplicação da tecnologia da informação no processo assistencial e de cuidado ao doente é uma das estratégias a seguir para a diminuição de erros médicos. Logo, o sistema de entrada computadorizada de pedidos médicos, designados como sistema de entrada computadorizada de pedido médico (*Computerized Physician Order Entry – CPOE*) podem diminuir as taxas de erro, designadamente os da prescrição. Ou seja, relativamente à prescrição, um sistema CPOE implementado na sua totalidade pode melhorar a qualidade, a eficiência no cuidado dos doentes e prevenir danos, uma vez que para além de permitir a prescrição inequívoca e total, possibilita a integração do conhecimento conceptual e racional da tomada de decisões na indicação escrita do médico, quando este prescreve o medicamento ou indica a sua composição e o modo de o aplicar. Porém, para que o CPOE seja amplamente efetivo na sua tarefa de reduzir erros deve possuir uma relação intrínseca com os sistemas de informação clínica para consultar a informação completa do doente (Institute of Medicine (US) & Committee on Quality of Health Care in America, 2001; Kohn, Corrigan, & Donaldson, 2000; Levick & O'Brien, 2003).

Os CPOE são sistemas desenhados para substituir os sistemas de pedido em suporte papel de uma unidade de saúde. Estes sistemas permitem aos seus utilizadores descrever toda a variedade de pedidos em formato eletrónico, manter um registo da administração de medicamentos em linha e efetuar a revisão ou as alterações efetuadas num pedido, por uma corrente contínua de funcionários. Para além disso, os CPOE possibilitam, entre outros, alertas de segurança que são acionados quando o pedido inserido não é seguro, designadamente a duplicação de medicamentos para determinada terapia e o suporte à decisão clínica, de modo a orientar os profissionais de saúde para alternativas menos dispendiosas ou efetuar escolhas que melhor se coadunam com os protocolos hospitalares estabelecidos. No entanto, deve considerar-se que a implementação de um CPOE não é só um problema de *hardware*, é todo um desafio, uma vez que requer alterações no modo de trabalho do médico habituado a manusear o suporte papel. Porém, e embora se possa pensar que os profissionais de saúde possam ser relutantes à mudança, a introdução de sistemas

CPOE na atividade diária é ampla e satisfatoriamente aceita pela comunidade dos profissionais da área da saúde (Doolan & Bates, 2002; Lee, Teich, Spurr, & Bates, 1996).

Os CPOE podem ainda, quando configurados de forma precisa, aumentar claramente a eficiência e a segurança no cuidado ao doente. Porém, atualmente estes exigem às unidades de saúde disponibilidade de tempo e esforço para definirem opções de forma a satisfazerem necessidades específicas para que os recursos de suporte clínico e de segurança sejam implementados com eficácia. Além disso, mesmo depois de configurados e adaptados às especificidades das unidades de saúde, os sistemas ainda podem permitir a entrada de determinados pedidos não seguros. Contudo, a sua relevância atualmente, relativamente à solução clara e imediata dos erros médicos é evidente (Carvalho et al., 2020).

Apesar da utilização extensiva dos sistemas CPOE é pertinente avaliar se efetivamente o seu uso diminui a taxa de erros médicos. Deste modo, uma vez que os principais erros da medicação se encontram relacionados com a prescrição, um sistema CPOE associado a um sistema de apoio à tomada de decisão pode diminuir uma percentagem significativa de erros. Por conseguinte, no momento da prescrição, os benefícios que um sistema CPOE pode oferecer são os seguintes: os formulários são estruturados contendo a dose, via e frequência da administração dos fármacos; são legíveis; pode identificar-se imediatamente o profissional de saúde que efetuou a prescrição; pode dar informação adicional ao doente durante o processo de prescrição; tudo o que é prescrito pode ser confirmado para evitar diversos problemas como alergias, interações, sobredoses, valores anormais de laboratório, quer seja por um elemento bioquímico que predisponha o doente a algum tipo de risco ou se a dose é apropriada de acordo com a sua função renal ou hepática, entre outros (Agrawal, 2009; Bates, 2000; Sittig & Stead, 1994).

Em suma, um sistema CPOE relativamente aos benefícios que aporta para evitar erros médicos deve cumprir com as obrigações a que estão sujeitas as prescrições dos medicamentos, designadamente a obrigatoriedade de prescrição do medicamento certo, na dose certa, ao doente certo, pela via certa e no tempo certo, ou seja, deve permitir a prescrição da medicação correta. Para além disso, devem reduzir os custos e o tempo e flexibilizar o fluxo de trabalho. Por conseguinte, as aplicações informáticas de entrada de pedidos médicos, atendendo a que diferem substancialmente entre elas, podem ter falhas de conceção no suporte à decisão ou na integração do fluxo laboral. Neste sentido, cada fornecedor,

utilizador e unidade de saúde deve controlar os efeitos dos CPOE, uma vez que estas ferramentas são distintamente eficazes na redução do erro de medicação (Graber, 2004).

2.6.3 Suporte de decisão clínica

A decisão clínica, diagnóstica ou terapêutica ocupa o centro do panorama da saúde. Diariamente, a maioria dos recursos sanitários são atribuídos através das variadas decisões clínicas que se tomam em condições de incerteza. A decisão clínica, como qualquer decisão, pode decompor-se em diferentes fases, abrangendo, no entanto, o entendimento ou a recolha de informação sobre as alternativas, a escolha de alternativas, a implementação da decisão e o controlo do impacto da decisão, entre outras (Middleton et al., 2016). Genericamente, o entendimento ou a recolha de informação sobre as alternativas e a implementação da decisão configuram a gestão da decisão, ao passo que a escolha de alternativas e o controlo do impacto da decisão confirmam as decisões (Berner & La Lande, 2007). Por conseguinte, a tomada de decisões, é um processo racional que conduz à escolha entre diversas possibilidades que é comum a várias situações, ou seja, no processo de solução dos problemas de saúde de um indivíduo doente pode ser considerado como um processo contínuo de tomada de decisões médicas, das quais depende, invariavelmente, o sucesso ou o fracasso da gestão que o médico efetua (Martínez, 2007).

No entanto, sempre que o tomador da decisão não assume diretamente as consequências das suas decisões, a gestão e o controlo destas recaem geralmente em duas entidades distintas, o profissional de saúde e a organização. Curiosamente, no ato clínico e apesar do médico não enfrentar diretamente as consequências das suas decisões, nomeadamente as económicas, não se produz a mencionada divisão do processo decisório que está na base do controlo interno das organizações. Este reconhecimento organizacional de natureza profissional da decisão médica é o que confere a centralidade da gestão médica no conjunto da gestão da saúde. Por conseguinte, a qualidade de prestação de cuidados de saúde deve ter um propósito organizacional e civilizacional. Assim, os serviços de saúde devem possuir competências para assumir a responsabilidade ética na utilização dos recursos existentes. Este comprometimento “obriga à reflexão estratégica e à utilização, quer da lei quer de instrumentos de gestão profissional, que permitam a melhor utilização dos recursos, e uma aprendizagem sistemática” (Lapão, 2016, p. 237).

A decisão clínica difere dos outros tipos de gestão da saúde e é diferente entre unidades de saúde, uma vez que é específica da área da saúde e tem as ciências médicas como disciplina de referência principal. Assim, a eficiência clínica assinala o virtuosismo em medicina e passa por maximizar a qualidade do cuidado e a satisfação dos utilizadores impondo-lhes os menores custos sociais. A eficiência tem dimensão temporal, é dinâmica, melhora à medida que se inova em resposta às mudanças demográficas, à morbilidade, à tecnologia, aos costumes, às preferências e aos recursos disponíveis. Sem eficiência clínica não pode existir eficiência na saúde. Um sistema de saúde funciona convenientemente se aqueles que atribuem a maioria dos seus recursos, os médicos, possuírem a informação e os incentivos exigidos para tomar decisões, quer efetivas quer relativamente aos custos (Santos & Araújo, 2018).

A informação, por sua vez equivale a reunir os conhecimentos necessários, às competências e atitudes requeridas pelo exercício da profissão. A informação na área da saúde está sujeita à incerteza, no entanto a capacidade humana para processar informações tem limites bem determinados. Neste sentido, quando se adota a decisão como objeto de estudo, diferentes disciplinas podem ser relevantes e diversos são os seus propósitos, designadamente descritivos, normativos e prescritivos. Os primeiros definem a forma como se efetuam as decisões, as normativas estudam a forma como devem efetuar-se as decisões, estabelecem quais são os procedimentos de decisão logicamente consistentes e os prescritivos preparam com antecedência a ajuda à realização de boas decisões (Sackett, Haynes, & Tugwell, 1985).

Os sujeitos decisores, na decisão clínica são indivíduos e as suas decisões individuais são efetuadas em condições de incerteza. Esta advém da ausência de conhecimento preciso do comportamento do outro agente, geralmente neutral mas antagónico, de cuja decisão dependem as consequências das próprias decisões (Rasmussen, 2006).

Em suma, uma decisão clínica requer a integração de diversos elementos, tais como a solidez da medicina baseada nas evidências sustentada em ensaios clínicos randomizados controlados e revisões de grupo, a magnitude do efeito da intervenção e uma utilização adequada do procedimento segundo a necessidade de saúde (Straus et al., 2018).

A maioria das decisões são resultado de hábitos ou rotinas organizacionais, isto é, são programadas, outras, porém são tão difíceis de delimitar os conhecimentos, competências e atitudes ideais de quem as tem que adotar que se opta pelo critério de que

decidirá bem quem já decidiu bem no passado. Contudo, a medicina está circunscrita como uma profissão onde, *à priori*, é possível estabelecer o perfil do profissional idóneo, no entanto isso não impede que diferentes técnicas possam ser utilizadas na análise e no apoio às decisões, tais como as simulações em condições de incerteza, a pesquisa operacional e a utilização da inteligência artificial e os sistemas de apoio à decisão clínica.

2.6.4 Sistemas de apoio à decisão clínica

O sistemas de suporte à decisão (*decision support system* - DSS) são um conjunto de princípios ou ideias, solidamente relacionadas entre si, que constituem uma teoria ou corpo de doutrina, sob o controlo de um, ou mais, tomadores de decisão, concebidos para auxiliarem no processo de tomada de decisões e fornecer um conjunto organizado de ferramentas que procuram impor uma estrutura numa parte do problema de decisão com o objetivo de melhorar a eficiência e a eficácia desta (Marakas, 2007).

O DSS expande as competências dos tomadores de decisão para processar a informação e o conhecimento. Estes permitem encarar problemas de maior complexidade, encurtar o tempo na tomada da decisão e melhorar a confiabilidade do processo e da decisão tomada. Além do mais, auxiliam na introdução de novas estratégias na forma de pensar um problema ou contexto de decisão concebendo vantagens estratégicas ou competitivas face a outras organizações. Criam evidências para apoiar uma decisão ou confirmam uma hipótese existente. No entanto, os DSS também têm algumas limitações, uma vez que não podem ser concebidos de forma a incluir as habilidades humanas dos decisores, nomeadamente a criatividade, a imaginação e a intuição. O seu poder está limitado ao poder do processamento dos dispositivos informáticos, não podem evitar as ações dos maus decisores, não são universais e tipicamente são concebidos para se focarem num cenário de aplicação específico, pelo que é necessário a integração de múltiplos DSS para enfrentar cenários de decisão complexos (Kaklauskas, 2015; Marakas, 2007).

Geralmente, os DSS são constituídos por diversos elementos essenciais, dos quais se evidenciam a administração dos dados que tem a função de recuperar, armazenar e organizar a informação importante num contexto de decisão específica; a administração dos modelos de decisão que oferece as capacidades analíticas com base nos modelos qualitativos e quantitativos; a máquina do conhecimento que conjuga os dados e os modelos para efetuar o reconhecimento do problema e criar soluções intermédias finais; a interface do utilizador

que proporciona o meio para que o tomador de decisões controle e gerencie os DSS e visualize e obtenha o resultado ou a recomendação do apoio à decisão; e o tomador de decisões, parte integrante dos DSS, pela relevância das suas competências, conhecimentos, motivações, padrões de utilização e papéis na organização (Marakas, 2007).

Neste pressuposto, os DSS devem incluir determinados elementos, nomeadamente usufruírem duma perspetiva sociotécnica, de múltiplos tomadores de decisões, de mineração de dados, de fornecedores de serviços de aplicações, da capacidade de armazenar e analisar vários cenários de soluções, de apoio de mobilidade e de agentes inteligentes, entre outros (Encinas & Adiba, 2005; Laplante, Nelly, & Sangwan, 2006; Shim et al., 2002).

Em contexto clínico e no domínio do cuidado da saúde, os sistemas de apoio à tomada de decisões são acolhidos como qualquer sistema que fornece aos profissionais de saúde, conhecimento clínico e informações relacionadas com o estado de saúde do doente, filtradas de forma inteligente ou apresentadas em situações apropriadas para melhorar o atendimento ao doente (Osheroff, Pifer, Sittig, Jenders, & Teich, 2004).

Do ponto de vista médico, qualquer sistema que apresente informação sobre medicamentos ou sobre o cuidado ao doente é visto como um CDSS. No entanto, e embora estes representem um elevado apoio à prática médica, não representam propriamente um sistema de apoio à decisão. Os CDSS são sistemas computacionais que contribuem com conhecimento específico para as decisões médicas que devem ser tomadas nos planos de tratamento dos doentes, designadamente durante o diagnóstico, o prognóstico, o tratamento e a administração. A sua complexidade reside não só no processamento de grande volume de informação, conciliando dados com informação do domínio médico, como também na clareza e modelação do conhecimento especializado (Chohra, Kanaoui, & Madani, 2007).

Neste sentido, a medicina de precisão utiliza a condição específica das pessoas no momento de decidir os seus planos de tratamento. Uma vez que a observação da condição do doente é sempre parcial, a decisão ótima destes tratamentos deve fundamentar-se nos riscos previstos, condicionados à observação dos dados biomédicos multinível do doente. Por outro lado, o plano de tratamento deve ser visto como uma sequência de decisões interligadas e não como uma sequência de decisões isoladas. Assim, são colocados diversos desafios aos criadores dos CDSS, entre os quais assumem papel relevante, a modelação e a otimização dos planos de tratamento como sequências de decisões de que se dispõem observações parciais do estado do doente, a incorporação de ferramentas de prognóstico

individualizado nas etapas chave dos planos de tratamento e a atualização contínua do modelo do plano de tratamento com o novo conhecimento adquirido a partir dos registos de dados e dos resultados dos procedimentos médicos (Tenenbaum et al., 2016).

Para além disso, os CDSS estão amplamente ligados ao conceito de medicina baseada na evidência, uma vez que colhem o conhecimento médico do problema através dos protocolos de aquisição, do conjunto das informações biomédicas utilizadas nos sistemas, do controlo de qualidade, da anotação dos casos, das especificidades do processo sanitário e das *guidelines* das práticas clínicas. Além do mais, dão apoio informático para a implementação na prática médica do conhecimento obtido através da evidência científica fruto de projetos empíricos, geralmente multicêntricos, ou de consenso médico. E ainda avaliam a eficiência da solução para cada problema específico, bem como estudam a aceitação na área da saúde e a quantificação do valor agregado para a solução do problema médico (Eddy, 2005; Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes, & Richardson, 1996).

Os CDSS colocam à disposição diferentes funcionalidades para a prática assistencial – utilização primária em medicina, e para a exploração da informação médica – utilização secundária. As principais funcionalidades destes sistemas são, entre outras, os alertas ou lembretes de situações de saúde de doentes específicos, a ajuda no diagnóstico e na previsão, a gestão de patologias crónicas, o apoio a reuniões multidisciplinares, a triagem, a qualidade assistencial, a gestão de custos, tempo e recursos, a interpretação de sinais biomédicos, a definição de biomarcadores detalhados, a pesquisa de casos similares, a pesquisa de informação bibliográfica relacionada com o doente, a pesquisa de padrões anómalos, a simulação de cenários de saúde e a formação dos profissionais de saúde baseada em casos. A sua implementação nos serviços de saúde tem como objetivos a melhoria do cuidado sanitário individualizado e o aumento da eficiência dos serviços de saúde e reduzir os erros médicos. Em suma, os CDSS potenciam as competências dos profissionais de saúde para trabalhar com múltiplas variáveis biomédicas, através de ferramentas informáticas de valor acrescentado às suas tarefas e ao sistema de saúde onde desenvolvem os processos assistenciais (Zhu & Zheng, 2018).

Os CDSS devem alcançar uma solução que represente o melhor resultado possível, com base no conhecimento do problema médico e na utilização da informação específica do caso a resolver. Por este motivo é desejável que um CDSS cumpra com determinadas características, das quais se evidenciam as seguintes: deve trabalhar adequadamente com

situações de incerteza; ser específico com o problema médico a solucionar; basear-se nas evidências científicas; ser interpretável a nível semântico com as fontes de informação biomédica e a história clínica; integrar-se com os processos assistenciais; oferecer fiabilidade nos resultados e manter-se atualizado (Dinevski, Bele, Šarenac, Rajkovič, & Šušteršič, 2011).

Os CDSS, ao longo da sua existência têm sido catalogados através de um conjunto diverso de princípios e métodos de classificação. Por conseguinte, a *National Electronic Health Records Taskforce Report* ordenou-os em quatro níveis, segundo a sua complexidade de produção de conhecimento específico do doente. Assim, o nível I abrange os CDSS que disponibilizam acesso direto a informação categorizada relativa ao doente que requer um processamento *a posteriori*. O nível II inclui os CDSS que expõem alertas baseados nas alterações do estado de algumas variáveis dos doentes, mas que devem ser revistas pelos especialistas. O nível III engloba os CDSS com sistemas dedutivos que permitem inferir resultados segundo uma base de conhecimento e da situação do doente, e o nível IV que reúne os CDSS baseados em regras de decisão que utilizam modelos preditivos inferidos a partir de casos similares ao problema a resolver, geralmente baseados em funções discriminadas, modelos probabilísticos e lógica difusa (Briggs & Austrália, 2000; Wasylewicz & Scheepers-Hoeks, 2019).

Segundo a sua interação com os sistemas de saúde podemos identificar, os CDSS autónomos constituídos por aplicações de utilização específica, que require a introdução manual dos dados de entrada e dão o resultado de forma visual, os CDSS de interligação com dispositivos específicos cuja ligação se efetua com dispositivos de aquisição de dados biomédicos como hemogramas ou resultados obtidos nos laboratórios informatizados, e os CDSS interoperáveis com a história clínica eletrónica efetuada através dos sistemas de informação hospitalar e populacional, cujos dados clínicos e os sinais biomédicos são introduzidos no CDSS através de *standards* de integração (Berlin, Sorani, & Sim, 2006).

Por último, o mesmo autor refere que, quanto à iniciativa para interagir com o utilizador, os CDSS podem classificar-se em proactivos quando os sistemas podem iniciar a interação com o utilizador por iniciativa própria, exibindo o momento e o lugar adequados à informação necessária para a decisão em curso e reativos quando o sistema é questionado de modo a oferecer uma resposta, ou seja, a iniciativa parte do utilizador para o começo da interação (Berlin et al., 2006).

Em suma, existe um interesse significativo na utilização de CDSS para reduzir erros médicos e aumentar a qualidade e a eficiência dos cuidados de saúde. Os CDSS são *software*, desenhados para auxiliar diretamente na tomada da decisão clínica, onde são conjugadas as características de um doente específico com uma base de dados de conhecimento clínico informatizada. Após esta interligação de informação são geradas avaliações e recomendações específicas sobre o doente e apresentadas a este e ao médico para uma decisão. Ou seja, os CDSS são tecnologias complexas que variam em *design*, função e utilização, consoante a sua eficácia, generalização do sucesso e impacto no fluxo de trabalho. Alguns geram lembretes em papel para doentes em ambulatório, outros são dirigidos a médicos e são completamente integrados a um prontuário eletrónico e ainda outros que enviam mensagens com alertas laboratoriais a prestadores de cuidados a doentes internados (Berlin et al., 2006; Garg et al., 2005; Kawamoto, Houlihan, Balas, & Lobach, 2005).

2.7 Eficácia dos sistemas de apoio à decisão clínica no combate à resistência a antibióticos

As substâncias que combatem os agentes microbianos e impedem o seu desenvolvimento têm preservado numerosas vidas desde a sua introdução. A resistência antimicrobiana, porém, aumentou consideravelmente nas últimas décadas e as evidências científicas demonstram que a utilização inadequada de antimicrobianos é um importante determinante no surgimento e persistência dessa resistência. O padrão da utilização inadequados de antibióticos, nomeadamente nos hospitais e a redução limitada no desenvolvimento de novos antibióticos representam um desafio para os profissionais de saúde, uma vez que as suas opções para tratar infeções causadas por patogénicos resistentes são cada vez mais limitadas (Black et al., 2011; Filice et al., 2013).

Por conseguinte, a utilização da tecnologia da informação *e-Health* é uma estratégia para otimizar a utilização dos antibióticos em ambientes da área da saúde. Assim, nas últimas décadas têm sido efetuados elevados investimentos em *e-Health*, manifestando uma crescente aceitação da utilização de meios informáticos nesta área (Carvalho et al., 2020).

Os sistemas de saúde têm adotado sucessivamente a *e-Health* na otimização da qualidade do atendimento e da segurança ao doente. Deste modo, os CDSS representam uma solução potencialmente eficaz na melhoria da prescrição de antibióticos e na contenção da resistência antimicrobiana, apoiando a tomada de decisão clínica e otimizando desta forma

a utilização dos antibióticos e melhorando os resultados dos doentes. Estes sistemas desempenham um papel significativo na orientação das práticas da prescrição, designadamente na seleção do antibiótico e nas sugestões de dosagem, alertando para potenciais reações adversas e alergias a medicamentos (Calloway, Akilo, & Bierman, 2013; Carvalho et al., 2020; Westphal, Jehl, Javelot, & Nonnenmacher, 2011).

Diversos estudos referem que o desenvolvimento de sistemas de apoio à decisão para os profissionais de saúde que prescrevem antibióticos é relevante, uma vez que as evidências demonstram que a prescrição é efetuada geralmente por indivíduos que não são especialistas no manuseamento de infeções e nesse sentido podem ter um conhecimento limitado dos antimicrobianos e das certezas sobre as suas resistências. Para enfrentar estes desafios os CDSS são desenvolvidos com a finalidade de fornecer aos prescritores um acesso fácil e rápido às informações necessárias para tomar decisões terapêuticas no momento da prescrição. Deste modo com o desenvolvimento da utilização dos registos médicos eletrónicos e a evolução das tecnologias da informação, o papel dos CDSS tornou-se uma área de elevado significado com uma ampla variedade de inferências neste domínio (Czaplewski et al., 2016; O'Neill, 2014; Pulcini, Williams, Molinari, Davey, & Nathwani, 2011).

3 Objetivos

A linha principal da investigação centra-se nos sistemas de apoio à decisão clínica e na perceção destas ferramentas de *e-Health* no apoio aos profissionais de saúde no nas infeções do trato respiratório.

Neste sentido, estabeleceram-se os seguintes objetivos:

- ✓ Avaliar a impacto das ferramentas de *e-Health* no uso de antibióticos para o tratamento de infeções respiratórias.
- ✓ Avaliar a acessibilidade das ferramentas de *e-Health* na prescrição/dispensa e uso de antibióticos pelos profissionais de saúde em infeções respiratórias.
- ✓ Avaliar a exposição à intervenção usando CDSS.

4 Metodologia

4.1 Metodologia de pesquisa

Atualmente, o processo de globalização estabeleceu o aparecimento crescente e constante de nova informação, refletida em múltiplos artigos e publicações. Esta nova realidade envolve também as ciências biomédicas que têm observado nos últimos anos um aumento significativo de artigos que certificam a aplicação de terapias, tratamentos e novas ferramentas de apoio à decisão clínica, sustentando a sua utilização (Alotaibi & Federico, 2017). Deste modo, os profissionais de saúde devem estar continuamente informados e atualizados através das fontes de informação disponíveis e da sua utilização, nomeadamente a suportada em evidências (Shahmoradi, Safadari, & Jimma, 2017).

Neste sentido e dado o elevado número de artigos e publicações, a forma mais simples e completa de utilizar esta informação é através da sua compilação. Assim, para se poder responder a esta necessidade, foram desenvolvidas *guidelines* para a elaboração de revisões sistemáticas com a finalidade primária de constituir uma ferramenta prática na tomada de decisões clínicas (Liberati et al., 2009). Um resumo claro e estruturado da informação disponível, orientada para responder aos objetivos específicos e, uma vez que é constituída por múltiplos artigos e fontes de informação representa um elevado nível de certeza no seio das hierarquias das evidências. As revisões sistemáticas caracterizam-se por deterem e descreverem um processo de elaboração transparente e inteligível para recolher, selecionar, avaliar de forma crítica e resumir toda a evidência disponível relativamente à efetividade de um tratamento, diagnóstico, prognóstico e prescrição, entre outros (Donato & Donato, 2019). Ou seja, as revisões sistemáticas tentam reunir todas as evidências empíricas, que se enquadram nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, para responder a uma pergunta de pesquisa específica. Utilizam métodos precisos e sistemáticos cuja seleção é efetuada com a finalidade de reduzir o viés, fornecendo, por conseguinte, resultados mais fidedignos a partir dos quais se podem retirar conclusões e tomadas de decisões (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2019).

O processo de uma revisão sistemática tem início com a formulação de uma questão clínica, específica e estruturada que determina o conteúdo utilizado da pesquisa nas bases de dados e o tipo de artigos úteis para responder a essa questão. A pesquisa deve efetuar-se por

dois autores de forma paralela, nas bases de dados disponíveis, na literatura cinzenta (*grey literature*) e na literatura especializada. Obtida a informação devem ser selecionados os artigos e, a partir destes serão obtidos os dados e efetuar-se-á a análise crítica e estatística da informação, expondo-se, por último os resultados do trabalho (Akobeng, 2005).

Neste sentido, toda a pesquisa da informação partiu da formulação de uma questão clara e precisa, orientada para resultados clinicamente significativos em relação aos doentes e assente em determinados elementos essenciais, tais como a delimitação da população, a intervenção, a comparação, o tipo de estudo e o desfecho pretendido. Esta aproximação corresponde à abordagem de população, intervenção, controlo, resultados e desenho do estudo (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design* - PICOS) e permite estruturar na totalidade a pergunta e definir os conceitos com os quais se efetuará a pesquisa (Guyatt, Meade, Agoritsas, Richardson, & Jaeschke, 2014). Deste modo formulou-se a seguinte pergunta de pesquisa:

“*As ferramentas de e-health melhoram o uso de antibióticos?*”

Para auxiliar na redação do protocolo utilizaram-se as diretrizes dos principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* – PRIMA) (Liberati et al., 2009; PRISMA, 2021).

4.1.1 Declaração dos principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises

As revisões sistemáticas que incluem meta-análises de ensaios clínicos randomizados, quando bem concebidas e efetuadas podem fornecer as melhores evidências científicas sobre o efeito das intervenções em saúde. As revisões sistemáticas permitem estudar a eficácia e a segurança de um tratamento em relação a outro com um elevado nível de qualidade e rigor científico servindo como uma ferramenta de ajuda na tomada de decisões na assistência sanitária.

No entanto, em determinadas ocasiões a apresentação e a descrição de determinadas revisões sistemáticas e meta-análises não são totalmente claras ou falta-lhes informação, fundamentalmente nas partes relativas aos métodos e resultados (Moher, Tetzlaff, Tricco, Sampson, & Altman, 2007). Não obstante, durante as últimas décadas foram realizadas diversas iniciativas para melhorar a transparência, a qualidade e a consistência da informação metodológica e os resultados apresentados nas revisões sistemáticas e nas meta-análises. Entre elas, destaca-se a publicação em 1999 da declaração QUOROM – *Quality of Reporting*

of Meta-analyses (Moher et al., 1999) e a sua posterior revisão e ampliação na declaração PRISMA (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & The PRISMA Group, 2009).

A declaração PRISMA é um guia de publicação de pesquisa concebida para melhorar a integridade do relatório de revisões sistemáticas e meta-análises. Desde a sua publicação em 2009, diversos autores e investigadores utilizam a declaração PRISMA para planear, preparar e publicar as suas revisões sistemáticas e meta-análises e a sua difusão e implementação mostra significativas melhoras na qualidade da publicação dos métodos e resultados destas últimas (Panic, Leoncini, Belvis, Ricciardi, & Boccia, 2013).

A declaração PRISMA constitui um conjunto de elementos selecionados com base na evidência e considerados essenciais, que servem para estabelecer a melhor forma de apresentar a informação que as revisões sistemáticas e as meta-análises devem possuir quando se publicam. O protocolo, para além de se focar em revisões que avaliam ensaios aleatórios, pode também ser utilizado como base para comunicar revisões sistemáticas de outros tipos de investigações. No entanto, a lista de verificação PRISMA não é um instrumento de avaliação de competência para ponderar ou valorizar a qualidade de uma revisão sistemática (Hutton et al., 2015; Moher et al., 2009).

Por norma, as revisões sistemáticas e meta-análises focam-se essencialmente na avaliação da eficácia e na segurança de um tratamento relativamente a um comparador. Porém, recentemente desenvolveram-se novos métodos, designadamente a meta-análise em rede (*Network meta-analysis* – NMA) que, partindo de uma revisão sistemática prévia, permite comparar de forma simultânea múltiplos tratamentos em situações em que existem várias alternativas que foram comparadas face a um comparador comum proporcionando estimativas dos efeitos de cada tratamento em relação aos outros (Bafeta, Trinquart, Seror, & Ravaud, 2013; Hutton et al., 2014).

4.1.2 Bases de dados

Uma base de dados é um conjunto de informação estruturada em registos e armazenada num suporte eletrónico legível através de um computador. Cada registo constitui uma unidade autónoma de informação que pode, por sua vez, estar estruturada em diferentes campos ou tipo de dados que são recolhidos na referida base de dados. Numa base de dados bibliográfica ou documental cada registo corresponde a um documento (Bandeira, 2013).

Por conseguinte uma revisão sistemática carece de uma pesquisa rigorosa, objetiva e que possa ser reproduzida através de uma diversidade de recursos de modo a reunir o número mais elevado de estudos. Atualmente existe um universo de fontes que podem ser consultadas para uma revisão sistemática. As bases de dados bibliográficas geralmente são a primeira escolha, uma vez que reúnem um grande número de artigos científicos publicados e que podem ser facilmente consultados. Porém, é relevante pesquisar em diferentes bases de dados bibliográficas para uma maior diversidade, sendo as mais aconselhadas pela Cochrane para a área de conhecimento da saúde a PubMed/MEDLINE, a Cochrane Library e a EMBASE (Donato & Donato, 2019).

Para este estudo optou-se pela PubMed e pela EMBASE. A primeira é uma base de dados de acesso livre da MEDLINE que para além de outros abrange referências de revistas não indexadas na MEDLINE, como as PubMed Central (PMC). Estas PMC constituem um repositório digital de acesso aberto concebido e sustentado pela *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e pela *National Library of Medicine* (NLM) que agrupa artigos científicos da área da biomedicina e das ciências da vida. Para além disso, a MEDLINE também possui uma versão paga subscrita através da OVID ou da EBSCO (Donato, 2019; Donato & Donato, 2019). A EMBASE é uma base de dados de literatura e pesquisa biomédica disponível através de subscrição. A base de dados foi desenvolvida pela *Elsevier Limited* com o objetivo de fornecer uma eficiente cobertura das revistas e artigos, nomeadamente europeus, e indexar um número mais elevado de revistas na área da farmacologia e biomedicina. Para além disso, permite a construção de revisões sistemáticas de elevada qualidade, pertinentes e atualizadas e outras sínteses de evidências, e constitui-se numa ferramenta extraordinariamente útil no apoio a investigadores, autores e o público em geral, entre os quais os profissionais de saúde, na tomada de decisões em saúde. Os recursos disponibilizados pela EMBASE permitem o acesso a artigos indexados à *Elsevier's Life Science* através da procura exaustiva de termos relacionados com a área de conhecimento da saúde, alfabética e sistematicamente ordenados da *Embase Indexing and Emtree*® (Deeks, Higgins, & Altman, 2020; Donato & Donato, 2019).

4.1.3 Pesquisa bibliográfica

A pesquisa dos estudos publicados efetuou-se a partir das bases de dados PubMed e EMBASE, desde o início da indexação de cada um deles até fevereiro de 2020. Foram utilizados os seguintes descritores chave para o cenário da investigação,

“(clinical-decision-support-system OR decision-support-system OR computer-assisted decision-making OR expert-system OR decision-support) AND (antimicrobial resistance OR antimicrobial OR antibiotic OR antimicrobial management) AND (electronic health OR e-Health) NOT (Tele-Health)”*.

conjugando as categorias com os operadores booleanos «and», «or» e «not» mesmo as que foram pesquisadas no corpo dos documentos. Posteriormente efetuou-se uma pesquisa pelas referências bibliográficas dos estudos selecionados, bem como nas citações destes últimos.

4.1.4 Critérios de seleção dos estudos

Os critérios de seleção utilizados nesta revisão sistemática estabeleceram como condição prévia ou domínio em estudo as infecções respiratórias. Por conseguinte, foram incluídos artigos de investigação que incluíam ensaios randomizados e não randomizados e estudos observacionais compreendendo casos-controlo, transversais, coorte e séries temporais interrompidas, redigidos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, que descrevessem o impacto da utilização das ferramentas *e-Health* na tomada de decisão dos profissionais de saúde e na resistência aos antibióticos. Para além disso, os artigos foram selecionados a partir do título, do resumo e do texto completo. Foram excluídos protocolos de estudos publicados, revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e relatórios de investigação cujo objeto de estudo fosse a qualidade da prescrição de tratamentos não farmacológicos. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados em três fases de pesquisa, na pesquisa inicial, na pesquisa das referências bibliográficas das referências incluídas na pesquisa inicial e na pesquisa das citações das referências incluídas na pesquisa inicial.

Além disso, os estudos, para além de terem que descrever o impacto das ferramentas de *e-Health* na utilização de antibióticos era-lhes exigido que os seus participantes ou a sua população fosse constituída por profissionais de saúde e por doentes. Estabeleceu-se ainda que, todos os títulos resultantes da pesquisa nas bases de dados fossem revistos de forma independente por dois investigadores independentes e ainda que os critérios de inclusão e

exclusão fossem aplicados e posteriormente validados por um terceiro investigador quando não existisse concordância entre os dois primeiros.

4.1.5 Análise da qualidade dos estudos incluídos

Cada artigo foi avaliado por dois revisores (EC, ME), de forma independente, para decidir a sua inclusão, utilizando-se a avaliação de um terceiro revisor (TH) nos casos em que existiu discordância entre os pares iniciais. Para a avaliação crítica da qualidade dos estudos identificados utilizou-se uma escala baseada no estudo de Garg et al. (2005) que abrange o julgamento e o suporte para o julgamento de cada estudo incluído. Neste pressuposto, a avaliação da qualidade foi efetuada tendo em conta cinco características elementares, pontuadas de zero (0) a dois (2): a atribuição do grupo de estudo (aleatório – 2, quase aleatório – 1 e controles selecionados – 0); unidades de atribuição (grupo como prática – 2, médico – 1 e doente – 0); diferenças da linha de base (presença com ajustes estatísticos – 2, sem ajustes – 1 e sem diferenças da linha de base – 0); objetividade do resultado (avaliação cega – 2, sem cegamento, mas com critérios de avaliação definidos – 1 e sem cegamento e critérios mal definidos – 0); e completude do acompanhamento (>90% – 2, entre 80% e 90% – 1 e <80% ou não descrito – 0). Os estudos foram pontuados individualmente de 0 a 10 com base nas pontuações de cada característica. Assim, pontuações mais elevadas representavam estudos de qualidade superior (Carvalho et al., 2020; Garg et al., 2005).

4.1.6 Extração de dados

Informações gerais e de efetividade foram extraídos para cada artigo incluído. Os dados gerais compreenderam, entre outros, o autor ou autores, a data de publicação dos artigos, o país, o idioma e o desenho do estudo. Os dados de efetividade do estudo englobaram a população e a amostra, os resultados, a significância estatística e o impacto da utilização, ou não, dos antibióticos. As informações extraídas foram efetuadas de forma independente por dois revisores e as suas avaliações comparadas e, em caso de desacordo foi solicitada a arbitragem de um terceiro revisor para obtenção de consenso. Foram obtidas medidas de efeito estimado para cada estudo incluído

5 Resultados

5.1 Seleção dos artigos

Deste modo, foram extraídos de duas bases de dados, a MEDLINE – PubMed e a EMBASE, 498 artigos, elegíveis com base no título e no resumo e enquadrados em critérios de inclusão e exclusão anteriormente referidos, designadamente o impacto das ferramentas *e-Health* na utilização de antibióticos para a infeções do trato respiratório, tais como a prescrição, o consumo e a adesão às orientações sobre prescrição. Todos os artigos que referiram esse impacto foram considerados. Após a seleção, retirados os artigos duplicados e excluídos os que não cumpriam os critérios de seleção foram avaliados para elegibilidade 79 artigos em texto integral, dos quais 22 foram considerados elegíveis para a revisão sistemática em apreço (Fig. 1) (Carvalho et al., 2020).

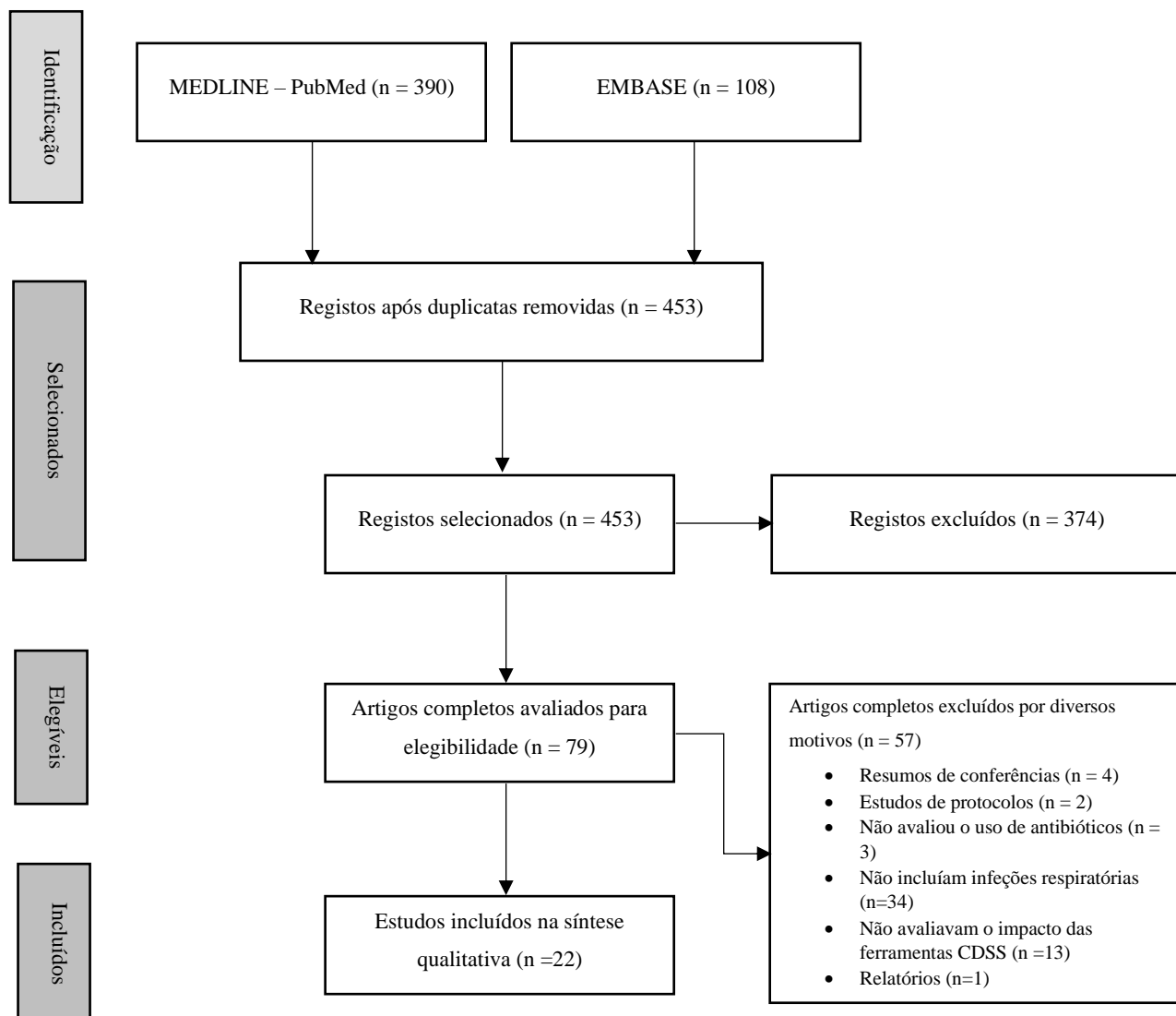


Figura 1 - Aplicação de estratégias de pesquisa para recuperar o número de estudos para análise. Fonte: Elaboração própria.

5.2 Avaliação da qualidade

Os 22 estudos incluídos no estudo foram sujeitos a avaliação de qualidade (Tabela 1). A pontuação média total dos estudos foi de $M=5,36$. Destes, em 10 pontos possíveis, 5 estudos (22,73%) obtiveram a pontuação de 6 (J. Linder et al., 2009; Litvin, Ornstein, Wessell, Nemeth, & Nietert, 2013; McCullagh, Sofianou, Kannry, Mann, & McGinn, 2014; McCullough, Zimmerman, & Rodriguez, 2014; McGinn et al., 2013), 4 estudos (18,18%) a pontuação de 5 (Ginzburg, Conway, Waltermaurer, Song, & Jellinek-Cohen, 2018; Jones et al., 2018; J. Linder et al., 2007; Mainous III's et al., 2013), 3 estudos (13,64%) a pontuação

de 10 (Gonzales et al., 2013; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014), 3 estudos (13,64%) a pontuação de 7 (Bourgeois et al., 2010; Gifford et al., 2017; Rubin et al., 2006), 3 estudos (13,64%) a pontuação de 2 (Hingorani et al., 2015; J. Linder, Bates, Williams, Connolly, & Middleton, 2006; Rattinger et al., 2012), 2 estudos (9,09%) a pontuação de 3 (McDermott et al., 2014; Webb et al., 2019), 1 estudo (4,55%) a pontuação de 4 (Mann et al., 2014) e 1 estudo (4,55%) a pontuação de 1 (Grayson et al., 2004). Em suma, 7 estudos obtiveram pontuação igual ou inferior a 4 pontos (31,83%), 12 estudos (54,55%) obtiveram uma pontuação entre 5 e 7 pontos e 3 estudos (13,64%) obtiveram uma pontuação acima de 7 pontos em 10 possíveis (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados da avaliação de qualidade.

Artigo	Atribuição do Grupo de Estudo	Unidades de Atribuição	Diferença Linha de Base	Objetividade do Resultado	Compleitude do Acompanhamento	Total
(Bourgeois et al., 2010)	2	2	2	1	0	7
(Gifford et al., 2017)	2	0	2	1	2	7
(Ginzburg et al., 2018)	0	1	2	2	0	5
(Gonzales et al., 2013)	2	2	2	2	2	10
(Grayson et al., 2004)	0	0	0	1	0	1
(Gulliford et al., 2014)	2	2	2	2	2	10
(Gulliford et al., 2019)	2	2	2	2	2	10
(Hingorani et al., 2015)	0	0	1	1	0	2
(Jones et al., 2018)	2	2	0	1	0	5
(J. Linder et al., 2007)	0	1	0	2	2	5
(J. Linder et al., 2006)	0	0	0	2	0	2
(J. Linder et al., 2009)	2	2	1	1	0	6
(Litvin et al., 2013)	0	2	0	2	2	6
(Mainous III's et al., 2013)	0	2	2	1	0	5
(Mann et al., 2014)	2	1	0	1	0	4
(McCullagh et al., 2014)	2	1	1	1	1	6
(McCullough et al., 2014)	2	1	2	1	0	6
(McDermott et al., 2014)	0	1	0	1	1	3
(McGinn et al., 2013)	2	1	2	1	0	6
(Rattinger et al., 2012)	0	0	1	1	0	2
(Rubin et al., 2006)	2	2	2	1	0	7
(Webb et al., 2019)	0	0	2	1	0	3
Média						5,36

5.3 Características dos estudos

Na Tabela 2 apresentam-se resumidamente algumas características dos artigos incluídos neste estudo.

Por conseguinte, refere-se que 8 dos artigos selecionados (36,36%) foram estudos clínicos randomizados condição fundamental que nos aproxima mais à noção de causalidade na avaliação do efeito da intervenção e dos resultados específicos (Bourgeois et al., 2010; Gonzales et al., 2013; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; J. Linder et al., 2009;

Mann et al., 2014; McCullagh et al., 2014; McGinn et al., 2013), 6 outros (27,27%) foram estudos prospetivos não randomizados pré e pós estudo (Grayson et al., 2004; Hingorani et al., 2015; J. Linder et al., 2007; Litvin et al., 2013; Mainous III's et al., 2013; Webb et al., 2019), 5 artigos (22,73%) constituíam estudos retrospectivos (Gifford et al., 2017; Jones et al., 2018; J. Linder et al., 2006; McCullough et al., 2014; Rattinger et al., 2012), 2 artigos (9,09%) consistiam em estudos observacionais, não especificando contudo o tipo de desenho (Ginzburg et al., 2018; Rubin et al., 2006) e 1 artigo (4,55%) configurava um estudo com a utilização de métodos mistos, estudo de entrevista e um estudo de questionário (McDermott et al., 2014).

A grande maioria dos estudos (n=18, 81,82%) foi realizado nos EUA (Bourgeois et al., 2010; Gifford et al., 2017; Ginzburg et al., 2018; Gonzales et al., 2013; Hingorani et al., 2015; Jones et al., 2018; J. Linder et al., 2006; J. Linder et al., 2009; J. Linder et al., 2007; Litvin et al., 2013; Mainous III's et al., 2013; Mann et al., 2014; McCullagh et al., 2014; McCullough et al., 2014; McGinn et al., 2013; Rattinger et al., 2012; Rubin et al., 2006; Webb et al., 2019) e, os restantes, 3 estudos (13,64%) no Reino Unido (Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; McDermott et al., 2014) e 1 estudo (4,55%) na Austrália (Grayson et al., 2004).

Relativamente aos locais onde foram efetuados os estudos constata-se que a sua maioria (n=14, 63,64%) ocorreu em Unidades de Cuidados de Saúde Primários e Unidades Ambulatórias (Ginzburg et al., 2018; Gonzales et al., 2013; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; Hingorani et al., 2015; J. Linder et al., 2006; J. Linder et al., 2009; J. Linder et al., 2007; Litvin et al., 2013; Mainous III's et al., 2013; McCullough et al., 2014; McDermott et al., 2014; McGinn et al., 2013; Rubin et al., 2006), ocorrendo os restantes em Unidades Hospitalares (n=5, 22,73%) (Gifford et al., 2017; Grayson et al., 2004; Jones et al., 2018; Rattinger et al., 2012; Webb et al., 2019), Centros Médicos Académicos (n=2, 9,09%) (Mann et al., 2014; McCullagh et al., 2014) e em Unidade de Pediátrica (n=1, 4,55%) (Bourgeois et al., 2010).

A população em estudo em 16 artigos (76,73%) dos 22 analisados tinha por base a população adulta e pediátrica, 4 artigos (18,18%) consideraram unicamente a população adulta (Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; Mainous III's et al., 2013; Webb et al., 2019), 1 artigo (4,55%) avaliou a população pediátrica e adolescentes (Bourgeois et al., 2010) e 1 artigo (4,55%) não analisou o impacto da população (J. Linder et al., 2009).

Em relação às doenças abrangidas pelos 22 artigos estudados, 13 deles debruçaram-se sobre a utilização de antibióticos nas infeções do trato respiratório e doenças respiratórias agudas (Bourgeois et al., 2010; Gifford et al., 2017; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; J. Linder et al., 2006; J. Linder et al., 2009; J. Linder et al., 2007; Litvin et al., 2013; Mainous III's et al., 2013; McCullough et al., 2014; McDermott et al., 2014; Rattinger et al., 2012; Rubin et al., 2006), 3 avaliaram o impacto das ferramentas de apoio à decisão clínica – CDSS associados à pneumonia (Grayson et al., 2004; Jones et al., 2018; Webb et al., 2019), 3 consideraram a faringite estreptocócica e a pneumonia (Mann et al., 2014; McCullagh et al., 2014; McGinn et al., 2013), 1 abordou diferentes casos clínicos de sinusite e faringite (Hingorani et al., 2015), 1 considerou simplesmente a sinusite (Ginzburg et al., 2018) e 1 observou casos de bronquite aguda não complicada (Gonzales et al., 2013).

Por último e relativamente à intervenção dos estudos, 10 dos 22 artigos em questão centraram-se essencialmente no tratamento de doenças respiratórias (Gifford et al., 2017; Grayson et al., 2004; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; Jones et al., 2018; J. Linder et al., 2006; McCullough et al., 2014; McDermott et al., 2014; Rattinger et al., 2012; Webb et al., 2019), 8 avaliaram CDSS utilizados no auxílio ao diagnóstico das doenças respiratórias (Bourgeois et al., 2010; Ginzburg et al., 2018; Gonzales et al., 2013; Hingorani et al., 2015; Litvin et al., 2013; Mann et al., 2014; McCullagh et al., 2014; McGinn et al., 2013) e 4 debruçaram-se sobre o diagnóstico e tratamento infeções respiratórias agudas (J. Linder et al., 2009; J. Linder et al., 2007; Mainous III's et al., 2013; Rubin et al., 2006). Refere-se ainda que grande parte dos estudos tinham por base um formulário, modelo e/ou algoritmo que forneciam recomendações finais assentes nas informações que os profissionais de saúde facultavam ao sistema (Bourgeois et al., 2010; Gifford et al., 2017; Grayson et al., 2004; Hingorani et al., 2015; Jones et al., 2018; J. Linder et al., 2006; J. Linder et al., 2009; J. Linder et al., 2007; Litvin et al., 2013; Mainous III's et al., 2013; Mann et al., 2014; McCullagh et al., 2014; McGinn et al., 2013; Rubin et al., 2006; Webb et al., 2019). No entanto, 7 dos artigos referem que os seus estudos se desencadearam através do fornecimento ao sistema de dados educativos ou alertas sobre prática clínica (Tabela 2) (Ginzburg et al., 2018; Gonzales et al., 2013; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; McCullough et al., 2014; McDermott et al., 2014; Rattinger et al., 2012).

Tabela 2 – Estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor (ano)	Título	Desenho do estudo	País	Local	Doença	População em estudo	Intervenção
(Bourgeois et al., 2010)	Impact of a computerized template on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in children and adolescents	Estudo Clínico Randomizado e Controlado	EUA	Pediatria	Infeções do Trato Respiratório	Crianças e adolescentes	Modelo para diagnóstico com suporte clínico
(Gifford et al., 2017)	Decision support during electronic prescription to stem antibiotic overuse for acute respiratory infections: a long-term, quasi-experimental study	Estudo Retrospectivo	EUA	Hospital	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Implementação CDSS no momento da prescrição de antibióticos
(Ginzburg et al., 2018)	Using Clinical Decision Support Within the Electronic Health Record to Reduce Incorrect Prescribing for Acute Sinusitis	Estudo de Coorte Observacional	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Sinusite	Todos	Utilização de alertas eletrônicos para melhores práticas no tratamento da sinusite aguda
(Gonzales et al., 2013)	A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis	Estudo Clínico Randomizado e Controlado (Cluster)	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Bronquite Aguda não Complicada	Todos	Utilização de alertas eletrônicos para melhores práticas no tratamento da bronquite ligeira
(Grayson et al., 2004)	Impact of an electronic antibiotic advice and approval system on antibiotic prescribing in an Australian teaching hospital	Estudo Prospetivo, não Randomizado, Pré e Pós estudo	Austrália	Hospital	Pneumonia Adquirida na Comunidade	Todos	Aprovação e aconselhamento de antibióticos gerados por computador
(Gulliford et al., 2014)	Electronic health records for intervention research: a cluster randomized trial to reduce antibiotic prescribing in primary care (eCRT study)	Estudo Clínico Randomizado e Controlado	Reino Unido	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Adultos	Avaliação de CDSS e das ferramentas de apoio à decisão na redução da prescrição de antibióticos para as infeções do trato respiratório
(Gulliford et al., 2019)	Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial	Estudo Clínico Randomizado e Controlado (Cluster)	Reino Unido	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Adultos	Avaliar a eficácia e a segurança do feedback da prescrição eletrônica e intervenções de apoio à decisão na redução da prescrição de antibióticos para infeções autolimitadas do trato respiratório
(Hingorani et al., 2015)	Improving antibiotic adherence in treatment of acute upper respiratory infections: a quality improvement process	Estudo Prospetivo, não Randomizado, Pré e Pós estudo	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Sinusite e Faringite	Todos	Ensino didático, guidelines, de antibióticos, CDSS integrado no sistema de registo médico eletrónico (EHR)

Autor (ano)	Título	Desenho do estudo	País	Local	Doença	População em estudo	Intervenção
(Jones et al., 2018)	In Data We Trust? Comparison of Electronic Versus Manual Abstraction of Antimicrobial Prescribing Quality Metrics for Hospitalized Veterans With Pneumonia	Estudo Retrospectivo	EUA	Hospital	Pneumonia Simples	Todos	Avaliação da utilização de medicamentos (MEU) eletrônica versus manual através da revisão manual dos registos eletrônicos de saúde
(J. Linder et al., 2007)	Clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: results of a pilot study	Estudo Prospetivo, não Randomizado, Pré e Pós Estudo	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Assistência na prescrição de antibióticos para as infeções respiratórias agudas nas visitas de doentes com infeções do trato respiratório
(J. Linder et al., 2006)	Acute infections in primary care: accuracy of electronic diagnoses and electronic antibiotic prescribing	Estudo Retrospectivo Transversal (duplo)	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Utilização de prescrição eletrônica
(J. Linder et al., 2009)	Documentation-based clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: a cluster randomised controlled trial	Estudo Clínico Randomizado e Controlado (Cluster)	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Não mencionado	Assistência na prescrição de antibióticos para as infeções respiratórias nas visitas de doentes com infeções do trato respiratório
(Litvin et al., 2013)	Use of an electronic health record clinical decision support tool to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: the ABX-TRIP study	Estudo Prospetivo, não Randomizado, Pré e Pós estudo	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Avaliar o impacto de um sistema de apoio à decisão clínica – CDSS na prescrição de antibióticos para infeções respiratórias agudas
(Mainous III's et al., 2013)	Impact of a clinical decision support system on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: quasi-experimental trial.	Estudo Prospetivo, não Randomizado, Pré e Pós estudo	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Adultos	Avaliar o efeito de um sistema de apoio à decisão clínica – CDSS integrado a um registo eletrónico de saúde – EHR na prescrição de antibióticos para infeções respiratórias agudas no cuidado primário
(Mann et al., 2014)	Measures of user experience in a streptococcal pharyngitis and pneumonia clinical decision support tools	Estudo Clínico Randomizado e Controlado	EUA	Centro Académico	Faringite Estreptocócica e Pneumonia	Todos	Compreender a adoção de ferramentas de apoio à decisão clínica pelos médicos para implementação de futuros CDSS
(McCullagh et al., 2014)	User centered clinical decision support tools: adoption across clinician training level.	Estudo Clínico Randomizado e Controlado	EUA	Centro Médico Académico	Faringite Estreptocócica e Pneumonia	Todos	Examinar as diferenças na adoção de ferramentas CDSS entre os diferentes níveis de treino dos fornecedores

Autor (ano)	Título	Desenho do estudo	País	Local	Doença	População em estudo	Intervenção
(McCullough et al., 2014)	Impact of clinical decision support on receipt of antibiotic prescriptions for acute bronchitis and upper respiratory tract infection	Estudo Retrospectivo	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Identificar o efeito do CDSS num tipo comum de prescrição não indicada
(McDermott et al., 2014)	Process evaluation of a point-of-care cluster randomised trial using a computer-delivered intervention to reduce antibiotic prescribing in primary care	Métodos Mistos	Reino Unido	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Avaliar a intervenção e implementação de um ponto de atendimento por computador para reduzir a prescrição de antibióticos nos cuidados primários
(McGinn et al., 2013)	Efficacy of an evidence-based clinical decision support in primary care practices: a randomized clinical trial.	Estudo Clínico Randomizado e Controlado	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Faringite Estreptocócica e Pneumonia	Todos	Avaliar a influência de uma ferramenta personalizada de apoio à decisão clínica baseada em evidências no tratamento de infeções do trato respiratório e na eficácia da integração das evidências no ponto de atendimento
(Rattinger et al., 2012)	A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics for acute respiratory infections	Estudo Retrospectivo	EUA	Hospital	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Avaliar o efeito de um CDSS na relação de antibióticos prescritos com guidelines de tratamento de infeções respiratórias agudas
(Rubin et al., 2006)	Use of a personal digital assistant for managing antibiotic prescribing for outpatient respiratory tract infections in rural communities.	Estudo Observacional Randomizado	EUA	Cuidados de Saúde Primários	Infeções do Trato Respiratório	Todos	Avaliar a aceitabilidade e a utilização de um CDSS baseado na assistência digital pessoal – PDA para o diagnóstico e tratamento de infeções agudas do trato respiratório em ambulatório
(Webb et al., 2019)	Antibiotic Use and Outcomes After Implementation of the Drug Resistance in Pneumonia Score in ED Patients With Community-Onset Pneumonia	Estudo Prospetivo, não Randomizado, Pré e Pós estudo	EUA	Hospital	Pneumonia	Adultos	Utilização e validação de calculadora de pontuação DRIP (Pontuação de Resistência aos Antibióticos na Pneumonia) integrado numa ferramenta eletrónica existente de apoio à decisão clínica de pneumonia - ePNa

5.4 *Outcomes* dos artigos incluídos

Para facilitar a observação das variáveis analisadas nos diferentes estudos, estas foram organizadas em dois grupos principais. Um agrupa as práticas de prescrição de antibióticos e, o outro, a adesão às *guidelines* sobre prescrição de antibióticos.

Posto isto, pode observar-se na Tabela 3 que, em termos gerais 14 artigos (63,64%) dos 22 em análise obtiveram resultados estatisticamente significativos em relação às intervenções (Gifford et al., 2017; Ginzburg et al., 2018; Gonzales et al., 2013; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; Hingorani et al., 2015; Jones et al., 2018; Litvin et al., 2013; Mainous Ill's et al., 2013; Mann et al., 2014; McGinn et al., 2013; Rattinger et al., 2012; Rubin et al., 2006; Webb et al., 2019). No entanto, 5 outros artigos (27,73%) não avaliaram a significância estatística (Grayson et al., 2004; J. Linder et al., 2006; J. Linder et al., 2007; McCullough et al., 2014; McDermott et al., 2014) e, para além disso, 2 outros (9,09%) não revelaram dados estatisticamente significativos (J. Linder et al., 2009; McCullagh et al., 2014) e 1 (4,55%) não obteve resultados estatisticamente significativos quando comparados o grupo de controlo e o grupo de intervenção (Bourgeois et al., 2010). Ressalva-se, no entanto que, neste último estudo, a ferramenta *e-Health* não foi utilizada em todas as consultas elegíveis para o grupo de intervenção, pelo que o estudo exibiu diferenças estatisticamente significativas em relação à prescrição quando comparadas as visitas em que o CDSS foi utilizado com aquelas em que o não foi.

Dos 17 estudos (77,27%) que avaliaram o impacto das ferramentas *e-Health* na prescrição de antibióticos, 15 artigos mostraram algum impacto das ferramentas *e-Health* na prescrição de antibióticos (Bourgeois et al., 2010; Ginzburg et al., 2018; Gonzales et al., 2013; Gulliford et al., 2019; Gulliford et al., 2014; Jones et al., 2018; J. Linder et al., 2006; J. Linder et al., 2007; Litvin et al., 2013; Mainous Ill's et al., 2013; Mann et al., 2014; McCullough et al., 2014; McDermott et al., 2014; McGinn et al., 2013; Webb et al., 2019), no entanto, 2 não apresentaram resultados estatisticamente significativos (J. Linder et al., 2009; McCullagh et al., 2014).

Os resultados apresentados nos diferentes artigos mostraram evidência significativamente positiva na prescrição de antibióticos, para além de melhorarem a qualidade e reduzirem o número de prescrições. Porém, alguma diferença na força da eficiência dos CDSS também é possível observar-se, uma vez que os resultados apresentados em alguns artigos são modestos, embora positivos e significativos.

Para além disso, num dos artigos (McCullagh et al., 2014) foi avaliado em simultâneo, a aceitação da ferramenta utilizada na intervenção e o seu impacto na prescrição de antibióticos. Os resultados obtidos neste estudo demonstram que a aceitação da ferramenta foi estatisticamente significativa, embora o impacto da prescrição não o tenha sido.

Tabela 3 – Resumo dos resultados sobre a prescrição de antibióticos dos artigos incluídos no estudo.

Autor/Ano	População	Resultados	p-Value/IC	Observações
(Bourgeois et al., 2010)	C = 12 P = 146 V = 419	Grupo de intervenção vs. Grupo de controlo: 39.7% vs. 46% Taxa de prescrição* Grupo de intervenção: ARI-IT utilizadores vs. ARI-IT não utilizadores: 31.7% vs. 39.9% Taxa de prescrição.	p = 0.844* p = 0.02	Usabilidade: ARI-IT deve melhorar a eficiência
(Ginzburg et al., 2018)	P = 54 V = 438	(1) Redução da prescrição: 86.3% para 61.7%; (2) Prescrição incorreta: 88.5% para 78.7%.	(1) p < 0.01 (2) p = 0.02	
(Gonzales et al., 2013)	C = 12 P = 155 V = 12826	Redução da prescrição: 74.3% para 60.7%	p = 0.014	
(Gulliford et al., 2014)	C = 100, V = 603 409	Redução da prescrição 9.69%	p = 0.034	
(Gulliford et al., 2019)	C = 79	Grupo de intervenção da prescrição vs. Grupo de controlo (RR = 0.88)	IC (0.78-0.99) p = 0.040	Sem efeito em crianças <15 Anos e adultos >84 anos
(Jones et al., 2018)	C = 30 P = 111 V = 2004	Avaliação com duração excessiva AB: mMUE = 82.3%, eMUE = 84.0%	p < 0.001	
(J. Linder et al., 2007)	P = 10 V = 26	Redução da prescrição: Grupo de intervenção = 35% vs. Grupo de controlo = 38%.		
(J. Linder et al., 2006)	C = 9, P = 96	Prescrição AB em 45% de visitas ARI		A prescrição eletrónica aumentou de 2000 (15%) para 2003 (25%) (p = 0.03), tornando-se não significativa após agrupamento por clínica (p = 0.18) ou clínico (p = 0.23)
(J. Linder et al., 2009)	C = 27 P = 443 V = 21961	Taxa de prescrição: Grupo de intervenção = 39% vs. Grupo de controlo = 43% (OR = 0.8) *	IC (0.5-1.3) *	
(Litvin et al., 2013)	C = 9 Ph=27 N = 6 A = 6	(1) Utilização inapropriada AB: +1.57% *, (2) Utilização AB de amplo espectro: - 16.30%	(1) IC (-5.35%, 8.49%) * (2) IC(-24.81%, -7.79%)	
(Mainous III's et al., 2013)	C = 70	(1) Utilização inapropriada AB: Grupo de intervenção vs. Grupo de controlo: - 0.6%/+4.2%/; (2) Utilização AB de amplo espectro: Grupo de intervenção vs. Grupo de controlo: - 16.6%/+1.2%	(1) p = 0.03 (2) p < 0.0001	
(Mann et al., 2014)	P = 168 V = 586	Prescrição reduzida com utilização do Smartset (OR = 0.5)	IC (0.3-0.9) p = 0.01	Aceitabilidade dos componentes iCRP (diagnóstico e combinação AB: 14%)
(McCullagh et al., 2014)	P = 168 V = 556	AB solicitados utilizando Smartset: PGY1 = 26.4%, PGY2 = 24.3%, PGY3 = 33.1%, Atendimentos = 37.1%	p = 0.52	
(McCullough et al., 2014)	V = 3317	Utilização de CDSS associado a uma probabilidade de 19% menor de prescrição		

(McDermott et al., 2014)	C = 100, P = 103	O sistema pode diminuir as taxas de prescrição AB	-	Recursos úteis de CDSS
(McGinn et al., 2013)	V = 984	Prescrição AB: Grupo de intervenção vs. Grupo de controlo (RR = 0.74)	IC (0.60-0.92)	
(Webb et al., 2019)	V = 2169	Utilização AB de amplo espectro (OR = 0.62)	IC (0.39-0.98) p = 0.039	

C/P – Clínicas/Práticas; P – Fornecedores; V – Visitas/Casos/Doentes; Ph – Médicos; N – Enfermeiros; AB – Antibióticos; EHR – Registo eletrónico em saúde; CDSS – Sistema de apoio à decisão clínica; A – Médico assistente; PGY – Ano de pós graduação; MEU – avaliação de uso médico; ARI-IT – Modelo interativo de doença respiratória aguda; OR – razão de probabilidade; RR – razão de risco; IC – intervalo de confiança; * – Não estatisticamente significativo

Na tabela 4 apresentam-se 5 (21,73%) dos 22 artigos que avaliaram o impacto das ferramentas *e-Health* na adesão às *guidelines* na adequação da prescrição. Destes, 4 (Gifford et al., 2017; Hingorani et al., 2015; Rattinger et al., 2012; Rubin et al., 2006) exibem melhorias estatisticamente significativas nesta intervenção. Além disso, 1 dos artigos (Grayson et al., 2004) não avaliou a significância estatística, embora os resultados nele apresentado tenham tido efeitos positivos. Os resultados destes 5 artigos mostram uma melhoria genérica na concordância das *guidelines*. A adesão às *guidelines* também melhorou quando as ferramentas CDSS foram utilizadas mais do que uma vez (Rubin et al., 2006). Os resultados obtidos permitem também afirmar que 1 estudo avaliou o impacto do efeito da retirada dos CDSS de utilização, observando-se uma maior utilização de antibióticos discordantes das *guidelines*, reforçando a ideia que existe um impacto positivo dos CDSS na adesão às *guidelines* (Gifford et al., 2017).

Tabela 4 – Resumo dos resultados dos estudos incluídos sobre concordância / adesão às diretrizes.

Autor/Ano	População	Resultados	p-Value/IC	Observações
(Gifford et al., 2017)	V = 1131	Probabilidades ajustadas de concordância das <i>guidelines</i> vs. “Todos os outros AB”: - Azithromycin (OR = 8.8) - Gatifloxacin (OR = 24.4) - Fluoroquinolone (OR = 5.5)	IC Az (5.7-13.6) IC GT (9.0-66.3) IC Fl (CI 3.5-8.8)	
(Grayson et al., 2004)	V = 2000	Concordância exata/concordância em 76% dos casos		
(Hingorani et al., 2015)	Ph = 27 N = 1 V = 240	Grupo de intervenção = 91.25% vs. Grupo de controlo = 78.6%	p < 0.001	Taxa de utilização: 40.5%
(Rattinger et al., 2012)	V = 3831	Prescrição congruente (RR = 2.57)	IC (1.865-3.540)	
(Rubin et al., 2006)	V = 14393	82% adesão ao CDSS, mudança de 2.7%	p = 0.016	Score de utilização 4.6 (Escala 1 a 5)

C/P – Clínicas/Práticas; P – Fornecedores; V – Visitas/Casos/Doentes; Ph – Médicos; N – Enfermeiros; AB – Antibióticos; EHR – Registo eletrónico em saúde; CDSS – Sistema de apoio à decisão clínica; A – Médico assistente; PGY – Ano de pós graduação; MEU – avaliação de uso médico; ARI-IT – Modelo interativo de doença respiratória aguda; OR – razão de probabilidade; RR – razão de risco; IC – intervalo de confiança; * – Não estatisticamente significativo

Alguns artigos avaliaram também a aceitabilidade e/ou a usabilidade das ferramentas nas intervenções (Bourgeois et al., 2010; Hingorani et al., 2015; Mann et al., 2014; McDermott et al., 2014; Rubin et al., 2006), nestes, de modo geral, a perceção dos médicos

realça positivamente a utilidade dos sistemas (Bourgeois et al., 2010; McDermott et al., 2014). No artigo de (Hingorani et al., 2015) o sistema foi utilizado em 40,50% das consultas. Num outro artigo, os resultados demonstram que o sistema obteve um *score* elevado em relação à sua utilização, expondo resultados muito positivos (Rubin et al., 2006). Relativamente à intervenção exposta no artigo de (Mann et al., 2014) observa-se uma heterogeneidade em relação à aceitação dos componentes do sistema, ou seja, os resultados demonstram maiores taxas de aceitação para um menor risco de diagnóstico da faringite ou da pneumonia e menores taxas em diagnóstico de maior risco. Por último, no artigo (Mann et al., 2014) os resultados indicam que quando consideraram diagnósticos e antibióticos em conjunto, apenas 14% completaram o pedido.

6 Discussão

A resistência aos antibióticos é um problema de saúde global que ocorre, quer em países de baixo e médio rendimento, quer em países de elevado rendimento, nas unidades de saúde e na comunidade em geral, com fortes impactos em termos de morbilidade, mortalidade e custos. Assim, a automatização de processos de prescrição, controlo e distribuição de antibióticos poderão constituir uma ferramenta valiosa de apoio à decisão clínica. Ou seja, as tecnologias da informação e da comunicação, na área da saúde em geral e no tratamento das doenças do trato respiratório em particular, embora não sendo uma solução por si só, podem contribuir para uma melhor gestão dos recursos e podem fornecer ferramentas que melhorem e facilitem a gestão e a tomada de decisões.

Numa análise abrangente de todos os artigos, observa-se que os profissionais de saúde que prescrevem antibióticos têm uma noção clara de que as ferramentas *e-Health* geram um impacto positivo, quer na prescrição, quer na utilização de forma consciente dos antibióticos, relativamente às infeções do trato respiratório. Ou seja, a mudança da prática da prescrição de antibióticos para as doenças do trato respiratório não exprime a ideia certa de saber fazer, mas sim a integração de ferramentas clínicas corretas baseadas na evidência que apoiam as melhores práticas (Leis et al., 2020), além disso, as ferramentas *e-Health*, de forma isolada ou integradas com outros sistemas têm o potencial de reduzir as prescrições, embora, na maioria dos estudos se verifiquem apenas evidências moderadas de que as

estratégias de intervenção são bem-sucedidas, pelo que existe ainda a necessidade de desenvolver estudos aprofundados sobre esta temática (Köchling et al., 2018).

No entanto, o estudo detalhado dos 22 artigos permite enunciar que uma grande parte deles não apresentou resultados estatisticamente significativos (J. Linder et al., 2009; McCullagh et al., 2014), ou não avaliaram nenhuma significância estatística (Grayson et al., 2004; J. Linder et al., 2006; J. Linder et al., 2007; McCullough et al., 2014; McDermott et al., 2014). Todavia, no seu todo e observados todos os artigos pode verificar-se que as ferramentas *e-Health* utilizadas estão orientadas para a prática da prescrição, resultando, quer na melhoria da qualidade da prescrição ou na redução do número total de prescrições de antibióticos. Assim, o impacto positivo observado vai ao encontro à diversa literatura existente, quer em contexto de cuidados primária (Holstiege, Mathes, & Pieper, 2015), quer em contexto hospitalar (Baysari, Lehnbohm, Hargreaves, Day, & Westbrook, 2016), ou seja, uma vez que a utilização inadequada de antibióticos na prescrição clínica, nomeadamente na atenção primária acelera a disseminação da resistência aos antibióticos em todo o mundo, a prática de intervenções direcionadas aos conhecimentos, atitudes da prescrição de antibióticos através de ferramentas *e-Health* podem diminuir de forma eficaz a sua utilização e melhorar a forma racional de os utilizar nestes ambientes de cuidados de saúde (Yao et al., 2020).

As ferramentas *e-Health* utilizadas nos sistemas de apoio à decisão clínica aparentam ser eficazes na melhoria da prescrição de antibióticos nos cuidados primários, além de que, em todos os momentos os hospitais, adotam sistemas de registos médicos eletrónicos, permitindo o aparecimento de alternativas e oportunidades na integração de novas políticas hospitalares relativamente aos antibióticos, apoio à decisão, dispensa e prescrição de antibióticos e vigilância. Porém, a literatura neste contexto refere que devem ser efetuadas outras pesquisas de modo a avaliar de forma consistente o impacto dessas ferramentas nas práticas clínicas (Baysari et al., 2016; Holstiege et al., 2015; Yao et al., 2020).

Para além disso, menciona-se na literatura que diferentes desenhos de estudo respondem a diferentes questões, pelo que o investigador deve optar pelo desenho que entende mais apropriado para avaliar as ferramentas de CDSS de acordo com o seu caso (Shebl, Franklin, & Barber, 2007). Neste pressuposto, os estudos clínicos randomizados e os estudos de cohort são, na sua essência, os mais adequados para analisar os comportamentos da prática clínica. No entanto, Kaplam (2001) citado por Shebl et al. (2007)

alega que este tipo de estudos podem não ser adequados para investigar outro tipo de questões, tais como os efeitos associados à utilização, ou não, de sistemas. Por sua vez, Rawson et al. (2017) defendem que os desenhos de estudo utilizados para investigar este tipo de intervenções requerem normalmente uma visão uniformizada dos CDSS, que envolva em particular a escolha de resultados heterogêneos e não padronizados. Por esse motivo, os resultados, isto é, o número de prescrições de antibióticos, não avaliam objetivamente os resultados clínicos, tais como a mortalidade, os eventos adversos e o desenvolvimento de resistências antimicrobianas e, por esse motivo podem constituir um problema na avaliação da eficácia total dessas ferramentas.

O artigo de Bourgeois et al. (2010) tinha como principal corolário avaliar a prescrição geral de antibióticos, todavia os resultados apresentaram algumas diferenças associadas à significância. Assim, e embora neste estudo não tenha sido observada nenhuma diferença significativa em relação às prescrições dos antibióticos efetuadas pelos médicos do grupo de intervenção e do grupo de controle, os investigadores verificaram que a maioria dos profissionais de saúde pertencentes ao grupo de intervenção não utilizaram as ferramentas CDSS tal como o previsto, tornando evidente que os que as utilizaram reduziram significativamente as prescrições totais de antibióticos. Deste modo, conclui-se que o comportamento do utilizador parece desempenhar um papel relevante e, nesse sentido, deve ser avaliado relativamente a esse tipo de intervenção, uma vez que pode ter um impacto importante nos resultados obtidos.

O estudo de Akhloufi et al. (2019) refere que existem ainda diversos problemas em relação à facilidade de utilização, nas diferentes fases de interação entre o utilizador e os CDSS desenvolvidos para o tratamento antibiótico empírico, causando algum impacto no resultado da tarefa. A mesma opinião é partilhada por Kortteisto, Komulainen, Mäkelä, & Kunnamo (2012). Estes autores referem a utilidade percebida e decisiva da usabilidade dos CDSS na prática clínica, no entanto, para além de parecer existir a necessidade de informação dos grupos profissionais em vários ambientes, também existe a necessidade de orientar os CDSS para as diferentes áreas e adaptá-los de acordo com as necessidades. No entanto, as características relacionadas com a funcionalidade, a rapidez e a facilidade de utilização dos sistemas de suporte à decisão clínica, bem como a confiabilidade da sua orientação são relevantes, não sendo contudo suficientes em relação à aceitabilidade pelos profissionais de saúde (Biezen et al., 2019).

Relativamente à adesão às *guidelines* fica patente que as *e-Health* desempenham um papel positivo, em todos os estudos analisados, indo ao encontro do descrito na diferente literatura (Carracedo-Martinez et al., 2019; Grayson et al., 2004; Sim et al., 2001).

O estudo de Biezen et al. (2019) referem também que as principais barreiras ao acesso e à usabilidade de antibióticos na prática devem-se à familiaridade com a prática existente, com a necessidade dos doentes e pela pressão destes na prescrição, mesmo em desacordo com as *guidelines*. Para além disso, sublinham que o custo, a configuração e a necessidade de acesso individual às *guidelines* constituem barreiras à usabilidade dos CDSS. Neste sentido, a integração das *guidelines* de antibióticos no EMR como ferramenta de apoio à decisão clínica poderiam colmatar diversos constrangimentos na sua usabilidade, auxiliar na tomada de decisão e melhorar a prescrição de antibióticos. Ou seja, os registos eletrónicos de saúde e os sistemas de apoio à decisão clínica têm a capacidade de aprimorar a administração de antibióticos (Forrest et al., 2014). Para além disso, a não usabilidade do CDSS após a sua implementação aumenta a utilização de antibióticos em divergência com o recomendado pelas *guidelines* (Gifford et al., 2017).

No entanto, as alterações nas práticas clínicas resultantes do incremento da usabilidade das ferramentas *e-Health*, podem contribuir para reduzir os diferentes problemas associados à utilização inadequada de antibióticos. Para além disso, e de modo geral, a qualidade dos cuidados de saúde configura o principal facilitador das intervenções das ferramentas *e-Health*, ao passo que os custos a elas associado constituem a principal barreira à sua aplicabilidade (Granja, Janssen, & Johansen, 2018). Todavia, os CDSS e a sua usabilidade constituem ferramentas dinâmicas, altamente acessíveis e de fácil interpretação para auxiliar os profissionais de saúde na seleção do tratamento com antibióticos e a sua implementação aumenta a percentagem de doentes administrados com terapia empírica inicial apropriada. De acordo com Rodriguez-Maresca et al. (2014) a sua utilização contribui para a adaptação dos tratamentos com antibióticos, favorece a administração dos antibióticos mais ativos em situação clínica e favorecem a prescrição de antibióticos com taxas de resistência muito baixas. Assim, e uma vez que o combate à resistência antimicrobiana constitui uma das principais prioridades, as intervenções destinadas à sua redução através de sistemas de apoio à prescrição de antibióticos devem ser implementados em contexto clínico real, possibilitando, deste modo, uma avaliação realista da sua influência na prática clínica. No entanto, estes programas para serem eficazes devem conjugar a sua implementação com

o contexto sociocultural dos doentes. A sua implementação deve, por isso, ser alavancada através de sistemas de vigilância, alerta e apoio à decisão clínica adaptados ao contexto e às necessidades específicas dos profissionais de saúde (Simões et al., 2018).

Atualmente têm surgido diversos estudos que realçam a usabilidade das ferramentas *e-Health* e as diversas escalas simples e de fácil compreensão que utilizam na sua avaliação (Silva et al., 2019). Estes modelos de estudo e outros como os de aceitabilidade possibilitam uma análise mais consistente da função das *e-Health* no contexto clínico, bem como referem que é essencial que esses estudos gerem conhecimento específico sobre a metodologia da intervenção e sobre as ferramentas de *e-Health*, com a finalidade de melhorar a sua reprodução e possibilitar pesquisas idênticas noutros contextos. Deste modo, o desafio que se coloca ao conceber sistemas de informação para o domínio da saúde é o seu reconhecimento. No entanto, existem poucas *guidelines* que tenham por objetivo permitir que os programadores sigam práticas comuns, eficazes e seguras. Todavia, progressos significativos podem ser alcançados se focalizados no fator humano e em desenhos que tenham em consideração o utilizador, uma vez que as ferramentas devem ser construídas considerando este último e não forçando a sua adaptação a uma ferramenta idealizada (Horsky et al., 2012; Mann et al., 2014). Contudo, e apesar dos impactos que os projetos centrados no utilizador têm na aceitação das *e-Health*, só 3 dos 22 estudos em análise observam esta condição, podendo constituir, de certa forma um obstáculo para a otimização dos demais sistemas.

Outros estudos avaliaram o uso e a aceitação das ferramentas *e-Health* utilizadas nas intervenções (Bourgeois et al., 2010; Mann et al., 2014). Os resultados evidenciam a natureza positiva da utilização das *e-Health* através das descrições dos utilizadores e, para além disso, é aceite nessa população que essas ferramentas podem melhorar a prática clínica e auxiliar na melhoria da qualidade da prescrição de antibióticos, bem como comprovam a simplicidade da sua utilização (Bourgeois et al., 2010; Mann et al., 2014; McCullagh et al., 2014; McDermott et al., 2014; Rubin et al., 2006). Todavia, é importante salientar que cada uma dessas ferramentas de *e-Health* pode ter uma curva de aprendizagem diferente, baseada na sua complexidade intrínseca e na familiaridade que os profissionais de saúde têm com esse tipo de *software*, uma vez que, para além dos médicos mais jovens denotarem maior tendência para a utilização dessas ferramentas do que os médicos com mais idade, os profissionais de saúde com mais experiência clínica parecem aceitar menos os CDSS (Chow

et al., 2016). Por este motivo, o empenho na utilização do CDSS deve ser adaptado à idade do utilizador e à sua experiência profissional para melhorar a sua usabilidade e a sua aceitação (McCullagh et al., 2014). Ou seja, como referem Wasylewicz & Scheepers-Hoeks (2019) para se obter um CDSS de elevada performance, que seja eficaz em uso é necessário uma implementação e uma avaliação criteriosas. Deste modo, devem ser discutidos os desafios em torno da implementação do CDSS, bem como as estratégias para o desenvolver e avaliar, para que este seja amplamente aceite pelos profissionais de saúde.

Concluindo, uma ferramenta *e-Health* para ter sucesso deve sustentar-se em 3 pilares fundamentais, o acesso, a qualidade e a contenção dos custos. Para isso deve obedecer a cinco princípios, descritos no modelo sustentável de CDSS de Sirajuddin et al. (2009), ou seja, deve comunicar a informação certa ao utilizador certo, no formato certo, através do canal certo e no momento certo, de modo a promover intervenções bem-sucedidas que demonstrem ser eficazes (Peters, Tran, & Adam, 2013). No entanto, apesar da sua evidência, este é um campo de estudo negligenciado, quer pela falta de investimento nas atividades de investigação, quer pela ausência de entendimento geral sobre o que a pesquisa da sua implementação tem a oferecer. Deste modo, e apesar dos elevados investimentos na inovação na área da saúde, o investimento em ferramentas *e-Health* não tem obtido apoio financeiro significativo (Peters et al., 2013) razão pela qual a grande maioria das intervenções em ferramentas *e-Health* tendem a falhar na sua implementação clínica, apesar dos resultados destas serem promissores (Granja et al., 2018).

6.1 Limitações do estudo

O estudo aqui apresentado, apresenta pontos fortes tais como a ampla e metódica pesquisa de artigos sobre os CDSS e a sua relevância no apoio à decisão clínica dos profissionais de saúde, bem como sobre a aceitação destas ferramentas eletrónicas por estes últimos. Contudo, durante o trabalho surgiram algumas limitações, das quais se nomeiam, entre outras, a utilização única de duas bases de dados, a PubMed e a EMBASE, que pode eventualmente ter excluído outros artigos relevantes contidos noutras bases de dados.

Para além disso, dada a diversidade de métodos, intervenções e resultados, não foi possível realizar uma meta-análise da eficácia das intervenções. Além do mais essa diversidade de métodos também constituiu uma barreira às conclusões, sendo por conseguinte estas últimas efetuadas apenas com base nos resultados, considerando-se

unicamente as diferenças entre os resultados obtidos, designadamente no que diz respeito à adesão às *guidelines*. Menciona-se também outra limitação, relacionada com a linha do tempo de alguns dos estudos incluídos nos 22 artigos, uma vez que tinham mais de 10 anos e, naquela época, os sistemas CDSS não estarem tão presentes nas unidades de saúde e não serem tão desenvolvidos. Inclusive e após a avaliação de qualidade, alguns dos artigos podem apresentar um risco geral de viés mais elevado, ou seja, a obtenção de um resultado médio baixo deste parâmetro ($M=5,36$) pode indicar que os estudos sobre o efeito dos CDSS na prescrição e usabilidade de antibióticos têm uma qualidade metodológica inferior quando comparados com outros estudos que versem outros grupos de medicamentos ou outro tipo de intervenções terapêuticas.

Por último e embora os CDSS desempenhem na generalidade um papel relevante no apoio à decisão clínica, constituem poderosas ferramentas na melhoria do atendimento clínico e sejam promitentes na otimização da prescrição de antibióticos, refere-se que 44% nos estudos analisados foram efetuados nos USA e, por isso, deverá existir algum cuidado na generalização dos resultados, uma vez que a especificidade do sistema de saúde daquele país pode não refletir a diversidade de cuidados de saúde de outros países relativamente à prática clínica, comportamentos de prescrição, usabilidade de sistemas de suporte à decisão clínica e às políticas sobre a utilização de antibióticos.

6.2 Pesquisas futuras

Embora durante a execução do trabalho tenhamos procurado abranger e aperfeiçoar todos os aspetos que possibilitem o melhor entendimento dos sistemas de apoio à decisão clínica, existem sempre recursos que podem ser desenvolvidos e aprimorados. Por conseguinte, como continuação deste trabalho de investigação propõe-se aprofundar o estudo das ferramentas de *e-Health* utilizadas pelos profissionais de saúde, designadamente os médicos e os farmacêuticos, no apoio à decisão clínica, à prescrição, à dispensa e à resistência aos antibióticos nas infeções do trato respiratório, em diferentes unidades hospitalares, nomeadamente em Portugal, de modo a obter-se uma visão mais abrangente desta prática no país.

7 Conclusão

A resistência das bactérias aos antibióticos é considerada uma das maiores ameaças à saúde pública. Pressupõe um perigo crescente para a eficaz prevenção e tratamento de doenças infecciosas de origem bacteriana, designadamente as infeções do trato respiratório, aumentando o risco de morte.

Face a este problema deve incentivar-se a usabilidade de ferramentas tecnológicas, designadamente os sistemas de apoio à tomada de decisão clínica que permitam aos serviços de saúde e aos seus profissionais melhorar a prescrição de antibióticos e encontrar um equilíbrio entre esta prescrição, uma vez que podem salvar uma vida, mas cuja deficiente usabilidade pode tornar as doenças mais resistentes.

Nesta revisão percebe-se que as intervenções que utilizam ferramentas *e-Health*, nomeadamente CDSS, podem ser úteis na otimização da prescrição de antibióticos. Porém, deve realçar-se que os resultados avaliados foram heterogéneos e revelam diferentes níveis de efetividade. Por este facto, este estudo admite simplesmente uma visão global das possibilidades dos sistemas de apoio à decisão clínica relativamente ao uso de antibióticos. Além disso, as diversas intervenções dos CDSS também não foram totalmente semelhantes, com diferentes abordagens relativamente ao uso de antibióticos, tais como as que se centraram no tema da redução de prescrições, outras que se direccionaram para a adesão às *guidelines* e ainda outras que se focaram na melhoria da qualidade da prescrição de antibióticos.

Apesar da necessidade de consciencializar e educar a generalidade da população para a utilização prudente dos antibióticos e embora as possibilidades de intervenção sejam múltiplas, parecem obter melhores resultados as ações que combinem uma multiplicidade de métodos e se direcionem para diferentes sectores, entre os quais se destacam os profissionais de saúde e, para estes, a utilização de ferramentas *e-Health* e de sistemas de apoio à decisão clínica no controlo de resistências aos antibióticos podem constituir um elemento de sucesso para tais ações. Para além do incentivo à frequente utilização das ferramentas de *e-Health* a intervenção implica também a elaboração e distribuição de *guidelines* para o uso adequado de antibióticos, acompanhadas de material complementar destinado a reforçar o cumprimento terapêutico e, portanto, a eficácia e a segurança destes fármacos no combate às infeções do trato respiratório, no contexto dos cuidados primários.

8 Referências bibliográficas

- Agrawal, A. (2009). Medication errors: prevention using information technology systems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(6), 681-686. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03427.x.
- Akhloufi, H., Verhaegh, S., Jaspers, M., Melles, D., van der Sijs, H., & Verbon, A. (2019). A usability study to improve a clinical decision support system for the prescription of antibiotic drugs. *PLoS One*, 14(9), e0223073. doi: 10.1371/journal.pone.0223073.
- Akobeng, A. (2005). Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), 845-848. doi: 10.1136/ad.2004.058230.
- Alotaibi, Y. K., & Federico, F. (2017). The impact of health information technology on patient safety. *Saudi Med J*, 38, 1173-1180. doi: 10.15537/smj.2017.12.20631.
- Alvia, A., Villamar, L., & Lucas, M. (2019). Bacteriología y Salud *Microbiología y Salud* (pp. 11-24). Alicante: 3ciencias Editorial Área de Innovación y Desarrollo, S.L.
- Andreazza, R., Camargo, F., Antonioli, Z., Quadro, M., & Barcelos, A. (2013). Biorremediação de áreas contaminadas com cobre. *SCAP - Revista de Ciências Agrárias*, 36(2), 127-136.
- APUA. (2020). Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. Science of Resistance: Antibacterial Agents. Disponível em <https://apua.org/antibacterial-agents>.
- ASHP. (1996). ASHP guidelines on the provision of medication information by pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 53(15), 1843-1845. doi: 10.1093/ajhp/53.15.1843.
- Azcárate, J. (2009). *La gestión del medicamento en los Servicios de Salud*. Toledo: SEIS, Sociedad Española de Informática de la Salud.
- Bafeta, A., Trinquart, L., Seror, R., & Ravaud, P. (2013). Analysis of the systematic reviews process in reports of network meta-analyses: Methodological systematic review. *British Medical Journal*, 347, f3675. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f3675>.
- Ball, M., Silva, J., Bierstock, S., Douglas, J., Norcio, A., Chakraborty, J., & Srinani, J. (2008). Failure to provide clinicians useful IT systems: Opportunities to leapfrog current technologies. *Methods of Information in Medicine*, 47(1), 4-7.
- Bandeira, N. (2013). *As Bases de Dados na Empresa. Desenvolvimento de uma Ferramenta Agregadora*. Universidade de Coimbra, Coimbra.
- Baquero, F. (1996). Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 38(Suppl. A), 117-132. doi: 10.1093/jac/38.suppl_a.117.
- Bates, D. (2000). Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ Clinical Research*, 320(7237), 788-791. doi: 10.1136/bmj.320.7237.788.
- Baysari, M., Lehnbohm, E., Hargreaves, A., Day, R., & Westbrook, J. (2016). The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Medical Informatics*, 92, 15-34. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.04.008.
- Bennett, J., & Demain, A. (2018). A Biographical Memoirs. Harold Boyd Woodruff 1917-2017. *National Academy of Sciences*, 1(1), 1-11.
- Berlin, A., Sorani, M., & Sim, I. (2006). A taxonomic description of computer-based clinical decision support systems. *Journal of Biomedical Informatics*, 39(6), 656-667. doi: 10.1016/j.jbi.2005.12.003.

- Berner, E. S., & La Lande, T. J. (2007). Overview of Clinical Decision Support Systems *Health Informatics* (pp. 3-22): Springer New York.
- Biezen, R., Roberts, C., Busing, K., Thursky, K., Boyle, D., Lau, P., . . . Manski-Nankervis, J. (2019). How do general practitioners access guidelines and utilize electronic medical records to make clinical decisions on antibiotic use? Results from an Australian qualitative study. *BMJ Open*, *9*(8), e028329. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028329.
- Black, A., Car, J., Pagliari, C., Anandan, C., Cresswell, K., Bokun, T., . . . Sheikh, A. (2011). The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview. *PLoS Medicine*, *8*(1), e1000387. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000387>.
- Boonstra, A., & Broekhuis, M. (2010). Barriers to the acceptance of electronic medical records by physicians from systematic review to taxonomy and interventions. *BMC Health Services Research*, *10*(231). doi: 10.1186/1472-6963-10-231.
- Bourgeois, F., Linder, J., Johnson, S., Co, P., Fiskio, J., & Ferris, T. (2010). Impact of a computerized template on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in children and adolescents. *Clinical Pediatrics*, *49*(10), 976-983. doi: 10.1177/0009922810373649.
- Briggs, L., & Austrália, N. H. I. M. A. C. (2000). *A health information network for Australia: report to Health Ministers by the National Electronic Health Records Taskforce* (Vol. 1). Canberra : Department of Health and Aged Care.
- Calloway, S., Akilo, H., & Bierman, K. (2013). Impact of a Clinical Decision Support System on Pharmacy Clinical Interventions, Documentation Efforts, and Costs. *Hospital Pharmacy*, *48*(9), 744-752. doi: 10.1310/hpj4809-744.
- Cantón, R., Loza, E., & Baquero, F. (2012). Principios básicos de la farmacoterapia antiinfecciosa: concepto de sensibilidad y de resistencia, CMI y FC/FD. Mecanismos de resistencia. Selección y uso racional de antimicrobianos *Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos* (pp. 1-30). Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Carnicero, J., & Fernández, A. (2012). *Manual de Salud Electrónica para directivos de servicios y sistemas de salud*. Santiago de Chile: Publicación de las Naciones Unidas.
- Carracedo-Martinez, E., Gonzalez-Gonzalez, C., Teixeira-Rodrigues, A., Prego-Dominguez, J., Takkouche, B., Herdeiro, M. T., & Figueiras, A. (2019). Computerized Clinical Decision Support Systems and Antibiotic Prescribing: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, *41*(3), 552–581. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.018.
- Carvalho, É., Estrela, M., Zapata-Cachafeiro, M., Figueiras, A., Roque, F., & Herdeiro, M. T. (2020). E-Health Tools to Improve Antibiotic Use and Resistances: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*, *9*(8). doi: 10.3390/antibiotics9080505.
- Cavalier-Smith, T. (2004). Only six kingdoms of life. *The Royal Society. Proceedings. Biological Sciences*, *271*(1545), 1251-1262 doi: 10.1098/rspb.2004.2705.
- Choffnes, E., Relman, D., & Mack, A. (2010). *Antibiotic Resistance: Implications for Global Health and Novel Intervention Strategies*. Washington DC: National Academies Press. Washington, DC: National Academies Press.
- Chohra, A., Kanaoui, N., & Madani, K. (2007). *Hybrid Intelligent Diagnosis Systems*. Paper presented at the 6th International Conference on Computer Information Systems and Industrial Management Applications (CISIM'07), Minneapolis, MN, USA.
- Chow, A., Ang, A., Chow, C., Ng, T., Teng, C., Ling, L., . . . Lye, D. (2016). Implementation hurdles of an interactive, integrated, point-of-care computerised decision support

- system for hospital antibiotic prescription. *International journal of antimicrobial agents*, 47(2). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.006.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. (2019). (Julian P.T. Higgins, James Thomas, Jacqueline Chandler, Miranda Cumpston, Tianjing Li, Matthew J. Page & Vivian A. Welch Eds. 2 ed.). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Codagnone, C., & Lupiañez-Villanueva, F. (2011). *A composite index for the benchmarking of eHealth Deployment in European acute Hospitals. Distilling reality into a manageable form for evidence-based policy*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Conte Jr, J. (2001). *Manual of Antibiotics and Infectious Diseases: Treatment and Prevention* (9 ed.). Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Correia, P., & Bernardes, H. (2017). Registo de saúde eletrónico: contributos para novos modelos organizacionais no sector público da saúde. *Jornal Brasileiro de Economia e Saúde*, 9(2), 185-197. doi: 10.21115/JBES.v9.n2.p185-97.
- Czaplewski, L., Bax, R., Clokie, M., Dawson, M., Fairhead, H., Fischetti, V., . . . Rex, J. (2016). Alternatives to antibiotics - A pipeline portfolio review. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 239-251. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00466-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00466-1).
- Dadgosta, P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist*, 12, 3903-3910. doi: 10.2147/IDR.S234610.
- Deeks, J., Higgins, J., & Altman, D. (2020). Analysing data and undertaking meta-analyses. In J. Higgins & S. Green (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.1 ed.). Melbourne: The Cochrane Collaboration.
- DeLucia, R. (2014). *Farmacologia Integrada. Uso racional dos medicamentos* (5 ed. Vol. I). São Paulo: Clube de Autores.
- Dinevski, D., Bele, U., Šarenac, T., Rajkovič, U., & Šušteršič, O. (2011). Clinical Decision Support Systems. In Georgi Graschew (Ed.), *Telemedicine Techniques and Applications* (pp. 185-210). London: IntechOpen.
- Donato, H. (2019). Presente e Futuro da Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. *Revista SPDV*, 77(2), 113-117.
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, 32(3), 227-235. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.11923>.
- Doolan, D., & Bates, D. (2002). Computerized physician order entry systems in hospitals: mandates and incentives. *Health Affairs*, 21(4), 180-108. doi: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.21.4.180>.
- Dr. Rudolf Emmerich Dies; Bacteriologist Who Injected CholeraBacilli Into HIs System. (1914, 1914-11-19). *The New York Times* Disponível em <https://www.nytimes.com/1914/11/19/archives/dr-rudolf-emmerich-dies-bacteriologist-who-injected-cholera-bacilli.html>.
- Dugas, M., Weinzierl, S., Pecar, A., & Hasford, J. (2001). An intranet database for a university hospital drug information center. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58(9), 799-802. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/58.9.799>.
- Eddy, D. (2005). Evidence-based medicine: a unified approach. *Health affairs (Milwood)*, 24(1), 9-17. doi: 10.1377/hlthaff.24.1.9.
- Encinas, M., & Adiba, M. (2005). *Exploiting bitemporal schema versions for managing an historical medical data warehouse: A case study*. Paper presented at the Sixth Mexican International Conference on Computer Science (ENC'05), Puebla, México.

- Erbele, S., Heck, A., & Blankenship, C. (2001). Survey of computerized documentation system use in drug information centers. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58(8), 698-697. doi: 10.1093/ajhp/58.8.695.
- Espanha, R. (2013). *Informação e saúde*. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos.
- Eysenbach, G. (2001). What is e-health? *Journal of Medical Internet Research*, 3(2 e20), 3-4. doi: 10.2196/jmir.3.2.e20.
- Ferreira, C., Soares, H., & Soares, E. (2019). Promising bacterial genera for agricultural practices: An insight on plant growth-promoting properties and microbial safety aspects. *Science of the Total Environment*, 682, 779-799.
- Field, M., & Lohr, K. (1990). *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington (DC): Institute of Medicine. National Academy Press.
- Filice, G., Drekonja, D., Thurn, J., Rector, T., Hamann, G., Masoud, B., . . . Johnson, J. (2013). Use of a computer decision support system and antimicrobial therapy appropriateness. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 34(6), 558-565. doi: 10.1086/670627.
- Forrest, G., Schooneveld, T., Kullar, R., Schulz, L., Duong, P., & Postelnick, M. (2014). Use of Electronic Health Records and Clinical Decision Support Systems for Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, 59(Suppl 3), S122-S133. doi: 10.1093/cid/ciu565.
- Gachet, A. (2001). A framework for developing distributed cooperative decision support systems - inception phase. *Informing Science. Challenges to Informing Clients: A Transdisciplinary Approach*, 214-221. doi: 10.28945/2369.
- Gagnon, M., Desmartis, M., Labrecque, M., Legare, F., Lamothe, L., Fortin, J.-P., . . . Duplantie, J. (2010). Implementation of an electronic medical record in family practice: a case study. *Informatics in primary care*, 18(1), 31-40. doi: 10.14236/jhi.v18i1.751.
- Garg, A., Adhikari, N., McDonald, H., Rosas-Arellano, M., Devereaux, P., Beyene, J., . . . Haynes, R. (2005). Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 293(10), 1223-1238. doi: 10.1001/jama.293.10.1223.
- Gifford, J., Vaeth, E., Richards, K., Siddiqui, T., Gill, C., Wilson, L., & DeLisle, S. (2017). Decision support during electronic prescription to stem antibiotic overuse for acute respiratory infections: a long-term, quasi-experimental study. *BMC Infect Dis*, 17(1), 528-536. doi: 10.1186/s12879-017-2602-7.
- Gillings, M., Paulsen, I., & Tetu, S. (2015). Ecology and Evolution of the Human Microbiota: Fire, Farming and Antibiotics. *Genes*, 6(3), 841-857.
- Ginzburg, R., Conway, J., Waltermaurer, E., Song, W., & Jellinek-Cohen, S. (2018). Using Clinical Decision Support Within the Electronic Health Record to Reduce Incorrect Prescribing for Acute Sinusitis. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, 5(3), 196-203. doi: 10.17294/2330-0698.1619.
- Gonzales, R., Anderer, T., McCulloch, C., Maselli, J., Bloom Jr, F., Graf, T., . . . Metlay, J. (2013). A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. *JAMA Internal Medicine*, 73(4), 267-273. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1589.
- Graber, M. (2004). The Safety of Computer-Based Medication Systems. *Archives of Internal Medicine*, 164(3), 339-340. doi: 10.1001/archinte.164.3.339-b

- Granja, C., Janssen, W., & Johansen, M. (2018). Factors Determining the Success and Failure of eHealth Interventions: Systematic Review of the Literature. *Journal of Medical Internet Research*, 20(5), e10235. doi: 10.2196/10235.
- Grayson, M., Melvani, S., Kirsa, S., Cheung, S., Korman, A., Garrett, M., & Thomson, W. (2004). Impact of an electronic antibiotic advice and approval system on antibiotic prescribing in an Australian teaching hospital. *The Medical Journal of Australia*, 180(9), 455-480.
- Greens, R. (2006). *Clinical Decision Support: The Road Ahead* (1 ed.). Cambridge, Massachusetts: Academic Press.
- Guilan, K., Dong-Ling, X., & Jian-Bo, Y. (2008). Clinical decision support systems: A review on knowledge representation and inference under uncertainties. *International Journal of Computational Intelligence Systems*, 1(2), 159-167.
- Gulliford, M., Prevost, A., Charlton, J., Juszczak, D., Soames, J., McDermott, L., . . . Ashworth, M. (2019). Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *The BMJ*, 364(1236), 1-12. doi: 10.1136/bmj.1236.
- Gulliford, M., Staa, T., Dregan, A., McDermott, L., McCann, G., Ashworth, M., . . . Yardley, L. (2014). Electronic health records for intervention research: a cluster randomized trial to reduce antibiotic prescribing in primary care (eCRT study). *Annals of Family Medicine*, 12(4), 344-351. doi: 10.1370/afm.1659.
- Guyatt, G., Meade, M., Agoritsas, T., Richardson, S., & Jaeschke, R. (2014). What is the question? . In Gordon Guyatt, Drummond Rennie, Maureen O. Meade & Deborah J. Cook (Eds.), *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice* (3 ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Haugen, M., Tegen, A., & Warner, D. (2011). Fundamentals of the legal health record and designated record set. *Journal of AHIMA/American Health Information Management Association*, 82(2), 44-49.
- Hingorani, R., Mahmood, M., & Alweis, R. (2015). Improving antibiotic adherence in treatment of acute upper respiratory infections: a quality improvement process. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 5(3), 27472. doi: 10.3402/jchimp.v5.27472.
- Holstiege, J., Mathes, T., & Pieper, D. (2015). Effects of computer-aided clinical decision support systems in improving antibiotic prescribing by primary care providers: A systematic review. *JAMIA - Journal of the American Medical Association*, 22(1), 236-242. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002886.
- Horsky, J., McColgan, K., Pang, J., Melnikas, A., Linder, J., Schnipper, J., & Middleton, B. (2010). Complementary methods of system usability evaluation: Surveys and observations during software design and development cycles. *Journal of Biomedical Informatics*, 43(5), 782-790. doi: 10.1016/j.jbi.2010.05.010.
- Horsky, J., Schi, G., Johnston, D., Mercincavage, L., Bell, D., & Middleton, B. (2012). Interface design principles for usable decision support: A targeted review of best practices for clinical prescribing interventions. *Journal of Biomedical Informatics*, 45(6), 1202-1216. doi: 10.1016/j.jbi.2012.09.002.
- Hutton, B., Salanti, G., Caldwell, D., Chaimani, A., Schmid, C., Cameron, C., . . . Moher, D. (2015). The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and

- explanations.. 2015;162:777–84.13. *Annals of Internal Medicine*, 162(11), 777-784. doi: 10.7326/M14-2385.
- Hutton, B., Salanti, G., Chaimani, A., Caldwell, D., Schmid, C., Thorlund, K., . . . Moher, D. (2014). The Quality of Reporting Methods and Results in Network Meta-Analyses: An Overview of Reviews and Suggestions for Improvement. *PLoS One*, 9(3), e92508. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092508>.
- Häyrinen, K., Saranto, K., & Nykänen, P. (2008). Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of the research literature. *International Journal of Medical Informatics*, 77(5), 291-304. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2007.09.001.
- INFARMED. (n.d.). Medicamentos de uso humano. Acedido a January, 2021, Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/medicamentos-de-uso-humano>.
- INFORMED. (n.d.). Base de dados de medicamentos de uso humano. Acedido a January, 2021, Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
- Institute of Medicine (US), & Committee on Quality of Health Care in America. (2001). *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington (DC): National Academy Press.
- Jones, B., Haroldsen, C., Madaras-Kelly, K., Goetz, M., Ying, J., Sauer, B., . . . Samore, M. (2018). In Data We Trust? Comparison of Electronic Versus Manual Abstraction of Antimicrobial Prescribing Quality Metrics for Hospitalized Veterans With Pneumonia. *Medical Care*, 56(7), 626-633. doi: 10.1097/MLR.0000000000000916.
- Kaklauskas, A. (2015). *Biometric and Intelligent Decision Making Support*. New York: Springer International Publishing.
- Kawamoto, K., Houlihan, C., Balas, E., & Lobach, D. (2005). Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *British Medical Journal*, 330(7494), 765-768. doi: 10.1136/bmj.38398.500764.8F.
- Keen, P., & Montforts, M. (2012). *Antimicro-bial resistance in the environment*. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons.
- Klein, E., Boeckel, T., Martinez, E., Pant, S., Gandra, S., Levin, S., . . . Laxminarayan, R. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *PNAS - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(15), E3463-E3470. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.
- Kohanski, M., DePristo, M., & Collins, J. (2010). Sub-lethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Molecular Cell*, 37(3), 311-320.
- Kohn, L., Corrigan, J., & Donaldson, M. (2000). *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington (DC): National Academies Press.
- Kortteisto, T., Komulainen, J., Mäkelä, M., & Kunnamo, I. (2012). Clinical decision support must be useful, functional is not enough: A qualitative study of computer-based clinical decision support in primary care. *BMC Health Services Research*, 12(1), 349. doi: 10.1186/1472-6963-12-349.
- Koyama, N., Inokoshi, J., & Tomoda, H. (2012). Anti-infectious agents against MRSA. *molecules*, 18(1), 204-224.
- Köchling, A., Löffler, C., Reinsch, S., Hornung, A., Böhmer, F., Altiner, A., & Chenot, J.-F. (2018). Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections

- in primary care: a systematic review. *Implementation Science*, 13(47), 1-25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0732-y>.
- Laplante, P., Nelly, C., & Sangwan, R. (2006). Healthcare Professionals' Perceptions of Medical Software and What to Do About It. *Computer IEEE*, 39(4), 28-29.
- Lapão, L. (2016). Lean na Gestão da Saúde: Uma Oportunidade para Fomentar a Centralidade do Doente, o Respeito pelos Profissionais e a Qualidade nos Serviços de Saúde. *Acta Médica Portuguesa*, 29(4), 237-239. doi: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.6615>.
- Lee, F., Teich, J., Spurr, C., & Bates, D. (1996). Implementation of physician order entry: user satisfaction and self-reported usage patterns. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 3(1), 42-55.
- Lehmann, C., Séroussi, B., & Jaulent, M.-C. (2016). Troubled Waters: Navigating Unintended Consequences of Health Information Technology. *Yearbook of Medical Informatics*, 1, 5-6. doi: 10.15265/IY-2016-056.
- Leis, J., Born, K., Theriault, G., Ostrow, O., Grill, A., & Johnston, B. (2020). Using antibiotics wisely for respiratory tract infection in the era of covid-19. *BMJ*, 371, m4125. doi: 10.1136/bmj.m4125
- Levick, D., & O'Brien, D. (2003). CPOE is much more than computers. *Physician Executive*, 29(6), 48-52.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., . . . Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1-e34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- Linder, J., Bates, D., Williams, D., Connolly, M., & Middleton, B. (2006). Acute infections in primary care: accuracy of electronic diagnoses and electronic antibiotic prescribing. *JAMIA - Journal of the American Medical Informatics Association*, 13(1), 61-66. doi: 10.1197/jamia.M1780.
- Linder, J., Schnipper, J., Tsurikova, R., Yu, T., Volk, L., Melnikas, A., . . . B., M. (2009). Documentation-based clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: a cluster randomised controlled trial. *Informatics in primary care*, 17(4), 231-240. doi: 10.14236/jhi.v17i4.742.
- Linder, J., Schnipper, J., Volk, L., Tsurikova, T., Palchuk, M., Olsha-Yehiav, M., . . . Middleton, B. (2007). Clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: results of a pilot study. *AMIA - Annual Symposium Proceedings. AMIA Symposium, 2007*, 468-472.
- Litvin, C., Ornstein, S., Wessell, A., Nemeth, L., & Nietert, P. (2013). Use of an electronic health record clinical decision support tool to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: the ABX-TRIP study. *Journal of General Internal Medicine*, 28(6), 810-816. doi: 10.1007/s11606-012-2267-2.
- Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D., & Stahl, D. (2015). *Brock. Biología de los microorganismos* (14 ed.). Madrid: Pearson Educación, S. A.
- Mainous III's, A., Lambourne, C., & Nietert, P. (2013). Impact of a clinical decision support system on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: quasi-experimental trial. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 20(2), 317-324. doi: 10.1136/amiajnl-2011-000701.
- Mann, D., Knaus, M., McCullagh, L., Sofianou, A., Rosen, L., McGinn, T., & Kannry, J. (2014). Measures of user experience in a streptococcal pharyngitis and pneumonia

- clinical decision support tools. *Applied Clinical Informatics*, 5(3), 824-835. doi: 10.4338/ACI-2014-04-RA-0043.
- Marakas, G. (2007). *Decision Support Systems in the 21st Century* (2 ed.). New Jersey: Prentice Hall.
- Marshall, B., & Levy, S. (2011). Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 718-733.
- Martínez, L. (2007). La toma de decisiones médicas en el contexto de la atención primaria. La trascendencia de un problema desde la perspectiva del médico general básico. *Medisur*, 1(2), 119-123.
- Martínez Romero, E., & Martínez Romero, J. (2002). *Microbios en línea* Disponible em <http://www.biblioweb.tic.unam.mx/libros/microbios/index.html>.
- McCullagh, L., Sofianou, A., Kannry, J., Mann, D., & McGinn, T. (2014). User centered clinical decision support tools: Adoption across clinician training level. *Applied Clinical Informatics*, 5(4), 1015–1025. doi: 10.4338/ACI-2014-05-RA-0048.
- McCullough, J., Zimmerman, F., & Rodriguez, H. (2014). Impact of clinical decision support on receipt of antibiotic prescriptions for acute bronchitis and upper respiratory tract infection. *JAMIA - Journal of the American Medical Informatics Association*, 21(6), 1091–1097. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002648.
- McDermott, L., Yardley, L., Little, P., Staa, T., Dregan, A., McCann, G., . . . Gulliford, M. (2014). Process evaluation of a point-of-care cluster randomised trial using a computer-delivered intervention to reduce antibiotic prescribing in primary care. *BMC Health Service Research*, 14(594 (2014)). doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0594-1>.
- McGinn, T., McCullagh, L., Kannry, J., Knaus, M., Sofianou, A., Wisnivesky, J., & Mann, D. (2013). Efficacy of an evidence-based clinical decision support in primary care practices: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 173(17), 1584-1591. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8980.
- Middleton, B., Sittig, D. F., & Wright, A. (2016). Clinical Decision Support: a 25 Year Retrospective and a 25 Year Vision. *Yearb Med Inform, Suppl 1*(Suppl 1), S103-116. doi: 10.15265/IYS-2016-s034.
- Miller, R., & Geissbuhler, A. (2007). Diagnostic Decision Support Systems. Theory and Practice. In e. BERNER (Ed.), *Clinical Decision Support Systems* (2 ed., pp. 99-125). New York: Spinger.
- Moher, D., Cook, D., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., & Stroup, D. (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*, 354(9193), 1896-1900. doi: 10.1016/s0140-6736(99)04149-5.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., & The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- Moher, D., Tetzlaff, J., Tricco, A., Sampson, M., & Altman, D. (2007). Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Medicine*, 4(3), e78. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040078>.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2020). *Medical Microbiology* (9 ed.). New York: Elsevier Inc.
- Musen, M. A., Shahar, Y., & Shortliffe, E. H. (2006). Clinical Decision-Support Systems *Health Informatics* (pp. 698-736): Springer New York.

- Nemeth, J., Oesch, G., & Kuster, S. P. (2015). Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70(2). doi: 10.1093/jac/dku379.
- Neves, J., Santos, M., Machado, J., Abelha, A., Allegro, S., & Salazar, M. (2008). Electronic Health Records and Decision Support Local and Global Perspectives. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 8(5), 189-198.
- O'Neill, C. (2014). *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. London: Review on Antimicrobial Resistance.
- Oliveira, J., Cipullo, J., & Burdmann, E. (2006). Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Brazilian Journal Cardiovascular Surgery*, 21(4), 444-452.
- Osheroff, J., Pifer, E., Sittig, D., Jenders, R., & Teich, J. (2004). *Clinical Decision Support Implementers' Workbook*. Chicago: HIMSS - Healthcare Information and Management Systems Society.
- Oteo, J., Lázaro, E., Abajo, F., Baquero, F., Campos, J., & Spanish Members of the European antimicrobial Resistance Surveillance System. (2004). Trends in antimicrobial resistance in 1968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish Hospital (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(12), 5571-5577. doi: 10.1128/JCM.42.12.5571-5577.2004.
- PAHO, P. A. H. O.-., & WHO, W. H. O.-. (2021). Antimicrobial Resistance - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. Disponível em <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance>.
- Panic, N., Leoncini, E., Belvis, G., Ricciardi, W., & Boccia, S. (2013). Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One*, 8(12), e83138. doi: 10.1371/journal.pone.0083138.
- Paul, E. (2015). *Soil Microbiology, Ecology and Biochemistry* (4 ed.). Cambridge, Massachusetts: Academic Press.
- Peters, D., Tran, N., & Adam, T. (2013). *Implementation Research in Health: A Practical Guide*. Geneva: World Health Organization.
- Power, D. (2008). *Decision Support Systems: A Historical Overview*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg.
- Power, D. (2018). What is Alter's DSS taxonomy? Disponível em <http://dssresources.com/faq/index.php?action=artikel&id=167>.
- PRISMA. (2021). PRISMA Statement-Checklist. Disponível em <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>.
- Pulcini, C., Williams, S., Molinari, N., Davey, P., & Nathwani, D. (2011). Junior doctors' knowledge and perceptions of antibiotic resistance and prescribing: a survey in France and Scotland. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(1), 80-87. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03179.x>.
- Rasmusen, E. (2006). *Games and Information: An Introduction to Game Theory* (4 ed.). New Jersey: Wiley-Blackwell.
- Rattinger, G., Mullins, C., Zuckerman, I., Onukwugha, E., Walker, L., Gundlapalli, A., . . . Delisle, S. (2012). A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics for acute respiratory infections. *PLoS Medicine*, 7(12), e51147. doi: 10.1371/journal.pone.0051147.
- Rawson, T., Moore, L., Hernandez, B., Charani, E., Castro-Sanchez, E., Herrero, P., . . . Holmes, A. (2017). A systematic review of clinical decision support systems for

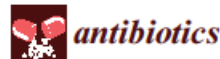
- antimicrobial management: Are we failing to investigate these interventions appropriately? *Clinical Microbiology and Infection*, 23(8), 524-532. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.028.
- Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., & Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. (2000). Influences of different factor on prevalence of ciprofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 44(12), 3481-3482. doi: 10.1128/aac.44.12.3481-3482.2000.
- Rodriguez-Maresca, M., Sorlozano, A., Grau, M., Rodriguez-Castaño, R., Ruiz-Valverde, A., & Gutierrez-Fernandez, J. (2014). Implementation of a computerized decision support system to improve the appropriateness of antibiotic therapy using local microbiologic data. *BioMed Research International*, 2014(ID 395434), 1-9. doi: 10.1155/2014/395434.
- Rubin, M., Bateman, K., Donnelly, S., Stoddard, G., Stevenson, K., Gardner, R., & Samore, M. (2006). Use of a personal digital assistant for managing antibiotic prescribing for outpatient respiratory tract infections in rural communities. *JAMIA - Journal of the American Medical Informatics Association*, 13(6), 627-634. doi: 10.1197/jamia.M2029.
- Ruiz, V., & Guillén, S. (2006). *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Sackett, D., Haynes, B., & Tugwell, P. (1985). *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Boston/Toronto: Little, Brown and Co.
- Sackett, D., Rosenberg, W., Gray, J., Haynes, R., & Richardson, W. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ Clinical research ed.*, 312(7023), 71-72. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.
- Santos, L., & Araújo, N. (2018). Garantia de qualidade e eficiência em Saúde. *Revista Portuguesa de Gestão & Saúde*, 24(1), 27-31.
- Schwartz, R., Freij, B., Ziai, M., & Sheridan, M. (1997). Antimicrobial prescribing for acute purulent rhinitis in children: a survey of pediatricians and family practitioners. *The pediatric infectious disease journal*, 16(2), 185-190. doi: 10.1097/00006454-199702000-00004.
- Science History Institute. (2017). Howard Walter Florey and Ernst Boris Chain. After Alexander Fleming's 1928 discovery of penicillin, Florey and Chain's further research enabled the testing and production of the drug. Disponível em <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/howard-walter-florey-and-ernst-boris-chain>.
- Shahmoradi, L., Safadari, R., & Jimma, W. (2017). Knowledge management implementation and the tools utilized in healthcare for evidence-based decision making: a systematic review. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 27(5), 541. doi: 10.4314/ejhs.v27i5.13.
- Shebl, N., Franklin, B., & Barber, N. (2007). Clinical decision support systems and antibiotic use. *Pharmacy World & Science: PWS*, 29(4), 342-349. doi: 10.1007/s11096-007-9113-3.
- Shiel, W. (2020). Medical Definition of Antibiotic. Disponível em <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=8121>.
- Shim, J., Warkentin, M., Courtney, J., Power, D., Sharda, R., & Carlsson, C. (2002). Past, present, and future of decision support technology. *ELSEVIER Decision Support Systems*, 32(2), 111-126. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-9236\(01\)00139-7](https://doi.org/10.1016/S0167-9236(01)00139-7).

- Silva, A., Simões, P., Santos, R., Queirós, A., Rocha, N., & Rodrigues, M. (2019). A scale to assess the methodological quality of studies assessing usability of electronic health products and services: Delphi study followed by validity and reliability testing. *Journal of Medical Internet Research*, 21(11), e14829. doi: 10.2196/14829.
- Sim, I., Gorman, P., Greenes, R., Haynes, R., Kaplan, B., Lehmann, H., & Tang, P. (2001). Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine. *JAMIA - Journal of the American Medical Association*, 8(6), 527-534. doi: 10.1136/jamia.2001.0080527.
- Simón, A., & Mendes, A. (2018). Os Centros de Informação de Medicamentos: Evolução e Perspetivas Futuras a Partir da Experiência de um Centro Nacional. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 10(4), 20-29. doi: <https://doi.org/10.25756/rpf.v10i4.200>.
- Simões, A., Maia, M., Gregório, J., Couto, I., Asfeldt, A., Simonsen, G., . . . Lapão, L. (2018). Participatory implementation of an antibiotic stewardship programme supported by an innovative surveillance and clinical decision-support system. *The Journal of Hospital Infection*, 100(3), 257-264. doi: 10.1016/j.jhin.2018.07.034.
- Sirajuddin, A., Oshero, J., Sittig, D., Chuo, J., Velasco, F., & Collins, D. (2009). Implementation pearls from a new guidebook on improving medication use and outcomes with clinical decision support. Effective CDS is essential for addressing healthcare performance improvement imperatives. *JHIM - Journal of Healthcare Information Management*, 23(4), 38-45.
- Sittig, D., & Stead, W. (1994). Computer-based physician order entry: the state of the art. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 1(2), 108-123. doi: 10.1136/jamia.1994.95236142.
- SNS. (2020). Registo de Saúde Eletrónico. Acedido a 27 de out, 2020, Disponível em <https://www.spms.min-saude.pt/2020/07/registo-de-saude-eletronico/>.
- Stone, S., Gonzalez, R., Maselli, J., & Lowenstein, S. (2000). Antibiotic prescribing for patients with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis: A national study of hospital-based emergency departments. *Annals of emergency medicine*, 36(4), 320-327. doi: 10.1067/mem.2000.109341.
- Straus, S., Glasziou, P., Richardson, W., Haynes, R., Pattani, R., & Veroniki, A. (2018). *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM* (5 ed.). New York: Elsevir.
- Technical Committee ISO/TC 215, H. i. (2005). *ISO TR 20514 Health informatics - Electronic health record - Definition, scope and context. Technical report (International Organization for Standardization)*. Geneve: ISO.
- Tenenbaum, J., Avillach, P., Benham-Hutchins, M., Breitenstein, M., Crowgey, E., Hoffman, M., . . . Freimuth, R. (2016). An informatics research agenda to support precision medicine: seven key areas. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 23(4), 791-795. doi: 10.1093/jamia/ocv213.
- Viitanen, J., Hyppönen, H., Lääveri, T., Vänskä, J., Reponen, J., & Winblad, I. (2011). National questionnaire study on clinical ICT systems proofs: Physicians suffer from poor usability. *International Journal of Medical Informatics*, 80(10), 708-725. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2011.06.010.
- Vries, T., Henning, R., Hogerzeil, H., & Fresle, D. (2012). *Guide to Good Prescribing*. Geneva: World Health Organization.

- Wasylewicz, A., & Scheepers-Hoeks, A. (2019). Clinical Decision Support Systems. In Pieter Kubben, Michel Dumontier & Andre Dekker (Eds.), *Fundamentals of Clinical Data Science*. Berlin: Springer science.
- Webb, B., Sorensen, J., Mecham, I., Buckel, W., Ooi, L., Jephson, A., & Dean, N. (2019). Antibiotic Use and Outcomes after Implementation of the Drug Resistance in Pneumonia Score in ED Patients With Community-Onset Pneumonia. *Chest*, 156(5), 843-851. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.093.
- Werth, B. (2018). Bactérias e fármacos antibacterianos. Disponível em <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bact%C3%A9rias-e-f%C3%A1rmacos-antibacterianos>.
- Westphal, J., Jehl, F., Javelot, H., & Nonnenmacher, C. (2011). Enhanced physician adherence to antibiotic use guidelines through increased availability of guidelines at the time of drug ordering in hospital setting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20(2), 162-168. doi: 10.1002/pds.2078.
- WHO. (2020). Antimicrobial resistance. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
- Wilson, P., Leitner, C., & Moussalli, A. (2004, 5-6 maio). *Mapping the Potential of eHealth: Empowering the Citizen through eHealth Tools and Services*. Paper presented at the eHealth Conference, Cork, Ireland.
- Yao, L., Yin, J., Huo, R., Yang, D., Shen, L., Wen, S., & Sun, Q. (2020). The effects of the primary health care providers' prescription behavior interventions to improve the rational use of antibiotics: a systematic review. *Global Health Research and Policy*, 5(45). doi: <https://doi.org/10.1186/s41256-020-00171-2>.
- Zhang, J., & Walji, M. (2011). TURF: Toward a unified framework of EHR usability. *Journal of Biomed Inform*, 44(6), 1056-1067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2011.08.005>.
- Zhu, L., & Zheng, J. (2018). Informatics, data science, and artificial intelligence. *Journal of the American Medical Association*, 320(11), 1103-1104. doi: 10.1001/jama.2018.8211.

9 Anexos

9.1 Anexo A- *E-Health Tools to Improve Antibiotic Use and Resistances: A Systematic Review*



Review

E-Health Tools to Improve Antibiotic Use and Resistances: A Systematic Review

Érico Carvalho ¹, Marta Estrela ¹, Maruxa Zapata-Cachafeiro ^{2,3}, Adolfo Figueiras ^{2,3,4}, Fátima Roque ^{5,6} and Maria Teresa Herdeiro ^{1,*}

¹ iBiMED—Institute of Biomedicine, Department of Medical Sciences, University of Aveiro, 3800 Aveiro, Portugal; ericocarvalho@ua.pt (E.C.); mestrela@ua.pt (M.E.)

² Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, 15702 Santiago de Compostela, Spain; maruxa.zapata@usc.es (M.Z.-C.); adolfo.figueiras@usc.es (A.F.)

³ Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER Epidemiology and Public Health-CIBERESP), 28001 Madrid, Spain

⁴ Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), 15706 Santiago de Compostela, Spain

⁵ Research Unit for Inland Development-Polytechnic of Guarda (UD-IPG), 6300 Guarda, Portugal; froque@ipg.pt

⁶ Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior (CICS-UBI), 6200 Covilhã, Portugal

* Correspondence: tteresaherdeiro@ua.pt

Received: 10 July 2020; Accepted: 11 August 2020; Published: 12 August 2020



Abstract: (1) Background: e-Health tools, especially in the form of clinical decision support systems (CDSSs), have been emerging more quickly than ever before. The main objective of this systematic review is to assess the influence of these tools on antibiotic use for respiratory tract infections. (2) Methods: The scientific databases, MEDLINE-PubMed and EMBASE, were searched. The search was conducted by two independent researchers. The search strategy was mainly designed to identify relevant studies on the effectiveness of CDSSs in improving antibiotic use, as a primary outcome, and on the acceptability and usability of CDSSs, as a secondary outcome. (3) Results: After the selection, 22 articles were included. The outcomes were grouped either into antibiotics prescription practices or adherence to guidelines concerning antibiotics prescription. Overall, 15 out of the 22 studies had statistically significant outcomes related to the interventions. (4) Conclusions: Overall, the results show a positive impact on the prescription and conscientious use of antibiotics for respiratory tract infections, both with respect to patients and prescribing healthcare professionals. CDSSs have been shown to have great potential as powerful tools for improving both clinical care and patient outcomes.

Keywords: clinical decision support system; CDSS; antimicrobial management; e-health

1. Introduction

After the appearance of antibiotics, common infections that previously caused death or illness started to be effectively treated [1]. However, in recent years, medical science has been challenged with the emergence of highly resistant bacterial strains dispersed across the world. This emergence is the result of several factors, such as worldwide travel activity and, especially, antibiotic misuse and overuse [2,3]. In the context of primary care, both antibiotic overuse and a lack of adherence to guidelines are prevalent, albeit underestimated, issues [4]. It has also been revealed that 20–50% of the total amount of antibiotics prescribed in intensive care are unnecessary or inappropriate [5].

Antibiotic overuse in respiratory tract infections is very evident [4]. Respiratory diseases, namely infections of the respiratory tract, are one of the leading causes of death and disability in the world and

have been shown to have a high incidence [6,7]. These infections include common cold, pharyngitis, epiglottitis, and pneumonia. While symptomatic treatment is used for most viral infections, bacterial pneumonias are usually treated with antibiotics. However, while antibiotics are ineffective against viral pathogens [6] and should thus only be prescribed when secondary bacterial infections develop [8,9], a 2018 [4] study revealed that almost three-quarters of prescribed antibiotics were not prescribed according to guidelines, and only 11% of them were optimally prescribed.

While modern medicine constantly needs new types of antibiotics and antivirals to treat drug-resistant infections, the pipeline of new drugs is declining [10]. In order to compensate for the lack of new antibiotics, novel/innovative health tools may help to improve antibiotic use, with the aim of ultimately helping to control antimicrobial resistance. In the case of acute respiratory tract infections, probably the most impactful interventions involve the avoidance of the prescription of antibiotics for the treatment of conditions for which antibiotics use is not indicated. This is related to improving guideline adherence, since poor guideline adherence is one of the problems related to the inappropriate prescription of antibiotics [4,11].

Guideline adherence and healthcare quality can be improved using clinical decision support systems (CDSSs), which ultimately help to close the gap between optimal practice and actual clinical care. This is reflected in the reduction in medication errors [12,13]. Consider the fact that rules that are implicit in guidelines can be encoded into CDSSs, and clinical care pathways that have been shown to be difficult to implement in practices with low clinician adherence are now easier to put into practice [14]. CDSSs are information systems that directly aid in clinical decision-making about an individual, and are designed to improve clinical decision-making using multiple direct features, including guideline dissemination, alerts, reminders, drug dose calculations, reduction in antibiotics prescriptions, distribution, adequate consumption, and reduction in practice variation and error [13,15,16]. It also consists of software designed to be a direct aid in clinical decision-making. This software can allow information on a patient to be matched with a computerized database, and patient-specific recommendations can be presented to the clinician [17]. In more technically advanced systems, the characteristics of each patient are computerized, and the software algorithms generate specific recommendations.

Electronic health records (EHRs), computerized provider order entry systems (CPOEs), and CDSSs are powerful tools for providing a safer, more effective, and more efficient healthcare delivery [18]. That said, the use of information and communication technologies (ICTs) in health is transforming the provision and management of health care. ICT use can provide benefits not only in terms of obtaining health gains, but also in terms of monitoring, research, and demonstration, thus significantly contributing to the development of the knowledge and transparency of a system [19]. Health information technology (HIT) aims to improve the quality of care by optimizing the exchange and coordination of health care information, implementing state-of-the-art clinical practices and reducing medication errors and adverse events [12].

CDSSs can be seen as very useful tools for improving guideline adherence, particularly regarding antibiotic use for respiratory infections, especially when considering both the significant room for improvement and the high heterogeneity of clinical practices. With the increase in newly available information on antibiotic use, a multiplicity of modalities for educating and informing both patients and health professionals can be employed to supplement traditional educational methods [20]. The focus of this systematic review is to assess the influence of e-health tools, namely, CDSSs, on antibiotic use. Moreover, it will also evaluate the acceptability of e-health tools in relation to the prescription, dispensation and use of antibiotics by health professionals specifically for respiratory infections.

2. Materials and Methods

2.1. Protocol and Registration

We followed the guidelines in the PRISMA Statement [21] in conducting this systematic review and recorded this study in the international database of prospectively registered systematic reviews (PROSPERO) (reg. no. CRD42020167316) [22].

2.2. Search Strategy and Inclusion Criteria

For this systematic review, searches in the scientific databases, MEDLINE-PubMed and EMBASE, on 4 February and 21 February 2020, respectively, were conducted.

The search was conducted by two independent researchers, and the search strategy was primarily designed to identify relevant studies on the effectiveness of CDSSs in improving antibiotic use, as a primary outcome, and on the acceptability and usability of CDSSs in the daily routine of health professionals, patients, and all users of these systems, as a secondary outcome. The following keywords and their equivalents were used in PubMed and EMBASE:

(clinical-decision-support-system OR decision-support-system OR computer-assisted decision-making OR expert-system OR decision-support) AND (antimicrobial resistance OR antimicrobial OR antibiotic OR antimicrobial management) AND (electronic health OR e-health) NOT Tele-health*

The selection criteria applied in this review were as follows: (1) Language: the papers had to be published in English, Spanish, or Portuguese; (2) Condition or domain being studied: respiratory infections; (3) Type of outcome: studies had to describe the impact of e-health tools on antibiotic use; (4) Participants/population: health professionals and patients; (5) Types of study to be included: randomized and non-randomized (including cluster) trials and observational (including case-control, cross-sectional, cohort, before and after, and interrupted time series) studies. Study protocols, reviews, systematic reviews, and meta-analyses were excluded.

All titles resulting from the database searches were independently reviewed. The inclusion and exclusion criteria were applied by two independent researchers (E.C., M.E.), and subsequently validated by a third researcher (T.H.) in cases where there was no agreement.

2.3. Quality Assessment of the Included Studies

The quality of the included studies was assessed using a scale based on Garg's study, which comprises judgement and support for the judgement of each included study [23,24]. For each study, risk of bias and quality assessments were conducted separately by two researchers (E.C., M.E.). In cases of disagreement, a third reviewer acted as a referee in order to reach a consensus (T.H.). The quality assessment was conducted based on five main characteristics, scored from 0–2:

- (1) Allocation of study groups (random: 2, quasi-random: 1, selected controls: 0);
- (2) Unit of allocation (cluster (such as a practice): 2, physician: 1, patient: 0);
- (3) Baseline differences (presence of baseline differences with statistical adjustments: 2, baseline with no adjustments: 1, no baseline differences: 0);
- (4) Objectivity of the outcome (blinded assessment: 2, no blinding but defined assessment criteria: 1, no blinding and poorly defined: 0);
- (5) Completeness of follow-up (>90%: 2, 80–90%: 1, <80% or not described: 0).

Each study was scored from 0 to 10, based on the sum of the scores for each characteristic. Higher scores represent higher quality studies [23,24].

2.4. Data Extraction and Analysis

The analyzed articles were summarized in two tables containing the author's information, date of publication, country, study design, population, source data, and outcomes, namely, whether the

interventions had an impact on antibiotic use or not. The data were extracted independently by two researchers (EC, ME) and their assessments were compared. In cases of disagreement, a third and fourth reviewer (TH, FR) acted as referees in order to reach a consensus.

3. Results

3.1. Study Selection

After extracting all 498 articles from the databases, the eligible articles were selected based on the title and abstract. The inclusion criterion of the studies was the impact of the e-health tools on antibiotics use for respiratory tract infections, namely, antibiotics prescription, antibiotics consumption, and adherence to guidelines on antibiotics prescription. All studies that mentioned this impact were considered. After the selection, based on the title, abstract, and review of duplicates, 79 full-text articles were assessed, of which 22 were considered eligible to be included in the present review [25–47] (Figure 1).

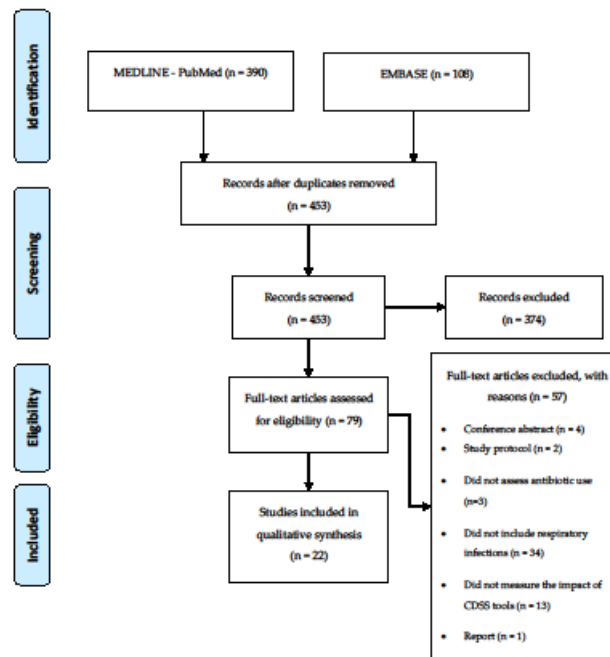


Figure 1. Application of search strategies to retrieve the total number of studies for analysis.

3.2. Quality Assessment

All of the studies were evaluated regarding their quality. The average score for all the studies was 5.57. Seven studies had a score of 4/10 or below [28,32,35,38,40,43,46]. More than half of the studies (54.5%) had a total score between five and seven [25–27,29–31,33,34,36,37,39,47]. Three other studies had a score above seven [41,44,45]. The results are presented in Table S1.

3.3. Study Characteristics

Information on the study design, location, setting, study population, diseases, and outcomes assessed were retrieved from the included articles. This section sums up the study characteristics of the included papers (Table 1).

3.3.1. Study Design

Of the 22 included studies, 8 (36.3%) were randomized controlled trials, which is the gold standard for intervention effect assessment [25,27,32,33,36,41,44,45]. Six other studies were pre-post studies (27.2%) [29–31,40,43,46]. Five studies (22.7%) were retrospective studies [28,34,38,47]. Two observational studies that did not specify the type of study design were also considered [37,39], as well as one study with a mixed-methods design [35].

3.3.2. Location

Most studies (81.8%) took place in the USA [25–34,36–41,46,47]. Three studies (13.6%) were undertaken in the UK [35,44,45], and one was conducted in Australia (4.5%) [43].

3.3.3. Setting

Most of the studies (68.1%) took place in primary care/ambulatory practices [27–31,34–37,39,41,44–46]. Five of the interventions (22.7%) occurred in the context of hospital care [26,38,40,43,47], and 9.0% occurred in academic medical centers [32,33]. The remaining interventions occurred in a pediatric practice [25].

3.3.4. Study Population

Sixteen out of the 22 included studies considered the results obtained based on the entire population [26,28–30,32–39,41,43,46,47]. Four studies only measured the adult population [31,40,44,45]. One study only considered children and adolescents [25], and one other study did not assess the impact on the population at all [27].

3.3.5. Diseases

A total of 13 out of the 22 articles assessed antibiotic use related to respiratory tract infections/acute respiratory diseases [25–31,34,35,38,39,44,45]. Three studies measured the impact of CDSS tools associated with pneumonia [40,43,47]. Three studies considered both streptococcal pharyngitis and pneumonia [32,33], and one article evaluated clinical cases of sinusitis and pharyngitis [46]. Two other studies took into account either sinusitis [37] or uncomplicated acute bronchitis [41].

3.3.6. Intervention

Eight interventions studied CDSSs that were used to aid in the diagnosis of respiratory diseases [25,30,32,33,36,37,41,46], while ten studies focused on the treatment of these diseases [26,28,34,35,38,40,43–45,47]. Four other studies covered both diagnosis and treatment [27,29,31,39]. Most of the studies consisted of forms/templates/algorithms that provided a final recommendation based on the information that the health professionals provided to the system [25–33,36,39,40,43,46,47]. However, seven studies operated by providing educational material or alerts on clinical practice [34,35,37,38,41,44,45].

Table 1. Synthesis of the studies' characteristics and respective outcomes.

Author (Year)	Title	Study Design	Location	Setting	Disease	Study Population	Intervention
Bozorgnia FC (2016) [12]	Impact of a computerized template on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in children and adolescents.	RCT	USA	Pediatric practice	RTI	Children and Adolescents	Template for diagnosis with clinical support
Gifford J (2017) [26]	Decision support during electronic prescription to stem antibiotic overuse for acute respiratory infections: a long-term, quasi-experimental study.	Retrospective study	USA	Hospital care	RTI	ALL	CDS deployed at the moment of AB prescription
Grubberg R (2018) [37]	Using Clinical Decision Support Within the Electronic Health Record to Reduce Inappropriate Prescribing for Acute Sinusitis.	Observational cohort	USA	Primary care clinics	Sinusitis	ALL	Best practice alert
Gonzales R (2013) [41]	A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis.	CCT	USA	Primary care clinics	Uncomplicated acute bronchitis	ALL	Best practice alert
Grayson ML (2004) [43]	Impact of an electronic antibiotic advice and approval system on antibiotic prescribing in an Australian teaching hospital.	Prospective, Non-randomized, Pre/post-study	Australia	Hospital care	CAP	ALL	Computer-generated AB approval
Gulliford MC (2014) [44]	Electronic health records for intervention research: a cluster randomized trial to reduce antibiotic prescribing in primary care (eCRF study).	RCT	UK	Primary care clinics	RTI	Adult	CDS with education and decision support
Gulliford MC (2019) [45]	Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomized trial.	CCT	UK	Primary care clinics	RTI	Adult	Webinar + AB reports + Decision support tools
Hingorani R (2015) [46]	Improving antibiotic adherence in treatment of acute upper respiratory infections: a quality improvement process.	Prospective, Non-randomized, Pre/post-study	USA	Primary care clinics	Sinusitis, pharyngitis	ALL	Didactic teaching, AB guidelines, CDS integrated on EHR
Jones BE (2018) [47]	In Data We Trust? Comparison of Electronic Versus Manual Abstraction of Antimicrobial Prescribing Quality Metrics for Hospitalized Veterans with Pneumonia.	Retrospective study	USA	Hospital care	Uncomplicated pneumonia	ALL	Electronic vs. manual Medication Use Evaluation (MUE)
Linder J (2007) [29]	Clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: results of a pilot study.	Prospective, Non-randomized, Pre/post-study	USA	Primary care clinics	RTI	ALL	ARI Smart Form: assistance in AB prescription for RTI visits
Linder JA (2006) [28]	Acute infections in primary care: accuracy of electronic diagnoses and electronic antibiotic prescribing.	Retrospective study, (double) cross-sectional	USA	Primary care clinics	RTI	ALL	Use of electronic prescribing

Table 1. Cont.

Author (Year)	Title	Study Design	Location	Setting	Disease	Study Population	Intervention
Leader JA (2009) [27]	Documentation-based clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: a cluster randomized controlled trial.	CRCT	USA	Primary care clinics	RTI	n.m.	ARI Smart Form: assistance in AB prescription for RTI visits
Litvin CB (2013) [30]	Use of an electronic health record clinical decision support tool to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: the AB-TRIP study.	Prospective, Non-randomized Pre/post study	USA	Primary care clinics	RTI	ALL	AB-TRIP: guidelines, diagnostic criteria, AB use recommendations
Maitreux AG (2015) [31]	Impact of a clinical decision support system on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: quasi-experimental trial.	Prospective, Non-randomized Pre/post study	USA	Primary care clinics	RTI	Adult	CDSS on EHR, helps with appropriate diagnosis and AB suggestions
Maree D (2014) [12]	Measurements of user experience in a streptococcal pharyngitis and pneumonia clinical decision support tools.	RCT	USA	Academic center	streptococcal pharyngitis and pneumonia	ALL	CDSS tool (CPR) with Smartbet (medication bundled-order act)
McCullagh LJ (2014) [33]	User centered clinical decision support tools: adoption across clinician training level.	RCT	USA	Academic, medical institution	streptococcal pharyngitis and pneumonia	ALL	CDSS tool (CPR) with Smartbet (medication bundled-order act)
McCullough JM (2014) [34]	Impact of clinical decision support on receipt of antibiotic prescriptions for acute bronchitis and upper respiratory tract infection.	Retrospective study	USA	Primary care clinics	RTI	ALL	CDSS use assessment
McDermott L (2014) [35]	Process evaluation of a point-of-care cluster randomized trial using a computer-delivered intervention to reduce antibiotic prescribing in primary care.	Mixed methods	UK	Primary care clinics	RTI	ALL	Computer point-of-care
McGinn TG (2013) [36]	Efficacy of an evidence-based clinical decision support in primary care: practice a randomized clinical trial.	RCT	USA	Primary care clinics	Streptococcal pharyngitis and pneumonia	ALL	Clinical prediction tool
Reitinger GB (2012) [38]	A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics for acute respiratory infections.	Retrospective study	USA	Hospital care	RTI	ALL	CDSS with treatment paths for fluoroquinolones and azithromycin
Rubin MA (2006) [39]	Use of a personal digital assistant for managing antibiotic prescribing for outpatient respiratory tract infections in rural communities.	Observational randomized study	USA	Primary care clinics	RTI	ALL	CDSS with diagnostic and therapeutic recommendations
Webb BJ (2019) [44]	Antibiotic Use and Outcomes After Implementation of the Drug Resistance in Pneumonia Score in ED Patients With Community-Onset Pneumonia.	Prospective, Non-randomized Pre/post study	USA	Hospital care	Pneumonia	Adult	DRIP score calculator

AB—Antibiotic; ARI—Acute Respiratory Infection; CAP—Community-acquired pneumonia; CDSS—Clinical decision support system; DRIP—Drug-Resistance in Pneumonia; EHR—Electronic health records; RTI—Respiratory tract infections; (C)RCT—(Cluster) Randomized controlled trial; n.m.—not mentioned.

3.3.7. Outcomes

The outcomes were classified into two main groups: (1) antibiotics prescription practices, and (2) adherence to guidelines concerning antibiotics prescription. Overall, 14 out of the 22 studies (63.6%) had statistically significant outcomes related to the interventions [26,30–32,36–41,44–47]. Five studies did not assess statistical significance [28,29,34,35,43]. Two studies were not statistically significant [27,33]. One study did not obtain statistically significant outcomes from comparing the control group with the intervention group. However, as the e-health tool was not used on all eligible visits to the intervention group, the study showed statistically significant differences in terms of prescription when comparing the visits in which the CDSS was used with the ones in which it was not used [25].

Seventeen studies (77.2%) assessed the impact of e-health tools on antibiotic prescription [25,27–37,40,41,44,45,47], two of which did not have statistically significant results [27,33]. Fifteen studies showed an impact of e-health tools on antibiotic prescription [25,28–32,34–37,40,41,44,45,47]. Overall, the studies showed positive results on antibiotics prescription of improving the quality or reducing the number of antibiotics prescriptions. However, some heterogeneity in the strength of the effectiveness of CDSSs can also be noted, as some studies show modest, albeit positive and significant, results. One article simultaneously evaluated both the acceptance of the tool used in the intervention and its impact on antibiotic prescription [33]. However, while the tool acceptance was statistically significant, the impact on prescriptions was not [33]. The results are summarized in Table 2.

Table 2. Summary of the included studies' results on antibiotic prescription.

Author (Year)	Population (n)	Results	p-Value/CI	Observations
Boergoets FC (2016) [26]	C = 12, P = 146, V = 419	(1) Intervention group vs. control group: 38.3% vs. 46% prescription rate; * (2) Intervention group: with ARI-IT users vs. non-ARI-IT users: 31.2% vs. 38.9% prescription rate.	(1) $p = 0.044$; * (2) $p = 0.02$	Usability: ARI-IT likely to improve efficiency
Gezbrug R (2016) [37]	P = 24, V = 628	(1) Prescription reduction: 86.5% to 61.2%; (2) Incorrect prescriptions: 88.5% to 78.7%	(1) $p < 0.01$; (2) $p = 0.02$	
Gerzalin R (2013) [41]	C = 12, P = 155, V = 12826	Prescription reduction: 74.3% to 60.7%	$p = 0.014$	
Gulliford MC (2014) [44]	C = 100, V = 603,489	Prescription reduction by 9.6%	$p = 0.034$	
Gulliford MC (2019) [45]	C = 79	Prescription intervention group vs. control group (RR = 0.86)	CI (0.78–0.99); $p = 0.040$	No effect in children < 15 years and adults > 64 years
Jones BE (2016) [47]	C = 30, P = 111, V = 2004	Evaluations as excessive AB duration: mMUE = 82.3%, oMUE = 84.6%	$p < 0.001$	
Linker J (2007) [29]	P = 19, V = 26	Prescription reduction: Intervention group = 35% vs. control group = 38%	-	
Linker JA (2006) [28]	C = 8, P = 96	AB prescription on 49% of ARI visits	-	Electronic prescription increased from 2000 (15%) to 2003 (25%) ($p = 0.03$), becoming non-significant after clustering by clinic ($p = 0.16$) or clinician ($p = 0.23$)
Linker JA (2009) [27]	C = 27, P = 443, V = 21951	Prescription rate: Intervention group = 39% vs. control group = 43% (OR = 0.8) *	CI (0.5–1.1) *	
Livin CH (2013) [33]	C = 8, P = 27, N = 6, A = 6	(1) Inappropriate AB use: +1.5% *; (2) Broad spectrum AB use: -16.39%	(1) CI (-3.35%, 6.66%); * (2) CI (-24.01%, -7.79%)	
Mattross AG (2013) [31]	C = 70	(1) Inappropriate AB use: Intervention group vs. control group: -0.6% (+2.2%); (2) Broad-spectrum AB use: Intervention group vs. control group: -16.6% +1.2%	(1) $p = 0.03$; (2) $p < 0.0001$	
Moran D (2014) [32]	P = 166, V = 286	Reduced prescription using Smartnet (OR = 0.5)	CI (0.3–0.9); $p = 0.01$	Acceptance of eCDP components (diagnosis and antibiotic contribution) 14%
McCaughy LJ (2014) [30]	P = 166, V = 286	Antibiotics ordered using Smartnet: PCV1 = 26.4%, PCV2 = 24.3%, PCV3 = 23.1%, Amoxicillin = 37.1%	$p = 0.52$	

Table 2. *Cont.*

Author (Year)	Population (n)	Results	p-Value/CI	Observations
McCallough JM (2014) [34]	V = 3317	Use of CDSS associated with a 19% lower likelihood of prescription	-	
McTherrett L (2014) [35]	C = 100, P = 320	System could decrease AB prescription rates	-	Useful features of CDSS
McGinn TG (2012) [36]	V = 984	AB prescription: intervention group vs. control group (RR = 0.74)	CI (0.60–0.92)	
Wells JE (2019) [45]	V = 2160	Broad-spectrum antibiotic use (OR = 0.62)	CI (0.39–0.96), p = 0.039	

C—Clinics/Practices; P—Providers; V—Visits/Cases/Patients; Ph—Physicians; N—Nurses; AB—Antibiotic; EHR—Electronic health record; CDSS—Clinical decision support system; A—Physician Assistants; PGY—Post-graduate year; MUE—Medical use evaluation; ARI-IT—Acute Respiratory Illness Interactive Template; OR—Odds ratio; RR—Risk ratio; CI—Confidence interval; *—not statistically significant.

Five studies (21.7%) evaluated the impact of e-health tools on the adherence to guidelines/prescription congruence and adequacy, out of which four had statistically significant improvements on this outcome [26,38,39,46]. One study did not assess statistical significance, although it had positive results [43]. The results reflect an overall improvement in guideline concordance. Guideline adherence also improved when CDSS tools were used more than once [39]. One study also assessed the impact of CDSS withdrawal, observing an improvement in guideline-discordant antibiotic use, which reinforced the positive impact of CDSSs on guideline adherence [26]. The results are summarized below in Table 3.

Table 3. Summary of the included studies' results on guideline concordance/adherence.

Author (Year)	Population (n)	Results	p-Value/CI	Observations
Gifford J (2017) [26]	V = 1131	Adjusted odds of guideline concordance vs. "all other antibiotics": - Azithromycin (OR = 8.8), - Clotrimazole (OR = 24.4), - Fluoroquinolone (OR = 5.5)	CI Az (5.7–13.6); CI Cl (9.0–66.3); CI Fl (CI 3.5–8.8)	
Grayson ML (2004) [43]	V = 2000	Exact concordance/concordance in 76% of the cases	-	
Hingorani R (2015) [46]	Ph = 27, N = 1, V = 240	Intervention group = 91.25% vs. control group = 78.6%	p < 0.001	Usage rate: 40.5%
Rattinger GB (2012) [38]	V = 3831	Congruent prescription (RR = 2.57)	CI (1.865–3.540)	
Rubin MA (2006) [39]	V = 14393	82% adherence to CDSS, 27% change	p = 0.016	Usability score of 4.6 (on a 1–5 scale)

C—Clinics/Practices; P—Providers; V—Visits/Cases/Patients; Ph—Physicians; N—Nurses; AB—Antibiotic; OR—Odds ratio; RR—Risk ratio; CI—Confidence interval.

Some studies also evaluated the acceptability and/or usability of the tools used in the interventions [25,32,35,39,46]. Overall, clinicians' perceptions emphasized the usefulness of the systems with positive opinions [25,35]. In Hingorani's study, the system was used in 40.5% of the visits [46]. In one study, the system scored highly in terms of usability, presenting very positive results [39]. Regarding Mann's intervention, a heterogeneity in the acceptance of the system components can be observed, with higher acceptance rates towards the lower risk of strep throat or pneumonia diagnoses and lower rates in higher risk diagnoses. When considering diagnoses and antibiotics in combination, only 14% completed the Smartset order [32].

4. Discussion

Overall, it appears that e-health tools have a positive impact both on the prescription and conscientious use of antibiotics in relation to respiratory tract infections for prescribing healthcare professionals. However, almost a third of the studies did not present statistically significant results [27,33] or did not assess statistical significance at all [28,29,34,35,43]. Considering all of the 22 included studies, it can be seen that the tools are mainly focused on antibiotics prescription

practices, which generally resulted in positive outcomes, whether as a consequence of improving the quality of prescription or reducing the overall number of antibiotics prescriptions. This significantly positive impact on the quality of antibiotics prescription is in agreement with the literature, either in the context of primary [48] or hospital care [49]. CDSS tools have been shown to be effective in improving antibiotics prescription in primary care, and hospitals have been increasingly adopting electronic medical record systems, which have allowed for the emergence of new opportunities in integrating antimicrobial hospital policies, decision support, and antimicrobial usage and surveillance. However, further high-quality research in both contexts should be conducted in order to consistently assess the impact of these tools on clinical practices [48,49].

It is interesting to note that the literature emphasizes that different study designs answer different questions, and researchers should choose the most appropriate study design to evaluate CDSS tools according to their setting [50]. While randomized controlled trials, as well as other experimental designs, are adequate for studying specific changes in clinical practice behaviors, Kaplan et al. [50] argue that they might not suit investigations on other issues, such as the effects associated with whether or not systems are used [50]. Rawson et al. [51] argue that the study designs used to investigate these interventions usually require a standardized view of CDSSs, involving essentially the selection of heterogeneous and non-standardized outcomes. These outcomes, namely, the total number of antimicrobial prescriptions, do not directly measure clinical outcomes, such as mortality, adverse events, and the development of antimicrobial resistance, which might constitute a problem in measuring the overall effectiveness of these tools [51].

The selected studies in which the intervention measured antibiotic prescription as the main outcome displayed some discrepancies associated with the significance of their results. In Bourgeois' study [25], no significant difference was detected in the total antibiotic prescriptions between clinicians in both the intervention and control groups. However, when the authors took into consideration the fact that most of the participants in the intervention group did not use the CDSS tool as expected, it became evident that the ones who used it had significantly reduced the total antibiotic prescriptions [25]. For this reason, user behavior appears to be an important outcome to assess in connection with this type of intervention, since it might have an important impact on the obtained results.

Regarding guideline adherence, e-health tools have been shown to have a positive effect in all considered studies, which is congruent with the literature [17,23]. However, despite these positive results, it is important to note that one of these studies did not assess the statistical significance of guideline concordance [43].

These alterations on clinical practices arising from the increased use of e-health tools, especially regarding antibiotic prescription quantity and quality, may ultimately reduce several problems associated with inadequate antibiotic use, namely, antibiotic resistances. In general, the quality of healthcare constitutes the major facilitator of e-health interventions, while costs are the major barrier [52]. For this reason, researching the implementation of these tools in a clinical and real context, thus allowing for a realistic assessment of their influence on clinical practice, is essential.

Studies highlighting the usability of these tools are emerging, and several scales of the usability of e-health tools have recently been published [53]. These types of studies, as well as acceptability studies, allow for a more profound analysis of the role of e-health tools in a clinical context. It is also very important that studies provide detailed information not only on the intervention's methodology per se, but also on e-health tools, in order to improve reproducibility and allow for similar research in other contexts. The challenge of designing information systems for a domain as complex as healthcare should be recognized. Few guidelines exist that aim to allow developers to follow common, effective, and safe practices, but significant advances can be achieved by focusing on human factors and a user-centered design, as the tools are built in consideration of the user, instead of forcing the adaptation to an idealized tool [32,54]. Despite the impact that user-centered designs have on the acceptance of e-health tools, only three studies [32,33,36] considered a user-centered design for their e-health tools, which might constitute an obstacle to the optimization of the remaining systems.

Some studies also assessed the usability and acceptance of the e-health tools used in the interventions [25,32]. The user reports given by clinicians were positive, and it is widely believed that these tools can strongly improve clinical practice and aid in the improvement of the quality of antibiotics prescription [25,32,33,35,39]. Health professionals also emphasized the ease of use of these tools. However, it is important to note that each of these e-health tools may have a different learning curve, based on their intrinsic complexity and the overall familiarity that health professionals have with these types of software. Younger physicians also appeared to accept e-health tools more easily than older practitioners. Health professionals with higher levels of training appeared to be less accepting of CDSSs. For this reason, CDSS engagement should be tailored based on age and training level to improve usability and acceptance [33].

Based on Sirajuddin's study [55], modern CDSSs should adhere to key principles, like the CDS Five Rights model. This model suggests that sustainable improvements are more likely if they communicate "the right information to the right person, in the right format, through the right channel, and at the right time" [55]. Conducting implementation research on this topic, focusing mainly on implementation issues associated with CDSS tools, with the main objective of supporting and promoting successful interventions that have been demonstrated to be effective, is highly important [56]. Despite its relevance, it is a somewhat neglected field of study, either due to a lack of investment in implementation research activities or a lack of overall understanding on what implementation research has to offer. Despite the high investment in health innovation, research that considers how innovative tools can be better used and implemented has not attracted significant funding [56]. This might be the reason why a vast majority of e-health interventions tend to fail clinical implementation, despite displaying promising research results [52]. In order to attain a successful outcome, the assessment of e-health interventions should be based essentially on three pillars of care: access, quality, and cost containment [52].

This study has various strengths, namely, the extensive and systematic research of articles on the stated topic. However, one of the limitations of this paper is its use of only two databases (PubMed and EMBASE), which may have led to a lack of consideration of other potentially relevant articles on other databases. Given the heterogeneity of methods, interventions, and outcomes, a meta-analysis of the effectiveness of the interventions could not be performed. This heterogeneity also brings some barriers to the drawing of some conclusions based solely on the outcomes, considering the differences between the results obtained, for instance, regarding guideline adherence. Another limitation is associated with the timeline of some of these studies, since they are more than ten years old, and at that time, CDSS tools were not as prevalent as they are nowadays.

After the quality assessment, it can be noted that some studies might present an overall higher bias risk. The acquisition of a low average score (5.57) may indicate that studies on the effect of CDSSs on antibiotics have a poorer methodological quality when compared to studies on other drug groups or other types of therapeutic interventions [23,24].

While CDSS tools have an overall potential to be powerful in enhancing clinical care while, at the same time, offering a promising future for optimizing antibiotic prescription, it may be difficult to generalize, as the vast majority of the studies were conducted in the United States, and they may therefore not reflect the diversity of healthcare worldwide regarding clinical practice, prescription behaviors, and even policies on antibiotics use [57].

5. Conclusions

This review indicates that interventions using e-health tools, especially CDSSs, can be effective in optimizing and reducing antibiotics prescription. However, it is pertinent to emphasize that the outcomes measured were highly heterogeneous and expressed different levels of effectiveness. For this reason, this review only allows for an overall picture of the potential that CDS tools have in relation to antibiotics use. The CDSS interventions themselves were also highly heterogeneous, having different approaches concerning antibiotics use, e.g., some tools focused on reducing antibiotic prescriptions, while others turned to guideline adherence or improving the quality of antibiotics

prescriptions. Despite these limitations, the included studies revealed that health professionals are very receptive to the use of e-health tools. Antibiotic prescription is a particularly complex area in medical decision-making, so further research is required to determine the characteristics of CDSSs, which are crucial for obtaining a high guideline concordance. The conclusions of this review can be used to enrich the debate on the impact of CDSSs on antibiotic optimization.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2079-6382/9/8/505/s1>, Table S1: Quality assessment results.

Author Contributions: Conceptualization: M.T.H., F.R., A.F.; methodology: M.T.H., F.R., A.F.; validation: M.T.H., F.R., A.F., M.Z.-C.; formal analysis: É.C., M.E., M.T.H., F.R., A.F., M.Z.-C.; writing—original draft preparation: É.C., M.E.; writing—review and editing: É.C., M.E., M.T.H., F.R., A.F., M.Z.-C.; visualization: É.C., M.E., M.T.H., F.R., A.F., M.Z.-C.; supervision: M.T.H., F.R.; project administration: M.T.H., F.R.; funding acquisition: M.T.H. and F.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the project, PTDC/SAU-SER/31678/2017, supported by the operational program on competitiveness and internationalization (POCI) in its FEDER/FNR component, POCI-01-0145-FEDER-031678, and by the Foundation for Science and Technology in its state budget component (OE).

Acknowledgments: We thank Tânia Magalhães Silva, (iBiMED/UA) for her collaboration in the revision of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest, and the funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

- Mohr, K.I. History of Antibiotics Research. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2016**, *398*, 237–272. [CrossRef] [PubMed]
- Goossens, H.; Ferech, M.; Vander Stichele, R.; Elseviers, M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet* **2005**, *365*, 579–587. [CrossRef]
- Aslam, B.; Wang, W.; Arshad, M.I.; Khurshid, M.; Muzammil, S.; Rasool, M.H.; Nisar, M.A.; Alvi, R.F.; Aslam, M.A.; Qamar, M.U.; et al. Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* **2018**, *11*, 1645–1658. [CrossRef]
- Shively, N.R.; Buehrle, D.J.; Clancy, C.J.; Decker, B.K. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescribing in Primary Care Clinics within a Veterans Affairs Health Care System. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
- Hulscher, M.E.; Grol, R.P.; van der Meer, J.W. Antibiotic prescribing in hospitals: A social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 167–175. [CrossRef]
- Forum of International Respiratory Societies. *Respiratory Diseases in the World Realities of Today—Opportunities for Tomorrow*, 1st ed.; European Respiratory Society: Sheffield, UK, 2013; ISBN 9781849840569. Available online: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/FIRS_report_for_web.pdf (accessed on 24 June 2020).
- Pattimore, P.K.; Jennings, L.C. Epidemiology of Respiratory Infections. In *Pediatric Respiratory Medicine*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2008; pp. 435–452; ISBN 9780323040488. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC151775/> (accessed on 24 June 2020).
- Brenda Tesini Overview of Viral Respiratory Infections—Infectious Diseases—MSD Manual Professional Edition. Available online: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/overview-of-viral-respiratory-infections> (accessed on 23 May 2020).
- Sahadulla, M. Infections of the Respiratory System. In *Concise Handbook of Infectious Diseases*; Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.: New Delhi, India, 2018; ISBN 0963117211. Available online: <https://www.jaypeedigital.com/book/9789386261939/chapter/ch11> (accessed on 23 May 2020).
- World Health Organization. *2019 Antibacterial Agents in Clinical Development—An Analysis of the Antibacterial Clinical Development Pipeline*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019; ISBN 9789240000193. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf> (accessed on 27 May 2020).

11. Kraus, E.M.; Pelzl, S.; Szeceśniy, J.; Laux, G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) – guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0174584. [[CrossRef](#)]
12. Velickovski, E.; Ceccaroni, L.; Roca, J.; Burgos, E.; Galdiz, J.B.; Marina, N.; Lluch-Ariet, M. Clinical Decision Support Systems (CDSS) for preventive management of COPD patients. *J. Transl. Med.* **2014**, *12*, S9. [[CrossRef](#)]
13. dos Santos, M.A.E.R.N.; Tygesen, H.; Eriksson, H.; Herlitz, J. Clinical decision support system (CDSS)-effects on care quality. *Int. J. Health Care Qual. Assur.* **2014**, *27*, 707–718. [[CrossRef](#)]
14. Sutton, R.T.; Pincock, D.; Baumgart, D.C.; Sadowski, D.C.; Fedorak, R.N.; Kroeker, K.I. An overview of clinical decision support systems: Benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit. Med.* **2020**, *3*, 17. [[CrossRef](#)]
15. Kawamoto, K.; Houlihan, C.A.; Balas, E.A.; Lobach, D.F. Improving clinical practice using clinical decision support systems: A systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* **2005**, *330*, 765. [[CrossRef](#)]
16. Kanury, J.; McCullagh, L.; Kushniruk, A.; Mann, D.; Edonyabo, D.; McGinn, T. A Framework for Usable and Effective Clinical Decision Support: Experience from the iCPR Randomized Clinical Trial. *eGEMS* **2015**, *3*, 10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Sim, I.; Gorman, P.; Greenes, R.A.; Haynes, R.B.; Kaplan, B.; Lehmann, H.; Yang, P.C. Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* **2001**, *8*, 527–534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Lehmann, C.U.; Séroussi, B.; Jaulent, M.-C. Troubled Waters: Navigating Unintended Consequences of Health Information Technology. *Yearb. Med. Inform.* **2016**, *25*, 5–6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. SPMS-Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. *eHealth em Portugal-Visto 2020*; SPMS: Lisboa, Portugal, 2015. Available online: <http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2015/11/Relatório-Think-Tank-eHealth-2020-v05112015.pdf> (accessed on 4 June 2020).
20. Bremner, D.N.; Trienski, Y.L.; Walsh, Y.L.; Moffa, M.A. Role of Technology in Antimicrobial Stewardship. *Med. Clin. North Am.* **2018**, *102*, 955–963. [[CrossRef](#)]
21. PRISMA PRISMA Statement-Checklist Available online: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist> (accessed on 27 May 2020).
22. Carvalho, É.F.S.; Estrela, M.; Figueiras, A.; Roque, E.; Herdeiro, M.T. eHealth Tools to Improve Antibiotic Use and Resistances: A Systematic Review. PROSPERO 2020 CRD42020167316. Available online: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=167316 (accessed on 4 June 2020).
23. Carracedo-Martinez, E.; Gonzalez-Gonzalez, C.; Teixeira-Rodrigues, A.; Prego-Dominguez, J.; Yakkouche, B.; Herdeiro, M.T.; Figueiras, A. Computerized Clinical Decision Support Systems and Antibiotic Prescribing: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Ther.* **2019**, *41*, 552–581. [[CrossRef](#)]
24. Garg, A.X.; Adhikari, N.K.J.; McDonald, H.; Rosas-Arellano, M.P.; Devereaux, P.J.; Beyene, J.; Sam, J.; Haynes, R.B. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: A systematic review. *J. Am. Med. Assoc.* **2005**, *293*, 1223–1238. [[CrossRef](#)]
25. Bourgeois, F.C.; Linder, J.; Johnson, S.A.; Co, J.P.T.; Fiskio, J.; Ferris, T.G. Impact of a computerized template on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in children and adolescents. *Clin. Pediatr. (Phila)* **2010**, *49*, 976–983. [[CrossRef](#)]
26. Gifford, J.; Vaeth, E.; Richards, K.; Siddiqui, T.; Gill, C.; Wilson, L.; DeLisle, S. Decision support during electronic prescription to stem antibiotic overuse for acute respiratory infections: A long-term, quasi-experimental study. *BMC Infect. Dis.* **2017**, *17*, 528. [[CrossRef](#)]
27. Linder, J.A.; Schnipper, J.L.; Tsurikova, R.; Yu, T.; Volk, L.A.; Melnikas, A.J.; Palchuk, M.B.; Olsha-Yehiv, M.; Middleton, B. Documentation-based clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: A cluster randomised controlled trial. *Inform. Prim. Care* **2009**, *17*, 231–240. [[CrossRef](#)]
28. Linder, J.A.; Bates, D.W.; Williams, D.H.; Connolly, M.A.; Middleton, B. Acute infections in primary care: Accuracy of electronic diagnoses and electronic antibiotic prescribing. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **2006**, *13*, 61–66. [[CrossRef](#)]

29. Linder, J.; Schnipper, J.L.; Volk, L.A.; Tsirikova, R.; Palchuk, M.; Olsha-Yehia, M.; Melnikas, A.J.; Middleton, B. Clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: Results of a pilot study. *AMIA Annu. Symp. Proc.* **2007**, *468–472*.
30. Litvin, C.B.; Ormstein, S.M.; Wessell, A.M.; Nemeth, L.S.; Nietert, P.J. Use of an electronic health record clinical decision support tool to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: The ABX-TRIP study. *J. Gen. Intern. Med.* **2013**, *28*, 810–816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Mainous, A.G., 3rd; Lambourne, C.A.; Nietert, P.J. Impact of a clinical decision support system on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: Quasi-experimental trial. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **2013**, *20*, 317–324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Mann, D.; Knaus, M.; McCullagh, L.; Sofianou, A.; Rosen, L.; McGinn, T.; Kannry, J. Measures of user experience in a streptococcal pharyngitis and pneumonia clinical decision support tools. *Appl. Clin. Inform.* **2014**, *5*, 824–835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. McCullagh, L.J.; Sofianou, A.; Kannry, J.; Mann, D.M.M.; McGinn, T.G.G. User centered clinical decision support tools: Adoption across clinician training level. *Appl. Clin. Inform.* **2014**, *5*, 1015–1025. [[CrossRef](#)]
34. McCullough, J.M.; Zimmerman, F.J.; Rodriguez, H.P. Impact of clinical decision support on receipt of antibiotic prescriptions for acute bronchitis and upper respiratory tract infection. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **2014**, *21*, 1091–1097. [[CrossRef](#)]
35. McDermott, L.; Yardley, L.; Little, P.; van Staa, T.; Dregan, A.; McCann, G.; Ashworth, M.; Gulliford, M. Process evaluation of a point-of-care cluster randomised trial using a computer-delivered intervention to reduce antibiotic prescribing in primary care. *BMC Health Serv. Res.* **2014**, *14*, 594. [[CrossRef](#)]
36. McGinn, T.G.; McCullagh, L.; Kannry, J.; Knaus, M.; Sofianou, A.; Wisnivesky, J.P.; Mann, D.M. Efficacy of an evidence-based clinical decision support in primary care practices: A randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* **2013**, *173*, 1584–1591. [[CrossRef](#)]
37. Girzburg, R.; Conway, J.J.; Walthermauer, E.; Song, W.; Jellinek-Cohen, S.P. Using Clinical Decision Support Within the Electronic Health Record to Reduce Incorrect Prescribing for Acute Sinusitis. *J. Patient-Cent. Res. Rev.* **2018**, *5*, 196–203. [[CrossRef](#)]
38. Rattinger, G.B.; Mullins, C.D.; Zuckerman, I.H.; Onukovugha, E.; Walker, L.D.; Gundlapalli, A.; Samore, M.; Delisle, S. A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics for acute respiratory infections. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e51147. [[CrossRef](#)]
39. Rubin, M.A.; Bateman, K.; Donnelly, S.; Stoddard, G.J.; Stevenson, K.; Gardner, R.M.; Samore, M.H. Use of a personal digital assistant for managing antibiotic prescribing for outpatient respiratory tract infections in rural communities. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **2006**, *13*, 627–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Webb, B.J.; Sorensen, J.; Mecham, I.; Buckel, W.; Ooi, L.; Jephson, A.; Dean, N.C. Antibiotic Use and Outcomes after Implementation of the Drug Resistance in Pneumonia Score in ED Patients With Community-Onset Pneumonia. *Chest* **2019**, *156*, 843–851. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Gonzales, R.; Anderer, T.; McCulloch, C.E.; Maselli, J.H.; Bloom, F.J.J.; Graf, T.R.; Stahl, M.; Yefko, M.; Molecavage, J.; Metlay, J.P. A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. *JAMA Intern. Med.* **2013**, *173*, 267–273. [[CrossRef](#)]
42. Graham, T.A.D.; Bullard, M.J.; Kushniruk, A.W.; Holroyd, B.R.; Rowe, B.H. Assessing the sensibility of two clinical decision support systems. *J. Med. Syst.* **2008**, *32*, 361–368. [[CrossRef](#)]
43. Grayson, M.L.; Melvani, S.; Kirsia, S.W.; Cheung, S.; Korman, A.M.; Garrett, M.K.; Thomson, W.A. Impact of an electronic antibiotic advice and approval system on antibiotic prescribing in an Australian teaching hospital. *Med. J. Aust.* **2004**, *180*, 455–458. [[CrossRef](#)]
44. Gulliford, M.C.; van Staa, T.; Dregan, A.; McDermott, L.; McCann, G.; Ashworth, M.; Charlton, J.; Little, P.; Moore, M.V.; Yardley, L. Electronic health records for intervention research: A cluster randomized trial to reduce antibiotic prescribing in primary care (eCRT study). *Ann. Fam. Med.* **2014**, *12*, 344–351. [[CrossRef](#)]
45. Gulliford, M.C.; Prevost, A.T.; Charlton, J.; Juszczyk, D.; Soames, J.; McDermott, L.; Sultana, K.; Wright, M.; Fox, R.; Hay, A.D.; et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ* **2019**, *364*, l236. [[CrossRef](#)]
46. Hingorani, R.; Mahmood, M.; Alweis, R. Improving antibiotic adherence in treatment of acute upper respiratory infections: A quality improvement process. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* **2015**, *5*, 27472. [[CrossRef](#)]

47. Jones, B.E.; Haroldsen, C.; Madaras-Kelly, K.; Goetz, M.B.; Ying, J.; Sauer, B.; Jones, M.M.; Leecaster, M.; Greene, T.; Fridkin, S.K.; et al. In Data We Trust? Comparison of Electronic Versus Manual Abstraction of Antimicrobial Prescribing Quality Metrics for Hospitalized Veterans with Pneumonia. *Med. Care* **2018**, *56*, 626–633. [CrossRef]
48. Holstiege, J.; Mathes, T.; Pieper, D. Effects of computer-aided clinical decision support systems in improving antibiotic prescribing by primary care providers: A systematic review. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* **2015**, *22*, 236–242. [CrossRef]
49. Baysari, M.T.; Lehnborn, E.C.; Li, L.; Hargreaves, A.; Day, R.O.; Westbrook, J.I. The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Med. Inform.* **2016**, *92*, 15–34. [CrossRef] [PubMed]
50. Shebl, N.A.; Franklin, B.D.; Barber, N. Clinical decision support systems and antibiotic use. *Pharm. World Sci.* **2007**, *29*, 342–349. [CrossRef] [PubMed]
51. Rawson, T.M.; Moore, L.S.P.; Hernandez, B.; Charani, E.; Castro-Sanchez, E.; Herrero, P.; Hayhoe, B.; Hope, W.; Georgiou, P.; Holmes, A.H. A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: Are we failing to investigate these interventions appropriately? *Clin. Microbiol. Infect.* **2017**, *23*, 524–532. [CrossRef] [PubMed]
52. Granja, C.; Janssen, W.; Johansen, M.A. Factors Determining the Success and Failure of eHealth Interventions Systematic Review of the Literature. *J. Med. Internet Res.* **2018**, *20*, e10235. [CrossRef] [PubMed]
53. Silva, A.G.; Simões, P.; Santos, R.; Queirós, A.; Rocha, N.P.; Rodrigues, M. A scale to assess the methodological quality of studies assessing usability of electronic health products and services: Delphi study followed by validity and reliability testing. *J. Med. Internet Res.* **2019**, *21*, e14829. [CrossRef] [PubMed]
54. Horsky, J.; Schiff, G.D.; Johnston, D.; Mercincavage, L.; Bell, D.; Middleton, B. Interface design principles for usable decision support: A targeted review of best practices for clinical prescribing interventions. *J. Biomed. Inform.* **2012**, *45*, 1202–1216. [CrossRef]
55. Sirajuddin, A.M.; Osheroff, J.A.; Sittig, D.E.; Chuo, J.; Velasco, E.; Collins, D.A. Implementation pearls from a new guidebook on improving medication use and outcomes with clinical decision support. Effective CDS is essential for addressing healthcare performance improvement imperatives. *J. Healthc. Inf. Manag.* **2009**, *23*, 38–45.
56. Peters, D.H.; Tran, N.T.; Adam, T. *Implementation Research in Health—A Practical Guide*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2013; ISBN 9789241506212. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91758/9789241506212_eng.pdf?sessionid=8EA86C567F2C099387E235828FC55D85?sequence=1 (accessed on 3 July 2020).
57. Ferri, M.; Ranucci, E.; Romagnoli, P.; Giaccone, V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 2857–2876. [CrossRef]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).