

Impact of controlled pharmacist communication-based interventions on patient adherence to antibiotics: a protocol of a systematic review

Impacto de intervenções farmacêuticas controladas na adesão do doente aos antibióticos: protocolo de uma revisão sistemática

Carla Pires  

Keywords: pharmacy, antibiotics patient adherence, communication-based interventions, protocol

Palavras-chave: farmácia, antibióticos, adesão do doente, intervenções baseadas em comunicação, protocolo

To Cite:

Pires, C. (2023) Impact of controlled pharmacist communication-based interventions on patient adherence to antibiotics: a protocol of a systematic review. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 20(1), 136-149.

 [10.19277/bbr.20.1.314](https://doi.org/10.19277/bbr.20.1.314)

CBIOS - Center for Biosciences & Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal

Correspondence to / Correspondência a:
p5558@ulusofona.pt

Received / Recebido: 17/05/2023
Accepted / Aceite: 05/07/2023

Abstract

Community and hospital pharmacists are prepared to educate or involve patients in specific interventions/programs aiming at improving antibiotic adherence. Importantly, improved antibiotic adherence is associated with the reduction of the risk of antibiotic resistance. Pharmacist communication-based interventions to improve patients' antibiotic adherence are diverse, such as interviews, education/counselling, the provision of written information or workshops, knowledge assessment, among others. Thus, a protocol of a systematic review to evaluate the impact of pharmacist communication-based interventions on patients' adherence to antibiotics is presented. The PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for systematic review protocols) was applied. The detailed project of the present systematic review is already published in Registry Services – Open Science Framework (OSF). The confirmation of a positive impact of communication-based interventions on patients' antibiotic adherence in community or hospital pharmacies is expected.

Resumo

Os farmacêuticos comunitários e hospitalares estão preparados para educar ou envolver os doentes em intervenções/programas específicos com o objetivo de melhorar a adesão aos antibióticos. É importante salientar que uma melhor adesão ao tratamento com antibióticos está associada à redução do risco de resistências. As intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação para melhorar a adesão dos doentes aos antibióticos são diversificadas, como entrevistas, educação/aconselhamento ou fornecimento de informações escritas ou workshops, avaliação de conhecimento, entre outras. Assim, é apresentado um protocolo de uma revisão sistemática para avaliar o impacto das intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação na adesão dos doentes aos antibióticos. O PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for systematic review protocols) foi aplicado. O projeto detalhado da presente revisão sistemática já está publicado nos Serviços de Registro – Open Science Framework (OSF). Antecipa-se a confirmação de um impacto positivo na adesão dos doentes aos antibióticos em farmácias comunitárias ou hospitalares decorrente das intervenções baseadas na comunicação.

Introduction

Antimicrobial resistance occurs when patients' infections do not respond to treatment with medicines, such as antibiotics, antivirals, antiprotozoals or antifungals. Antimicrobial resistances are likely to increase in the next decades, which can result in increased difficulty in the treatment of patients, spread of infections, development of severe illness and death. Antimicrobial resistance is one of the main global public health threats, responsible for millions of deaths, the worsening of infirmities and/or increased costs for the national health systems worldwide. *Escherichia coli*, *Salmonella*, and *Pneumococcus* are among the emergent resistant bacteria (1).

The inappropriate use of antimicrobial medicines may lead to resistances, because of incorrect selection, inadequate dosing, or poor patient adherence. Therefore, patient adherence to antibiotics is among the determinant factors to avoid antimicrobial resistance, i.e., taking the antibiotic in the correct dose, at the right time and for the prescribed period (2).

Pharmacists are required (i) to dispense the prescribed antimicrobials, (ii) to ensure the patients' comprehension regarding the dosage, frequency and duration of treatment, (iii) to actively participate in the disposal of unused antibiotics, (iv) to report adverse drug reactions, (v) to provide information and clarify doubts about the precautions, contraindications and interactions of antimicrobials, or (vi) to participate in public health programs/campaigns about the rational use of antibiotics (3). However, according to the results the systematic review of Lambert et al. (2022): "adherence to antibiotics did not significantly increase after pharmacist-led interventions" (4).

Thus, the primary and secondary objectives as well as the research questions of the present systematic review are, as follows:

- To evaluate the impact of pharmacist communication-based interventions on patients' adherence to antibiotics (primary objective).
- To identify different types of pharmacist communication-based interventions to improve antibiotic adherence (secondary objective).

Introdução

A resistência antimicrobiana ocorre quando as infecções dos doentes não respondem ao tratamento com medicamentos, como antibióticos, antivirais, antiprotozoários ou antifúngicos. Nas próximas décadas, é expectável um aumento das resistências antimicrobianas, o que pode resultar numa maior dificuldade no tratamento dos doentes, disseminação de infeções, desenvolvimento de doenças graves e morte. As resistências antimicrobianas são uma das principais ameaças globais de saúde pública, as quais são responsáveis por milhões de mortes, agravamento de doenças e/ou aumento dos custos com os sistemas nacionais de saúde em todo o mundo. Entre as bactérias resistentes emergentes estão a *Escherichia coli*, a *Salmonella* e os *Pneumococos* (1).

O uso inadequado de medicamentos antimicrobianos pode levar ao aparecimento de resistências devido a uma seleção incorreta de antibióticos/antimicrobianos, dosagens inadequadas ou baixa adesão do doente. Pelo que, a adesão do doente aos antibióticos está entre os fatores determinantes para evitar estas resistências, i.e., toma do antibiótico numa dose correta, no horário certo e durante o tempo prescrito (2).

Os farmacêuticos devem: (i) dispensar os antimicrobianos prescritos, (ii) assegurar que o doente compreende a informação sobre a dosagem, frequência e duração do tratamento, (iii) participar ativamente na reciclagem de antibióticos não utilizados, (iv) notificar reações adversas, (v) fornecer informações e esclarecer dúvidas sobre as contraindicações e interações dos antibióticos, ou (vi) participar em programas/campanhas de saúde pública sobre o uso racional destes medicamentos (3). No entanto, de acordo com os resultados da revisão sistemática de Lambert et al. (2022): "a adesão aos antibióticos não aumentou significativamente após as intervenções farmacêuticas" (4).

Assim, os objetivos primários e secundários, bem como as respetivas questões de investigação da presente revisão sistemática são os seguintes:

- Avaliar o impacto das intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação na adesão dos doentes aos antibióticos (objetivo primário).
- Identificar os diferentes tipos de intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação para melhorar a adesão aos antibióticos (objetivo secundário).

- To identify the most effective pharmacist communication-based interventions, which improve patients' antibiotic adherence (secondary objective).

Primary and secondary research questions

- What is the impact of pharmacist communication-based interventions on patients' adherence to antibiotics? (primary research question)
- What were the types of pharmacist communication-based to improve antibiotic adherence? (secondary research question)
- What were the most effective pharmacist communication-based interventions to improve antibiotic adherence? (secondary research question)

Materials and Methods

The present protocol was developed according to PRISMA-P (5,6). PRISMA-P checklist applied to the present protocol can be consulted in [Annex A](#).

Type of review and registration protocol

The present systematic review will be conducted according to the Joanna Briggs Institute (JBI) guidance and reported according to PRISMA checklist and flow diagram (7,8). The detailed protocol of the present systematic review is registered in OSF Registries (The open registries network) (9).

PICO

The Population, Intervention, Comparison, and Outcome (PICO) framework is presented in Table 1. PICO was applied to support the formulation of objectives, research questions as well as the literature review (5,6).

Intervention

Intervention: any pharmacist communication-based intervention provided to patients aiming at specifically improving the antibiotic adherence (e.g., patient counselling/education, interviews, workshops, provision of written information, or other).

- Identificar as intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação mais eficazes na melhoria da adesão dos doentes aos antibióticos (objetivo secundário).

Questões de investigação primárias e secundárias

- Qual é o impacto das intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação na adesão dos doentes aos antibióticos? (questão de investigação principal)
- Quais foram os tipos de intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação para melhorar a adesão aos antibióticos? (questão de investigação secundária)
- Quais foram as intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação mais eficazes para melhorar a adesão aos antibióticos? (questão de investigação secundária)

Materiais e Métodos

O presente protocolo foi desenvolvido de acordo com o PRISMA-P (5,6). A lista de verificação PRISMA-P aplicada ao presente protocolo pode ser consultada no [Anexo A](#).

Tipo de revisão e registo do protocolo

A presente revisão sistemática será respetivamente conduzida de acordo com as normas do Joanna Briggs Institute (JBI) e reportada de acordo com a lista de verificação e o diagrama de fluxo PRISMA (7,8). O protocolo detalhado da presente revisão sistemática já está registado no OSF Registries (The open registries network) (9).

PICO

A População, Intervenção, Comparação e Resultado (PICO) são apresentadas na Tabela 1. Esta informação foi utilizada para apoiar na formulação dos objetivos, nas questões de investigação, bem como na revisão da literatura (5,6).

Intervenção

Intervenção: qualquer intervenção farmacêutica baseada em comunicação com o objetivo específico de melhorar a adesão aos antibióticos dos doentes (por exemplo, aconselhamento/educação do doente, entrevistas, workshops, fornecimento de informações por escrito, ou outras).

Table 1 - PICO framework applied to the present protocol
Tabela 1 - Estrutura PICO aplicada ao presente protocolo

Population / População	Intervention / Intervenção	Comparison / Comparação	Outcomes / Desfechos
<p>Pharmacists from a community or hospital pharmacy / Farmacêuticos comunitários ou hospitalares</p> <p>Patients taking an antibiotic / Doentes a tomar um antibiótico</p>	<p>Pharmacist communication-based interventions / Intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação</p>	<p>Controlled trial (control group vs. group of patients enrolled in a pharmacist communication-based intervention) / Ensaio controlado (grupo de controle vs. grupo de doentes numa intervenção farmacêutica baseada em comunicação)</p>	<p>Impact on patients' antibiotic adherence (primary outcome) / Impacto na adesão dos doentes aos antibióticos (outcome/desfecho principal)</p> <p>Secondary outcomes / Desfechos/outcomes secundários:</p> <p>(i) Patient satisfaction with antibiotic adherence / Satisfação do doente com a adesão aos antibióticos;</p> <p>(ii) Patient perception about antibiotic adherence / Perceção do doente sobre adesão aos antibióticos;</p> <p>(iii) Patient knowledge about antibiotic adherence; and / Conhecimento do doente sobre adesão aos antibióticos;</p> <p>(iv) Patient comprehension about antibiotic adherence / Compreensão do doente sobre a adesão aos antibióticos.</p>

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria: patients taking an antibiotic enrolled in a controlled trial (control group vs. communication-based pharmacist intervention group). This controlled trial must be carried out in a community or hospital pharmacy, aiming to evaluate the impact of pharmacist communication-based intervention on patients' antibiotic adherence. Only original and peer-reviewed papers will be included (without time limitations). Exclusion criteria: published papers not written in English, Spanish, Portuguese, French or Italian. Commentaries, reviews, qualitative studies, abstracts, letters to editor, and preprints and interventions conducted by technicians or researchers under the direct supervision of a hospital or community pharmacist will also be excluded.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: estudos efetuados numa farmácia comunitária ou hospitalar, em que os doentes a tomar antibióticos foram incluídos num estudo controlado (grupo controle vs. grupo de intervenção baseada em comunicação), cujo objetivo é avaliar o impacto da intervenção farmacêutica baseada na comunicação na adesão à toma de antibióticos pelos doentes. Somente artigos originais e revistos por pares serão incluídos (sem limites de tempo). Critérios de exclusão: artigos publicados, que não estejam escritos em inglês, espanhol, português, francês ou italiano. Comentários, revisões, estudos qualitativos, resumos, cartas ao editor e preprints e intervenções conduzidas por técnicos ou investigadores sob a supervisão direta de um farmacêutico hospitalar ou comunitário também serão excluídas.

Databases, Keywords, and MeSH terms

The screened keywords and/or MeSH terms, including their descriptors, respective strings, and search strategy per each screened database are presented in Table 2.

Broad keywords were intentionally selected to ensure the likely identification of more controlled trials, considering that in a previously published systematic review related to the present topic, only 9 trials on patients' adherence of antibiotics were selected (4). MeSH terms (e.g., "patient compliance" and "patient adherence") and synonyms of keywords were screened and used complementary to the search strategy purposed in the initial protocol (9). A more specific search will be conducted in Google Scholar to refine the displayed findings.

Dates of searches and covered timeframe

Predictably, the first search is predicted to be carried out in August 2023. A final search will be run to update data. All searches will be conducted without time limit.

Selection process and data collection

Selection process and data collection will be carried out, as follows (steps 1 to 4):

First step: after searching the keywords per each database: the title and abstract will be read: (i) papers selected based on title and abstract will be archived, and (ii) the full version of the remaining papers will be consulted before validating their exclusion/inclusion. Motives of exclusion will be annotated.

Second step: all selected papers will be reassessed to validate paper inclusion or exclusion. Motives of exclusion will be annotated.

Third step: extraction of data.

Fourth step: repetition of steps 1 to 3.

Data management and collected variables

Data will be collected by the study author in a Tabular format. All data will be double-checked. PDFs of all searches will be archived. The planned extracted variables are described in the item 12 of the PRISMA-P tool ([Annex A](#)).

Bases pesquisadas, palavras-chave e termos MeSH

As palavras-chave e/ou termos MeSH pesquisados, incluindo os seus descritores, respectivas sequências e estratégia de pesquisa por cada uma das bases pesquisadas está disponível na Tabela 2.

Palavras-chave abrangentes foram intencionalmente selecionadas para garantir a identificação provável de mais ensaios controlados, considerando que numa revisão sistemática previamente publicada e relacionada com o presente tópico, apenas 9 estudos sobre a adesão dos doentes a antibióticos foram selecionados (4). Adicionalmente à estratégia de busca proposta no protocolo inicial (9), foram pesquisados termos MeSH (e.g., "compliance do doente" e "adesão do doente") e sinónimos de palavras-chave. Uma pesquisa mais específica será realizada no Google Académico para aumentar a sensibilidade da pesquisa.

Datas das pesquisas e limites de tempo abrangidos

Previsivelmente, a primeira pesquisa será realizada em agosto de 2023. Uma pesquisa final será efetuada para atualizar os dados. Todas as pesquisas serão conduzidas sem limites de tempo.

Processo de seleção e recolha de dados

O processo de seleção e a recolha de dados será realizado de acordo com os passos 1 de 4:

Primeiro passo: após a pesquisa das palavras-chave por cada base de dados: o título e o resumo serão lidos: (i) os artigos selecionados com base no título e no resumo serão arquivados e (ii) a versão completa dos restantes artigos será consultada antes de validar a sua exclusão/inclusão. Os motivos de exclusão serão anotados.

Segunda passo: todos os artigos selecionados serão reavaliados para validar a sua inclusão ou exclusão. Os motivos de exclusão serão anotados.

Terceira passo: extração dos dados.

Quarto passo: repetição dos passos 1 a 3.

Gestão de dados e variáveis recolhidas

Os dados serão recolhidos pelo autor do estudo em formato tabular. Todos os dados serão duplamente verificados. PDFs de todas as pesquisas serão arquivados. As variáveis cuja recolha está planeada estão descritas no item 12 da ferramenta PRISMA-P ([Anexo A](#)).

Table 2 - Search strategy for each database
Tabela 2 - Estratégia de pesquisa por cada uma das bases

Database, activated fields, and Link / Bases, campos ativados e Link	Strings of Keywords and/or MesH terms / Sequências de palavras-chave e/ou termos MesH
<p>PubMed* (all fields) / (todos os campos) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/</p>	<p>(antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and (adherence or compliance) and pharmacy / (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e (adesão ou aceitação) e farmácia</p> <p>(antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "patient adherence" and pharmacy / (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e "adesão do doente" e farmácia</p> <p>(antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "patient compliance" and pharmacy / (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e "aceitação do doente" e farmácia</p> <p>(antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and (adherence or compliance) and pharmacist / (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e (adesão ou aceitação) e farmacêutico</p> <p>(antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "patient adherence" and pharmacist / (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e "adesão do doente" e farmacêutico</p> <p>(antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "patient compliance" and pharmacist / (antibiótico ou antimicrobiano ou antibacteriano ou anti-bacteriano) e "aceitação do doente" e farmacêutico</p>
<p>Cochrane Library (Title, abstract, keyword) / (Título, resumo, palavras-chave) https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</p>	<p>The same strings of keywords and/or MesH terms of PubMed / As mesmas sequências de palavras-chave e/ou termos MesH da PubMed</p>
<p>SciELO (all fields) / (todos os campos) https://www.scielo.org/</p>	<p>The same strings of keywords and/or MesH terms of PubMed / As mesmas sequências de palavras-chave e/ou termos MesH da PubMed</p>
<p>Google Scholar** / Google Acadêmico** (all fields) / (todos os campos) https://scholar.google.com/</p>	<p>"patient adherence" and (antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "community pharmacy" and pharmacist and trial / "adesão do doente" e (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e "farmácia comunitária" e farmacêutico e ensaio</p> <p>"patient adherence" and (antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "hospital pharmacy" and pharmacist and trial / "adesão do doente" e (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e "farmácia hospitalar" e farmacêutico e ensaio</p> <p>"patient compliance" and (antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "community pharmacy" and pharmacist and trial / "aceitação do doente" e (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e "farmácia comunitária" e farmacêutico e ensaio</p> <p>"patient compliance" and (antibiotic or antimicrobial or anti-bacterial or antibacterial) and "hospital pharmacy" and pharmacist and trial / "adesão do doente" e (antibiótico ou antimicrobiano ou anti-bacteriano ou antibacteriano) e "farmácia hospitalar" e farmacêutico e ensaio</p>

* Automatic activated options in PubMed: randomized controlled trial and clinical trial; ** A more specific research (with more keywords) will be carried out in Google Scholar, as a consequence of the elevated displayed number of results with the keywords "antibiotic and adherence and pharmacy" (more than 93000 results on 29-4-2023). / * Na PubMed serão ativadas as seguintes opções automáticas: ensaio clínico randomizado e ensaio clínico; ** Uma pesquisa mais específica (com mais palavras-chave) será realizada no Google Acadêmico, como consequência do elevado número de resultados obtidos com as palavras-chave "antibiótico e adesão e farmácia" (mais de 93000 resultados em 29-4-2023).

Data synthesis

A meta-analysis will be carried out (if applicable), although a quantitative synthesis is not expected to be possible. In order to conduct a meta-analysis, the selected studies need to be sufficiently homogeneous in terms of design and comparators (6). However, some measures of effect for the main and secondary outcomes will be collected, such as quantitative data/findings: descriptive statistics (e.g., proportions, percentages, etc. from control vs. intervention groups) as well as data from inferential statistic (if available). Study findings will be discussed and compared through a narrative synthesis. The narrative synthesis will be based on all collected variables (see data items in point 12 of PRISMA-P) ([Annex A](#)). A summary of all selected studies will be prepared in a tabular format.

Quality assessment of the selected studies

Two tools will be applied to evaluate the quality of the selected studies, as follows: (i) The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) quality assessment tool for Quality Assessment of Controlled Intervention Studies (10) and the (ii) The LEGEND Appraisal Form for randomized controlled trials (RCT) and controlled clinical trial (CCT) (11). Both tools support the identification of eventual methodological limitations, which is in line with the requisites of item 17 of PRISMA-P ([Annex A](#)).

Risk of bias, meta-bias(es) and confidence in cumulative evidence

The adopted methodologies for assessing eventual bias, meta-bias(es) and confidence in cumulative evidence can be respectively consulted in items 14, 16 and 17 of PRISMA-P ([Annex A](#)). Particularly, the risk of bias will respectively be evaluated with the ROBINS-I tool (12) for non-randomized trials and Rob2 for randomized trials (13).

It is important to note that GRADE-CERQual (for qualitative studies) (14) was adopted for evaluating the confidence in cumulative evidence rather than GRADE (for quantitative studies), because diverse limitations in the application of GRADE (15,16) were previously anticipated.

Síntese de dados

Uma meta-análise será realizada (se aplicável), ainda que a concretização de uma síntese quantitativa não seja expectável. Para realizar uma meta-análise, os estudos selecionados precisam ser suficientemente homogêneos em termos de delineamento e comparadores (6). Ainda que, algumas medidas de efeito para os outcomes/desfechos primários e secundários serão recolhidas: estatísticas descritivas (por exemplo, proporções, percentagens, etc. dos grupos de controlo versus intervenção), bem como dados de estatística inferencial (se disponíveis). Os resultados serão discutidos e comparados por meio de uma síntese narrativa. A síntese narrativa será baseada em todas as variáveis recolhidas (ver itens de dados no ponto 12 do PRISMA-P) ([Anexo A](#)). Um sumário em formato tabular de todos os estudos selecionados será elaborado.

Avaliação da qualidade dos estudos selecionados

Duas ferramentas serão aplicadas para avaliar a qualidade dos estudos selecionados: (i) Ferramenta de avaliação de qualidade do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) para Avaliação da Qualidade de Estudos de Intervenção Controlada (10) e (ii) O Formulário de Avaliação LEGEND para ensaios clínicos randomizados (RCT) e ensaios clínicos controlados (CCT) (11). Ambas as ferramentas suportam a identificação de eventuais limitações metodológicas, o que está em linha com o item 17 do PRISMA-P ([Anexo A](#)).

Risco de viés, meta-viés e confiança em evidências cumulativas

As metodologias adotadas para avaliar eventuais vieses, meta-vieses ou para avaliar a confiança em evidências cumulativas podem ser consultadas respetivamente nos itens 14, 16 e 17 do PRISMA-P ([Anexo A](#)). Particularmente, o risco de viés será respetivamente avaliado com as ferramentas ROBINS-I (12) for para ensaios não controlados e Rob2 para ensaios randomizados (13).

Ressalva-se que o GRADE-CERQual (para estudos qualitativos) (14) foi adotado na avaliação da confiança em evidências cumulativas em vez do GRADE (para estudos quantitativos), porque diversas limitações na aplicação do GRADE (15,16) foram previamente antecipados.

Results and Discussion

The results of the present systematic review are expected to be published until the end of 2023 or first trimester of 2024. Findings will be discussed and compared through a narrative synthesis, although some descriptive statistics can be applied to quantify some variables (e.g., proportion of female/male participants; % of participants per education degree, average, and standard deviation of the number of participants, etc.). Additionally, a high risk of bias of the selected studies is anticipated, since the selected controlled trials were designed to evaluate pharmacist communication-based interventions (i.e., studies from social sciences, necessarily associated with a certain degree of methodological heterogeneity and subjectivity).

Overall, an impact (positive or negative) of pharmacist communication-based interventions on patient adherence to antibiotics in community or hospital pharmacies is expected in this systematic review, because the findings of previous similar/related studies are not consensual (with some studies detecting negative (4,17) or positive (18) results)).

Only one systematic review related to the present topic has been identified, which was conducted by Lambert et al. (2022) (4). It should be noted that from the 17 selected studies in this systematic review, patient adherence to antibiotics was reported in only 12 out of these 17 studies as a secondary outcome, with only 9 studies complying with the inclusion criteria of the present systematic review. These 9 studies will be included in the present work (if not identified by the proposed search methodology). The findings from this systematic review were somewhat unexpected, i.e., the “adherence to antibiotics did not significantly increase after pharmacist-led interventions” (4), although this conclusion was based on a restricted number of studies. For instance, differences in patient adherence to antibiotics were also not found between the intervention and control groups in the trial of Göktay (2013) (17), in opposition to the findings of Gotsch (1982), with increased adherence in the intervention group (18). Both controlled trials were based on a pharmacist communication-based intervention (17,18).

Resultados e Discussão

Espera-se que os resultados da presente revisão sistemática sejam publicados até o final de 2023 ou no primeiro trimestre de 2024. Os resultados serão discutidos e comparados por meio de uma síntese narrativa, embora algumas estatísticas descritivas possam ser aplicadas para quantificar algumas variáveis (por exemplo, proporção de participantes do sexo feminino/masculino; % de participantes por nível de ensino, média e desvio padrão do número de participantes, etc.). Adicionalmente, antecipa-se um risco de viés elevado nos estudos selecionados, uma vez que os ensaios controlados selecionados foram desenhados para avaliar intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação (ou seja, estudos de ciências sociais, necessariamente associados a um certo grau de heterogeneidade e subjetividade metodológica).

Globalmente, espera-se detetar um impacto (positivo ou negativo) das intervenções farmacêuticas baseadas na comunicação na adesão dos doentes aos antibióticos em farmácias comunitárias ou hospitalares com a presente revisão sistemática, porque os resultados de estudos anteriores similares/relacionados não são consensuais (com alguns estudos a detetarem resultados negativos (4,17) ou positivos (18)).

Apenas uma revisão sistemática relacionada com o presente tópico foi identificada, a qual foi efetuada Lambert et al. (2022) (4). De enfatizar que dos 17 estudos selecionados nesta revisão sistemática, a adesão do doente a antibiótico foi apenas reportada como desfecho secundário em 12 desses 17 estudos, com apenas 9 estudos cumprindo os critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Esses 9 estudos serão incluídos no presente trabalho (caso não sejam identificados pela metodologia de pesquisa proposta). Os resultados desta revisão sistemática em certa medida foram considerados inesperados, i.e., a “adesão aos antibióticos não aumentou significativamente após as intervenções lideradas pelo farmacêutico” (4), embora esta conclusão tenha sido baseada num número restrito de estudos. Por exemplo, diferenças de adesão do doente aos antibióticos também não foram identificadas entre os grupos de intervenção e controle no estudo de Göktay (2013) (17), em oposição aos resultados de Gotsch (1982), com uma maior adesão aos antibióticos no grupo de intervenção (18). Uma intervenção farmacêutica baseada na educação foi utilizada em ambos os estudos controlados (17,18).

Study Limitations

Data collection and analysis will be carried by just one author, which could lead to eventual selection and/or analysis biases. However, all results will be double-checked. For instance, two tools will be applied to assess the quality of the selected articles (10,11). The number of selected databases and keywords may have been limited, although the use of Google Scholar and the selection of studies without time limitations will predictably enhance the capture of more results.

Conclusion

In this work, a preliminary protocol of a systematic review on the impact of controlled pharmacist communication-based interventions on patient adherence to antibiotics is presented.

Author contributions statement

This protocol was entirely conceived, designed and written by CP. In addition, this protocol has been peer-reviewed by experts in the field and has been updated according to their suggestions and corrections.

Funding

None.

Acknowledgements

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

Conflict of Interests

The author declares that there are no financial and/or personal relationships that could represent a potential conflict of interest

Limitações do estudo

A recolha e análise dos dados será realizada por apenas um autor, o que pode levar a eventuais vieses de seleção e/ou análise, ainda que esteja previsto fazer uma dupla conferência de todos os resultados. Por exemplo, aplicação de duas ferramentas na avaliação da qualidade dos artigos selecionados (10,11). O número de bases de dados e palavras-chave selecionados pode ser limitado. No entanto, a utilização do Google Académico e a seleção de estudos sem limitações temporais previsivelmente permite potenciar a captação de mais resultados.

Conclusão

Neste trabalho é apresentado preliminarmente um protocolo de uma revisão sistemática sobre o impacto das intervenções farmacêuticas baseadas em comunicação na adesão do doente aos antibióticos, em estudos controlados.

Declaração sobre as contribuições do autor

Este protocolo foi totalmente concebido, desenhado e escrito por CP. Adicionalmente, o presente protocolo foi revisto por pares, por especialistas desta área, tendo sido atualizado em conformidade com as sugestões e correções dos mesmos.

Financiamento

Nenhum.

Agradecimentos

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

Conflito de Interesses

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

References / Referências

1. World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE). (2021). Antimicrobial resistance and the United Nations Sustainable Development Cooperation Framework: guidance for United Nations country teams. ISBN (WHO) 978-92-4-003602-4 (electronic version).
2. Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and global health*, 109(7), 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>
3. European Commission. (2017). EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health (2017/C 212/01). Available at: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=ET](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=ET) (accessed on 4-5-2023).
4. Lambert, M., Smit, C. C. H., De Vos, S., Benko, R., Llor, C., Paget, W. J., Briant, K., Pont, L., Van Dijk, L., & Taxis, K. (2022). A systematic literature review and meta-analysis of community pharmacist-led interventions to optimise the use of antibiotics. *British journal of clinical pharmacology*, 88(6), 2617–2641. <https://doi.org/10.1111/bcp.15254>
5. Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & PRISMA-P Group (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
6. Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & PRISMA-P Group (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
7. Aromataris, E., & Munn, Z. (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
8. PRISMA. (2023). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist and flow diagram. Available at: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx> (acedido em 13-5-2023).
9. Pires, C. (2023). Impact of controlled pharmaceutical communication-based interventions on patient adherence to antibiotics: a systematic review, May 2023. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/D7FEU>
10. NHLBI. (2021). The National Heart, Lung, and Blood institute (NHLBI) quality assessment tool for Quality Assessment of Controlled Intervention Studies. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> (accessed on 13-5-2023).
11. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence Evaluation Tools & Resources (LEGEND). Available at: <https://www.cincinnatichildrens.org/research/divisions/janderson-center/evidence-based-care/legend> (acedido em 13-5-2023).
12. Sterne, J.A.C., Hernán, M.A., McAleenan, A., Reeves, B.C., & Higgins, J.P.T. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., & Welch, V.A. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available at: www.training.cochrane.org/handbook.
13. Higgins, J.P.T., Savović, J., Page, M.J., Elbers, R.G., & Sterne, J.A.C. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., & Welch, V.A. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available at: www.training.cochrane.org/handbook.
14. Lewin, S., Booth, A., Glenton, C., Munthe-Kaas, H., Rashidian, A., Wainwright, M., Bohren, M. A., Tunçalp, Ö., Colvin, C. J., Garside, R., Carlsen, B., Langlois, E. V., & Noyes, J. (2018). Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implementation science : IS*, 13(Suppl 1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0688-3>
15. Berkman, N.D., Lohr, K.N., Ansari, M., et al. Grading the Strength of a Body of Evidence When Assessing Health Care Interventions for the Effective Health Care Program of the Agency for Healthcare Research and Quality: An Update. 2013 Nov 18. In: *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174881/>
16. Granholm, A., Alhazzani, W., & Møller, M. H. (2019). Use of the GRADE approach in systematic reviews and guidelines. *British journal of anaesthesia*, 123(5), 554–559. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.015>.
17. Göktay, N.B., Telefoncu, S., Kadioğlu, S.B., et al. (2013). The role of patient education in adherence to antibiotic therapy in primary care. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17, 113-119.
18. Gotsch, A.R.A., & Liguori, S. (1982). Knowledge, attitude, and compliance dimensions of antibiotic therapy with PPIs: a community pharmacy-based study. *Medical care*, 20(6), 581–595. <https://doi.org/10.1097/00005650-198206000-00004>

Annex A

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist (5,6):
recommended items to address in a systematic review protocol

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	The reference to a protocol of a systematic review is clearly identified in the Title and Materials and Methods.
Update	1b	This protocol is not an update of a previous systematic review.
Registration	2	Yes: https://osf.io/d7feu
Authors:		
Contact	3a	Carla Pires (CP), CBIOS - Center for Biosciences & Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisbon, Portugal, p5558@ulusofona.pt
Contributions	3b	CP developed, wrote and revised the present paper/protocol. Subsequently, this protocol was peer-reviewed by two experts. All corrections and suggestions proposed by the two reviewers were accepted and implemented.
Amendments	4	The JBI (5), ROBINS-I (12), Rob2 [(13), and GRADE-CERQual (14) tools will be complementarily applied. Exclusive selection of trials involving community or hospital pharmacists providing communication-based intervention to improve patient's antibiotic adherence, i.e., interventions of technicians or researchers to improve patient's antibiotic adherence under the direct supervision of a community or hospital pharmacist will not be selected, with the aim of improving the methodological homogeneity between trials. The initial proposed strings of keywords/MeSH terms (https://osf.io/d7feu) were updated to improve the precision of searches. The first search will be run in August 2023 (instead of April 2023).
Support:		
Sources	5a	No financial sources or other support.
Sponsor	5b	No sponsor.
Role of sponsor or funder	5c	Not applicable.
INTRODUCTION		
Rationale	6	The rationale for the review was described in the context of what is already known (see Introduction).
Objectives	7	Objectives and review questions are available at the end of Introduction.
METHODS		
Eligibility criteria	8	Eligibility criteria and PICO are defined in the section of Material and Methods (see Inclusion and exclusion criteria).
Information sources	9	The databases as well as the planned dates for searches are presented in material and Methods (see the subsections Databases, Dates of searches and covered timeframe).
Search strategy	10	The search strategy per database is presented in Table 2 (see Materials and Methods).
Study records:		
Data management	11a	The mechanisms that will be used to manage records and data throughout the review are presented in Materials and Methods (see Data management).
Selection process	11b	The selection process will be carried out by the author of the systematic review. The selection process is described in Materials and Methods (see Data collection and selection process).
Data collection process	11c	The data collection process will be carried out the author of the systematic review. The data collection process is described in Materials and Methods (see Data collection and selection process).

continued next page

Annex A, continued

Section and topic	Item No	Checklist item
Data items	12	Extracted variables (when available/reported): title, author(s), year, country, study objective, study design, detailed/exhaustive description of the pharmaceutical communication-based intervention, measurement method, administered antibiotic (dosage and duration of treatment), setting (community or hospital pharmacy), number of patients (control vs. intervention group), patients demographics (at least age, sex, and education, if described), primary and secondary outcome(s) (data/findings from descriptive or inferential statistic will also be collected, if reported) and main conclusion.
Outcomes and prioritization	13	Primary outcome: Impact on antibiotic adherence (control vs. intervention group). Secondary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> · Patient satisfaction with antibiotic adherence; · Patient perception about antibiotic adherence; · Patient knowledge about antibiotic adherence; · Patient comprehension about antibiotic adherence.
Risk of bias in individual studies	14	The risk of bias will be checked with the tool ROBINS-I tool (12) for non-randomized trials and Rob2 for randomized trials (13). Considering that the selected controlled trials will be from the social sciences domain (i.e., communication-based interventions), a higher risk of bias and, eventually, a higher number of non-randomized trials are expected.
Data synthesis	15a	The measures of effect for the main and secondary outcomes will be collected based on quantitative data/findings: descriptive statistics (e.g., proportions, percentages, etc. from control vs. intervention groups) as well as data from inferential statistic (if available).
	15b	A meta-analysis will be carried out (if applicable), although a quantitative synthesis is not expected to be possible.
	15c	A meta-analysis will be carried out (if applicable). For instance, subgroup analyses can be used to evaluate the robustness of meta-analyses (6).
	15d	All findings will be discussed and compared through a narrative synthesis (for more details see data synthesis in Material and methods).
Meta-bias(es)	16	The following issues will be evaluated: registration (or not) of each trial: ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/how-register) and Home/International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (https://trialsearch.who.int/Default.aspx), previous publication (or not) of a protocol, and auto-reported bias (or not) in each trial.
Confidence in cumulative evidence	17	The GRADE-CERQual ('Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research') will be applied. This "approach provides guidance for assessing how much confidence to place in findings from systematic reviews of qualitative research or qualitative evidence syntheses" (14).

Anexo A

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist (5,6):
itens recomendados para abordar num protocolo de revisão sistemática

Secções e tópicos	Item No	Item da checklist
INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS		
Título:		
Identificação	1a	A referência a um protocolo de revisão sistemática está claramente identificada no Título e materiais e métodos.
Atualizações	1b	Este protocolo não é uma atualização de uma revisão sistemática anterior.
Registro	2	Sim: https://osf.io/d7feu
Autores:		
Contacto	3a	Carla Pires (CP), CBIOS - Center for Biosciences & Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal, p5558@ulusofona.pt
Contribuições	3b	CP desenvolveu, redigiu e fez a revisão do presente artigo/protocolo. Posteriormente, o presente protocolo foi revisto por pares por dois especialistas. Todas as correções e sugestões propostas pelos dois revisores foram aceites e implementadas.
Emendas	4	As ferramentas JBI (5), ROBINS-I (12), Rob2 (13) e GRADE-CERQual (14) serão complementarmente aplicadas. Seleção exclusiva de ensaios envolvendo farmacêuticos comunitários ou hospitalares, cujas intervenções se baseiam na comunicação para melhorar a adesão dos doentes aos antibióticos, i.e., intervenções de técnicos ou investigadores sob a supervisão direta do farmacêutico comunitário/hospitalar não serão selecionados, com o objetivo de melhorar a homogeneidade metodológica entre os ensaios. As palavras-chave/termos MeSH inicialmente propostos (https://osf.io/d7feu) foram atualizados, para melhorar a precisão da pesquisa. A primeira pesquisa será realizada em agosto de 2023 (em vez de abril de 2023).
Suporte:		
Fontes	5a	Sem fontes de financiamento ou outros apoios.
Patrocinadores	5b	Nenhum patrocinador.
Papel do patrocinador ou financiador	5c	Não aplicável.
INTRODUÇÃO		
Racional	6	O racional para a concretização da revisão foi descrito no contexto do que já é conhecido (ver Introdução).
Objetivos	7	Os objetivos e as perguntas de investigação estão disponíveis no final da Introdução.
MÉTODOS		
Critérios de eleição	8	Os critérios de elegibilidade e os itens PICO estão definidos na secção dos Materiais e Métodos (ver Critérios de inclusão e exclusão).
Fontes de informação	9	As bases de dados, bem como as datas de pesquisa previstas estão apresentadas nos Materiais e Métodos (ver as subsecções sobre as Bases de dados, Datas de pesquisas e período abrangido).
Estratégia de pesquisa	10	A estratégia de pesquisa por base de dados é apresentada na Tabela 2 (ver Materiais e Métodos).
Registros de estudo:		
Gestão de dados	11a	Os mecanismos utilizados na gestão dos registos e dos dados ao longo da revisão estão apresentados nos Materiais e Métodos (ver Gestão de dados).
Processo de seleção	11b	O processo de seleção será efetuado pela autora da revisão sistemática. O processo de seleção é descrito nos Materiais e Métodos (ver Recolha de dados e processo de seleção).
Processo de recolha de dados	11c	O processo de recolha de dados será realizado pela autora da revisão sistemática. O processo de recolha de dados está descrito nos Materiais e Métodos (ver Recolha de dados e processo de seleção).

continua na próxima página

Anexo A, continuação

Secções e tópicos	Item No	Item da checklist
Itens/dados	12	Variáveis extraídas (se disponíveis/reportadas): título, autor(es), ano, país, objetivo do estudo, desenho do estudo, descrição detalhada/exaustiva da intervenção baseada em comunicação farmacêutica, método de medição do desfecho, antibiótico administrado (dosagem e duração do tratamento), local (farmácia comunitária ou hospitalar), número de doentes (grupo de controle vs. intervenção), dados demográficos dos doentes (pelo menos idade, sexo e educação, se descritos), desfecho(s)/outcome(s) principal e secundários (dados de estatística descritiva ou inferencial também serão recolhidos, se reportados) e principais conclusões.
Desfechos/outcomes e priorização	13	Outcome/desfecho principal: Impacto na adesão aos antibióticos (controle vs. grupo de intervenção). Desfechos/outcomes secundários: <ul style="list-style-type: none"> • Satisfação do doente com a adesão aos antibióticos; • Perceção do doente sobre adesão aos antibióticos; • Conhecimento do doente sobre adesão aos antibióticos; • Compreensão do doente sobre a adesão aos antibióticos.
Risco de viés em estudos individuais	14	O risco de viés será verificado com a ferramenta ROBINS-I (13) para ensaios não randomizados e Rob2 para ensaios randomizados (13). Considerando que os ensaios controlados selecionados serão do domínio das ciências sociais (ou seja, intervenções baseadas na comunicação), são esperados/antecipados vieses e, eventualmente, um número superior de ensaios não randomizados.
Síntese de dados	15a	As medidas de efeito para os desfechos/outcomes primários e secundários serão recolhidas, com base em dados quantitativos: estatísticas descritivas (por exemplo, proporções, percentagens, etc. dos grupos de controlo versus intervenção), bem como dados de estatística inferencial (se disponíveis).
	15b	Uma meta-análise será realizada (se aplicável), embora não se espere que uma síntese quantitativa seja possível.
	15c	Uma meta-análise será realizada (se aplicável). Por exemplo, as análises de subgrupos podem ser usadas para avaliar a robustez das meta-análises (6).
	15d	Todos os resultados serão discutidos e comparados por meio de uma síntese narrativa (para mais detalhes ver a síntese de dados nos materiais e métodos).
Meta-viés	16	Serão avaliadas os seguintes aspetos: registo (ou não) de cada ensaio: ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/how-register) e Home/International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (https://trialsearch.who.int/Default.aspx), publicação prévia (ou não) do protocolo e viés auto-reportado (ou não) em cada ensaio.
Confiança nas evidências cumulativas	17	A ferramenta GRADE-CERQual ('Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research') será aplicada. Esta "abordagem fornece orientação para avaliar a confiança, que se deve colocar nos resultados de revisões sistemáticas de pesquisas qualitativas ou sínteses de evidências qualitativas" (14).