



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

Luciana de Oliveira Ramadas Rodrigues

Ertapenem subcutâneo versus intravenoso para o tratamento de infecções urinárias em pacientes em cuidados paliativos oncológicos: um ensaio clínico randomizado, aberto, de não inferioridade

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ianick Souto Martins

RIO DE JANEIRO
2022



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

Luciana de Oliveira Ramadas Rodrigues

Ertapenem subcutâneo versus intravenoso para o tratamento de infecções urinárias em pacientes em cuidados paliativos oncológicos: um ensaio clínico randomizado, aberto, de não inferioridade

Tese de doutorado apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Oncologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ianick Souto Martins

RIO DE JANEIRO
2022

R696e Rodrigues, Luciana de Oliveira Ramadas

Ertapenem subcutâneo versus intravenoso para o tratamento de infecções urinárias em pacientes em cuidados paliativos oncológicos: um ensaio clínico randomizado, aberto, de não inferioridade / Luciana de Oliveira Ramadas Rodrigues. – Rio de Janeiro, 2021.
116 f. : il. Color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2022.

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Ianick Souto Martins



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

Luciana de Oliveira Ramadas Rodrigues

Ertapenem subcutâneo versus intravenoso para o tratamento de infecções urinárias em pacientes em cuidados paliativos oncológicos: um ensaio clínico randomizado, aberto, de não inferioridade

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ianick Souto Martins

Aprovada em: 14/03/2022.

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Luiz Claudio Thuler
Prof.^a Dr.^a Anke Bergmann
Prof. Dr. Guilherme Santoro Lopes
Prof. Dr. Ronir Raggio Luiz
Prof.^a Dr.^a Livia Costa de Oliveira
Prof.^a Dr.^a Cristiane da Cruz Lamas

RIO DE JANEIRO
2022



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

Ertapenem subcutâneo versus intravenoso para o tratamento de infecções urinárias em pacientes em cuidados paliativos oncológicos: um ensaio clínico randomizado, aberto, de não inferioridade

RESUMO

Luciana de Oliveira Ramadas Rodrigues

Introdução: os pacientes em cuidados paliativos oncológicos têm elevada suscetibilidade às infecções. É comum que cheguem a essa fase do seguimento sem as vias convencionais de hidratação e nutrição, necessitando de uma via alternativa para o suporte clínico. Poucos estudos avaliaram o uso da via subcutânea para a administração de antimicrobianos, sendo esses estudos majoritariamente observacionais e com objetivos farmacológicos. O objetivo foi comparar a cura microbiológica do ertapenem pela via intravenosa e pela via subcutânea para o tratamento das ITU (infecção do trato urinário). **Método:** ensaio clínico de não inferioridade, randomizado e aberto, realizado em pacientes em cuidados paliativos oncológicos internados no Hospital do Câncer IV do Instituto Nacional de Câncer, entre abril de 2017 e fevereiro de 2021. Pacientes adultos com ITU foram randomizados para receber ertapenem intravenoso ou subcutâneo. O limite de não inferioridade foi estabelecido em 10%. **Resultados:** o total de 29 pacientes foi recrutado e alocado nos dois subgrupos, sendo 13 no subgrupo controle ativo e 16 no subgrupo intervenção. Quatro perdas de seguimento foram registradas, com igual distribuição entre os subgrupos. As variáveis demográficas e clínicas foram similares entre os grupos de comparação. O sexo mais frequente foi o feminino (69%) e a mediana de idade foi 55 anos. Dentre os 29 pacientes, 17% apresentavam diabetes mellitus; 62% usavam corticosteroide no início do tratamento; 52% tiveram ITU nos últimos três meses; 48% tinham algum dispositivo invasivo no trato urinário ao início do tratamento; 45% apresentavam PaPScore A; e 90% tinham KPS menor ou igual a 40%. A maioria dos pacientes (76%) incluídos apresentaram infecção baixa e 72% infecção complicada. *Escherichia coli* foi a bactéria mais frequentemente detectada em ambos os subgrupos. As análises uni e multivariada não demonstraram fatores determinantes para a cura microbiológica. A cura microbiológica foi 85% e 100% no subgrupo controle ativo e 81% e 93% no subgrupo intervenção, com diferença de risco de -3,4% (-30,8-24,0) e -7,1% (-20,6-6,3) nas avaliações intenção de tratamento e protocolar, respectivamente. Os eventos adversos foram mais comuns no subgrupo intervenção. Entretanto, não foram observados efeitos adversos locais graves relacionados à infusão do antibiótico em ambos os subgrupos, sendo a ardência a queixa mais comum. **Conclusão:** apesar da taxa de recrutamento abaixo do inicialmente calculado, foi observada uma elevada taxa de cura microbiológica entre os pacientes que usaram o ertapenem pela via subcutânea, sugerindo eficácia dessa via para o tratamento das ITU em pacientes em cuidados paliativos oncológicos. A tolerabilidade local apresentada também confirma a possibilidade dessa via alternativa para o uso de ertapenem.



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Pós-graduação

Subcutaneous versus intravenous ertapenem for the treatment of urinary infections in palliative care cancer patients: an open, randomized, non-inferiority clinical trial

ABSTRACT

Luciana de Oliveira Ramadas Rodrigues

Introduction: patients in oncology palliative care are highly susceptible to infections. It is common for them to reach this follow-up stage without conventional routes of hydration and nutrition, requiring an alternative route for clinical support. Few studies have evaluated the use of subcutaneous route for the administration of antimicrobials, and these studies are mostly observational and with pharmacological objectives. The objective was to compare the microbiological cure of ertapenem intravenously and subcutaneously for the treatment of UTI. **Method:** a non-inferiority, randomized, open-label clinical trial carried out in oncology palliative care patients admitted to Hospital do Câncer IV, Brazilian National Cancer Institute, between April 2017 and February 2021. Adult patients with urinary tract infection (UTI) were randomized to receive either intravenous or subcutaneous ertapenem. The non-inferiority limit was set at 10%. **Results:** A total of 29 patients were recruited and allocated into two subgroups, 13 in the active control subgroup and 16 in the intervention subgroup. Four losses of follow-up were recorded, with equal distribution between subgroups. Demographic and clinical variables were similar between comparison groups. The most frequent sex was female (69%), and the median age was 55 years. Among the 29 patients, 17% had diabetes mellitus; 62% used some corticosteroid at the beginning of treatment, 52% had UTI in the last three months; 48% had some invasive device in the urinary tract at the beginning of treatment; 45% had PaPScore A; and 90% had KPS less than or equal to 40%. Most of the patients (76%) included had low UTI; and 72% had complicated UTI. *Escherichia coli* was the most frequently detected bacteria in both subgroups. Uni and multivariate analyzes did not demonstrate determining factors for microbiological cure. Microbiological cure was 85% and 100% in the active control subgroup and 81% and 93% in the intervention subgroup, with a risk difference of -3.4% (-30.8-24.0) and -7.1% (-20.6-6.3) in the intention-to-treat and per-protocol analysis, respectively. Adverse events were more common in the intervention subgroup. However, no serious local adverse effects related to antibiotic infusion were observed in either subgroup, with ardency being the most common symptom. **Conclusion:** despite the recruitment rate below that initially calculated, a high microbiological cure rate was observed among patients who used ertapenem by the subcutaneous route, suggesting the effectiveness of this route for the treatment of UTI in oncology palliative care patients. The local tolerability also confirms the possibility of this alternative route for the use of ertapenem.

A Isabela e Gustavo, pelo apoio e
inspiração para o meu crescimento

AGRADECIMENTOS

A Deus e a toda espiritualidade pela inspiração em todas as horas cruciais da minha vida.

Ao Gustavo e à Isabela, minha família amada, por todo carinho e compreensão da importância desse trabalho para mim, entendendo as inúmeras ausências.

À minha mãe Maria Zelia e ao meu pai Hamilca pela constante incentivo aos meus estudos por toda minha vida. Essa jornada não seria possível sem os seus esforços. À minha irmã Juliana, agradeço a amizade de sempre e ajuda em mais uma etapa da minha vida, tanto no apoio emocional quanto nos acréscimos essenciais a esse trabalho.

À minha orientadora Dra. Ianick Souto Martins, pelo apoio incondicional aos meus planos, sempre adaptando-os à realidade com paciência e generosidade. Obrigada pela confiança, pelo exemplo e principalmente pela amizade.

À banca de qualificação, Dr. Luiz Claudio Thuler, Dra. Anke Bergmann, Dr. Ronir Raggio, Dr. Guilherme Santoro Lopes e Dra. Livia Costa de Oliveira por terem aceitado participar e pelas imprescindíveis sugestões que tanto engrandeceram esse estudo, compartilhadas de forma sempre generosa.

A toda divisão médica do HC4 pela parceria e paciência com os meus pedidos de indicação de pacientes. Agradeço em especial às amigas Dra. Simone Garruth e Dra. Renata de Lamare pelo estímulo a esse estudo e pelo exemplo diário de um atendimento digno aos pacientes em Cuidados Paliativos. À direção do HC4, atual e passada, Dra. Renata Freitas e Dra. Germana Hunes, pela permissão à realização desse trabalho.

A todos os técnicos de enfermagem e enfermeiros do HC4 sem os quais esse trabalho não seria possível. Um agradecimento especial às valiosas contribuições dadas pelas enfermeiras Eliza Maffioletti, Eliete Azevedo e Roberta Lima.

A todos os meus amigos pela constante torcida, pela compreensão nas minhas ausências, por perseverarem comigo nessa jornada e pelo fundamental apoio, principalmente nas dificuldades advindas da COVID19. Um agradecimento especial à Andrea Frossard pelos acréscimos na revisão da qualificação e pelas incansáveis palavras de estímulo.

Ao INCA, onde me orgulho de trabalhar, pela excelência como instituição, pela oportunidade de crescimento profissional, por abrigar esse projeto e pela estrutura para a realização dessa pesquisa. À pós-graduação em oncologia do INCA, agradeço pela organização e pela excelência das aulas e do corpo docente.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho, em especial aos pacientes e familiares que entenderam de forma altruísta a importância da sua participação nessa pesquisa. Espero que esse estudo contribua para a disseminação dos Cuidados Paliativos e desperte novas pesquisas nessa área do conhecimento, extremamente importante para a dignidade de pacientes com doenças ameaçadoras da vida.

“A verdade pode ser enigmática.

Pode ser difícil lidar com isso.

Pode ser contraintuitiva.

Ela pode contradizer preconceitos profundamente enraizados.

Pode não estar de acordo com o que desejamos
desesperadamente que seja verdade.

Mas nossas preferências não determinam o que é verdade.”

Carl Sagan

INDICE

1	Introdução e justificativa	18
2	Revisão da literatura	20
2.1	Cuidados Paliativos	20
2.2	Terapia subcutânea	22
2.3	Antibióticos pela via subcutânea	26
2.4	Infecções do trato urinário	29
2.5	Ertapenem	31
2.6	Ensaio clínico de não inferioridade	33
3	Objetivos	37
3.1	Principal	37
3.2	Secundários	37
4	Metodologia	38
4.1	Delineamento do estudo	38
4.2	Local do estudo	38
4.3	População do estudo	39
4.3.1	Critérios de Inclusão	39
4.3.2	Critérios de Exclusão	40
4.3.3	Tamanho amostral	40
4.4	Procedimentos do estudo	41
4.4.1	Recrutamento de pacientes	41
4.4.2	Variáveis coletadas	42
4.4.3	Análise microbiológica	45
4.4.4	Randomização e intervenção	46
4.4.5	Seguimento	47
4.4.6	Manejo dos dados	48
4.4.7	Análise estatística	48
4.4.8	Análise qualitativa	49

4.5	Aspectos éticos	50
5	Resultados	52
5.1	Alocação dos pacientes nos subgrupos do estudo	52
5.2	Caracterização dos pacientes	53
5.2.1	Características epidemiológicas	53
5.2.2	Classificação topográfica da neoplasia.....	53
5.2.3	Dispositivos invasivos relacionados ao trato urinário.....	54
5.2.4	Escala de funcionalidade	55
5.2.5	Escala de prognóstico	56
5.2.6	Condições clínicas adjuvantes.....	56
5.2.7	Classificações das infecções urinárias	57
5.2.8	Duração da terapêutica	57
5.2.9	Sintomas relacionados à infecção urinária	57
5.2.10	Exames laboratoriais	58
5.3	Avaliação microbiológica.....	59
5.4	Avaliação dos desfechos.....	60
5.4.1	Análise dos fatores determinantes para a cura microbiológica.....	60
5.4.2	Análise do impacto da intervenção nos desfechos	63
5.5	Avaliação da tolerabilidade	65
5.6	Análise qualitativa	66
6	Discussão	68
7	Conclusões	76
8	Referências.....	77
9	Anexos.....	90
	Anexo A: Questionário de pesquisa	90
	Anexo B: Questionário para a avaliação qualitativa	94
	Anexo C: Revisão sistemática a publicar	98
	Anexo D: Artigo original a publicar	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1. Comparação das características epidemiológicas entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	53
Tabela 5.2. Classificação topográfica da neoplasia dos 29 pacientes alocados no estudo distribuídos pelos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV)	54
Tabela 5.3. Comparação do uso de dispositivos invasivos relacionados ao trato urinário entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo.....	55
Tabela 5.4. Escala de funcionalidade (KPS) dos 29 pacientes alocados no estudo distribuídos pelos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV).....	55
Tabela 5.5. Escala de prognóstico PaPScore dos 29 pacientes alocados no estudo distribuídos pelos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV).....	56
Tabela 5.6. Comparação da presença de condições clínicas adjuvantes entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	56
Tabela 5.7. Comparação da classificação da ITU entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	57
Tabela 5.8. Comparação do tempo de uso de ertapenem para o tratamento de ITU entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	57
Tabela 5.9. Comparação dos sintomas entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	58
Tabela 5.10. Comparação das medianas dos valores laboratoriais dos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	58
Tabela 5.11. Microrganismos presentes nas amostras de urina dos 29 pacientes alocados no estudo	59

Tabela 5.12. Comparação da frequência das bactérias presentes nas amostras de urina entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	59
Tabela 5.13. Comparação da frequência dos mecanismos de resistência presentes nas bactérias isoladas nas amostras de urina entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	60
Tabela 5.14. Análise univariada por intenção de tratamento entre as características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, laboratoriais e tratamento com o desfecho cura microbiológica das infecções do trato urinário dos 29 pacientes alocados no estudo	61
Tabela 5.15. Covariáveis incluídas para análise multivariada da associação com cura microbiológica das infecções do trato urinário dos 29 pacientes alocados no estudo, em modelo saturado.....	63
Tabela 5.16. Comparação dos desfechos entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos pacientes alocados no estudo	64
Tabela 5.17. Comparação da presença de eventos adversos entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	65
Tabela 5.18. Comparação dos eventos adversos relatados entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo	66
Tabela 5.19. Categorias da análise de conteúdo sobre as percepções dos 19 pacientes que responderam a entrevista qualitativa do estudo.....	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Esquema didático da pele com suas três camadas: epiderme, derme e hipoderme	23
Figura 2.2: Variação da concentração do medicamento na corrente sanguínea em função do tempo.....	24
Figura 2.3: Representação esquemática dos locais preferenciais para punção da via subcutânea.....	25
Figura 2.4: Comparação de parâmetros farmacodinâmicos entre a administração da via intravenosa e subcutânea.....	27
Figura 2.5: Modelo esquemático dos estudos de não inferioridade.	35
Figura 4.1: Fluxo das etapas dos pacientes na pesquisa.....	48
Figura 5.1: Fluxograma da alocação e seguimento dos pacientes no ensaio clínico	52
Figura 5.2: Representação gráfica da diferença de risco percentual com intervalo de confiança 95% dos desfechos avaliados nos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos pacientes alocados no estudo.	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AmpC	Beta lactamases cromossômicas induzíveis
ASC	Área sobre a curva
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CEMO	Centro de transplante de Medula Óssea
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CESPM	Conjunto de bactérias que inclui <i>Citrobacter spp</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Serratia spp</i> , <i>Providencia spp</i> , <i>Morganella spp</i> .
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CM	Cura microbiológica
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
Cmax	Concentração máxima
DM	Diabetes mellitus
DR%	Diferença de risco percentual
EAS	Elementos e sedimentos anormais
ESBL	Beta lactamase de espectro estendido
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
HCI	Hospital do Câncer Unidade I
HCII	Hospital do Câncer Unidade II
HCIII	Hospital do Câncer Unidade III
HCIV	Hospital do Câncer Unidade IV
IBGE	Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia
IC95%	Intervalo de confiança 95%

IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IIQ	Intervalo interquartil
ITU	Infecção do trato urinário
ITT	Intenção de tratamento
IV	Intravenoso
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NPC	Nefrostomia percutânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PaP Score	<i>Palliative Prognostic Score</i>
PCR	Proteína C-reativa
PK/PD	Farmacocinética/farmacodinâmica
PP	Análise protocolar
SC	Subcutâneo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Tmax	Tempo para a concentração máxima
TSA	Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos
SUS	Sistema Único de Saúde
UFC/ml	Unidades formadoras de colônias por mililitro
UPEC	<i>Escherichia coli</i> uropatogênica

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O câncer é um inquestionável problema de saúde pública mundial, sendo a primeira ou segunda causa de óbito antes de 70 anos em mais da metade dos países do mundo (BRAY *et al.*, 2018). Para o triênio 2020-2022, estima-se 625 mil novos casos de câncer no Brasil para cada ano (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019a). Apesar de todo avanço tecnológico no desenvolvimento da terapêutica para esta doença, um considerável número de pacientes será classificado como 'fora de possibilidades terapêuticas atuais' em algum momento do seguimento pelo avançar da doença (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2015).

Quebra de barreiras fisiológicas, baixa funcionalidade, desnutrição, imunossupressão, imobilidade e presença de dispositivos invasivos, como os cateteres urinários, são alguns dos inúmeros fatores que aumentam as chances de infecções em pacientes com câncer avançado (MACEDO *et al.*, 2018). Acresce-se que a prevalência de infecção em pacientes em cuidados paliativos oncológicos é extremamente variável na literatura internacional, devido aos diversos cenários retratados e pela diversidade do estágio funcional dos pacientes (ROSENBERG *et al.*, 2013).

Os pacientes em cuidados paliativos oncológicos, cuja doença de base já foi alvo de recorrentes tratamentos agressivos, como quimioterapia e radioterapia, frequentemente apresentam condições que impossibilitam a manutenção convencional de hidratação e nutrição, necessitando, portanto, de vias alternativas para suporte clínico (FONZO-CHRISTE *et al.*, 2005). Assim sendo, a via intravenosa (IV) pode estar impossibilitada devido às condições clínicas atuais do paciente (caquexia, desidratação) e às inúmeras terapêuticas prévias. Portanto, a terapia subcutânea (SC) pode ser usada como via alternativa para prover reposição de fluidos, eletrólitos e medicamentos, seja no ambiente hospitalar ou no atendimento domiciliar (HERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2021).

A resposta clínica do uso da via SC para o tratamento de infecções foi avaliada em poucos estudos. Além disso, a pouca divulgação dessa via restringe o seu uso. Algumas investigações prévias mostram que não há estudos com nível de evidência forte, incluindo-se estudos randomizados com desfechos clínicos, que avaliem a via SC como alternativa no uso de antimicrobianos (AZEVEDO, 2011; COLIN *et al.*, 2019).

Nesse contexto, um ensaio clínico de não inferioridade seria adequado e poderia trazer uma evidência mais robusta sobre a possibilidade dessa via alternativa para antibioticoterapia em infecções urinárias, com vantagens importantes, como maior conveniência de uso.

A lacuna do conhecimento sobre o uso de antibiótico em cuidados paliativos oncológicos é uma realidade mundial que necessita ser mitigada. O acesso venoso ou oral é preferencial para o tratamento de infecções; entretanto, na prática clínica dos cuidados paliativos muitos pacientes têm rede venosa frágil e, por isso, o acesso subcutâneo é preferencial. Desse modo, o objeto central desse estudo é avaliar se o ertapenem SC é não inferior ao ertapenem intravenoso para o tratamento de infecção do trato urinário (ITU) em pacientes em cuidados paliativos oncológicos.

Assim posto, o presente estudo foi conduzido para responder as seguintes perguntas: o tratamento das ITU com ertapenem por via SC apresenta resposta microbiológica não inferior ao tratamento pela via intravenosa em pacientes oncológicos? Quais são os efeitos adversos locais do ertapenem pela via SC? Eles são mais frequentes do que os observados pela via IV? As respostas às tais perguntas auxiliarão em uma temática necessária ao processo assistencial: a tomada de decisão clínica frente aos pacientes em cuidados paliativos oncológicos em vigência de ITU.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CUIDADOS PALIATIVOS

Segundo a OMS (2002, p. 84), Cuidado Paliativo é:

“uma abordagem que promove a qualidade de vida de pacientes e seus familiares, que enfrentam doenças que ameacem a continuidade da vida, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento. Requer identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual.”

São objetivos dos Cuidados Paliativos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002, p.84):

- Promover o alívio da dor e outros sintomas;
- Afirmar a vida e considerar a morte um processo normal da vida;
- Não acelerar nem adiar a morte;
- Integrar os aspectos psicológicos e espirituais no cuidado ao paciente;
- Oferecer um sistema de suporte que possibilite o paciente viver o mais ativamente possível, até o momento da sua morte;
- Oferecer um sistema de suporte que auxilie os familiares durante a doença do paciente e no enfrentamento do luto;
- Prover abordagem multiprofissional para focar as necessidades dos pacientes e seus familiares, incluindo acompanhamento no luto;
- Melhorar a qualidade de vida e influenciar positivamente o curso da doença.

Estudos posteriores a essa definição sugerem que a abordagem paliativa precoce melhora a qualidade de vida de pacientes com diagnóstico oncológico, sendo inclusive custo efetiva (TEMEL *et al.*, 2010; MAY *et al.*, 2015). Segundo recomendação da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) pacientes com câncer avançado, internados ou não, devem receber cuidados paliativos o mais precocemente possível, em concomitância com os tratamentos curativos, como quimioterapia e radioterapia, idealmente com a abordagem de equipe multiprofissional (FERRELL *et al.*, 2017).

O envelhecimento da população mundial, o aumento da incidência do câncer e de outras doenças não transmissíveis, além do recente surgimento de pandemias como a COVID-19 repercutem na crescente necessidade de cuidados paliativos (WORLD PALLIATIVE CARE ALLIANCE, 2020). O acesso aos cuidados paliativos de qualidade é extremamente incipiente em muitas partes do mundo, exceto América do Norte, alguns países europeus e Austrália. Por outro lado, três quartos dos adultos com necessidade de cuidados paliativos vivem em países de média ou baixa renda (WORLD PALLIATIVE CARE ALLIANCE, 2020). Os cuidados paliativos eram necessários para 45,3% de todas as mortes em 2017, cerca de 31 milhões de pessoas, porém estima-se que esse número dobre até 2060 (SLEEMAN *et al.*, 2019). Tal necessidade também se encontra em expansão no Brasil. Dados do Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE) e do Sistema Único de Saúde (SUS) sugerem um crescimento mínimo de 70% no quantitativo de pacientes usuários de cuidados paliativos entre 2000 e 2040 (SANTOS *et al.*, 2019), tornando abordagens de saúde pública fundamentais para fomentar a ampliação desses serviços e superar as barreiras existentes ao desenvolvimento dos cuidados paliativos.

A denominação *hospice* tem suas origens nos primeiros abrigos usados nos trajetos da Europa medieval por peregrinos que morriam nestas hospedarias, recebendo cuidado leigo. O relato mais antigo é do Hospício do Porto de Roma, século V, que recebia viajantes oriundos da Ásia, África e do leste europeu. Ao longo dos séculos, instituições de caridade atreladas a organizações religiosas e com características de hospitais surgiram na Europa, com alas para pacientes com diversas doenças terminais, inclusive câncer (CORTES, 1988 apud MACIEL, 2008). Assim, essa nova especialidade da área de saúde surge com muita proximidade à oncologia, e com o passar dos anos passa a permear outros inúmeros agravos à saúde (CLARK, 2007).

Sabe-se que, por muito tempo, o termo *hospice* foi usado para designar a prática dos cuidados paliativos. O movimento Hospice Moderno inicia-se na década de 60 do século XX, quando a pioneira Cicely Saunders iniciou a instrumentalização da abordagem aos pacientes sem perspectivas curativas, com diversos trabalhos sobre o conceito de dor total e cuidados ao final da vida. Ao contrário de outros tratamentos, os cuidados paliativos objetivavam a melhora da qualidade de vida, independentemente de uma maior sobrevida (CLARK, 2007).

Fica claro então, que apesar dos cuidados paliativos terem surgido associados à terminalidade, principalmente com as doenças oncológicas, os estudos mais recentes reforçam a importância da introdução precoce do controle de dor e outros sintomas e da abordagem multiprofissional para as doenças que têm o potencial de ameaçar a vida (CLARK, 2007; ZOCCOLI, 2019).

A assistência domiciliar tem um importante papel nesse cenário, garantindo uma possibilidade de cuidado mais próximo, individualizado e menos tecnicista do que o hospital (ZOCCOLI, 2019). Evidencia-se, então, que o cuidado paliativo requer um trabalho interdisciplinar que prime pela contemplação dos saberes, pelo compartilhamento de responsabilidades, de tarefas e pela negação da simples sobreposição entre as áreas envolvidas (FROSSARD, 2015).

2.2 TERAPIA SUBCUTÂNEA

A infusão de medicamentos pela via subcutânea é denominada terapia subcutânea. O termo hipodermóclise refere-se ao uso da via subcutânea (SC) para administração de soluções de reidratação parenteral (AZEVEDO; BARBOSA, 2012; CACCIALANZA; CONSTANS; COTOGNI, 2018; FORBAT et al., 2017).

Os relatos mais consistentes sobre o uso da via SC datam do início do século XX, relacionados principalmente ao tratamento de crianças durante as epidemias de cólera que assolaram a Europa e a Índia (SLESACK *et al.*, 2003). Entretanto, diversos relatos de reações adversas quase condenaram o uso dessa terapêutica (BARUA; BHOWMICK, 2005). Além disso, o aperfeiçoamento dos dispositivos usados na via IV deixou a via SC subutilizada por algumas décadas (SLESACK *et al.*, 2003). Desde a década de 80 do século passado, essa técnica vem se restabelecendo em importância, através de diversos estudos publicados, principalmente no contexto da geriatria e da medicina paliativa. Entretanto, seu uso ainda se restringe aos cenários especializados, sendo pouco difundido em escolas de formação médica e de enfermagem (PEREIRA, 2008).

Sabe-se que a pele é didaticamente dividida em três camadas: superior (epiderme), intermediária (derme) e profunda (hipoderme) (SODRE; AZULAY; AZULAY, 2013), conforme esquema da figura 2.1. Essa última, onde são infundidos

os fármacos na terapia SC, é composta majoritariamente por tecido conjuntivo bem vascularizado e tecido adiposo, tendo as funções de armazenamento de gordura, isolamento do meio exterior e amortecimento. Os vasos sanguíneos presentes na hipoderme terão a função de absorver os fármacos infundidos no tecido SC e levar essas drogas para a macrocirculação (LAMATTINA; GOLAN, 2010).

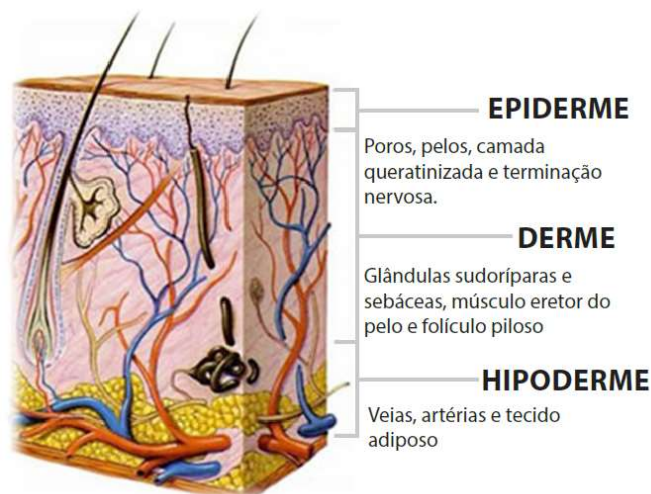


Figura 2.1 Esquema didático da pele com suas três camadas: epiderme, derme e hipoderme (BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2016)

A absorção dos fármacos no tecido SC depende de alguns fatores. Fármacos de menores tamanhos moleculares, hidrofílicos e com pH próximo à neutralidade têm a absorção facilitada. Além disso, menores volumes são melhores absorvidos pois não colabam os microvasos responsáveis pela absorção SC. Há ainda fatores individuais pontuais que podem facilitar ou dificultar a absorção para a macrocirculação, como vasoconstricção, hipoperfusão tissular e atrofia capilar (COLIN *et al.*, 2019). Diversos medicamentos são habitualmente utilizados para terapia subcutânea, como atropina, dexametasona, escopolamina, fenobarbital, fentanil, haloperidol, insulina, metoclopramida, midazolam, morfina, prometazina, octreotida, ondansetrona, ranitidina e tramadol (PEREIRA, 2008). Uma revisão sistemática de 2011 mostrou que a via subcutânea tem a melhor base de evidência para o uso de opioides como via alternativa à via oral, confirmando-se como exequível, efetiva e segura (RADBRUCH *et al.*, 2011).

Os medicamentos administrados por via SC têm comportamento farmacocinético semelhante àqueles administrados por via intramuscular (IM), entretanto, apresentam concentração máxima sérica menor e tempo de ação mais prolongado (LAMATTINA; GOLAN, 2010). A figura 2.2 apresenta o perfil

farmacocinético das principais vias de administração de fármacos, com suas diferenças e similaridades.

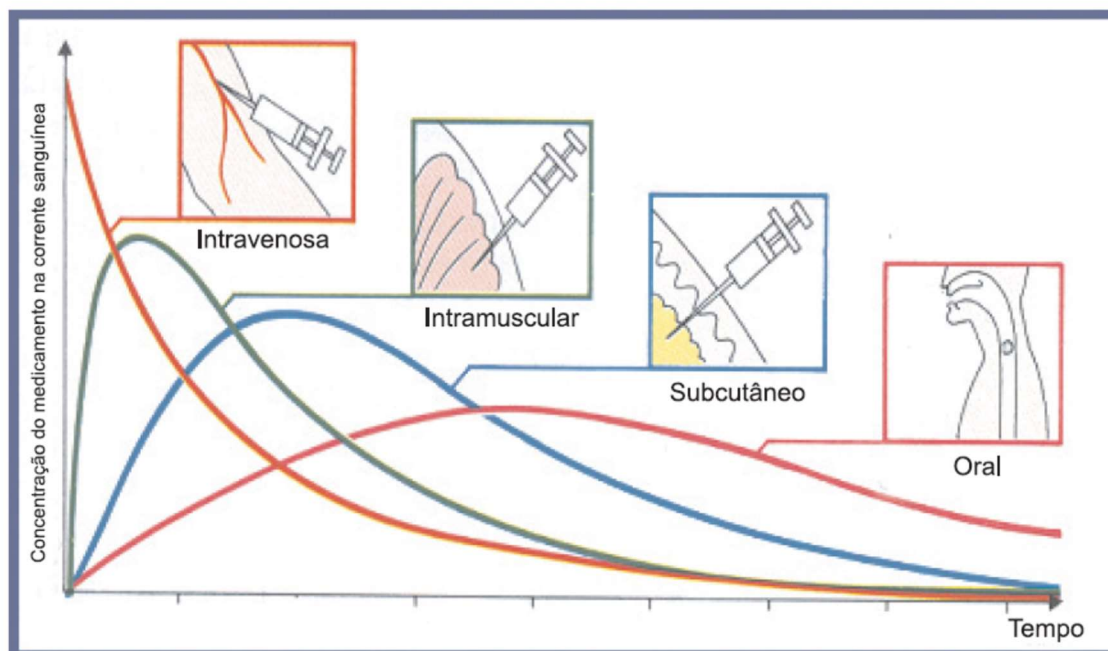


Figura 2.2: Variação da concentração do medicamento na corrente sanguínea em função do tempo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2009)

Alguns estudos sugerem que as medicações aplicadas pela via IM são muitas vezes aplicadas no tecido SC, principalmente em pacientes obesos (CHAN *et al.*, 2006; DAYANANDA *et al.*, 2014). Um estudo prospectivo com 50 pacientes que tinham indicação de medicação IM e tomografia computadorizada demonstrou que somente 32% dos pacientes recebem o fármaco no grupamento muscular; entre pacientes do sexo feminino esse número foi ainda menor: 8% (CHAN *et al.*, 2006). Os fatores preditores da injeção em subcutâneo foram a espessura da gordura subcutânea, sexo feminino e IMC (índice de massa corporal) elevado em homens. Dentre os pacientes com IMC > 30, nenhum recebeu medicação intramuscular.

A principal indicação da via SC é tornar factível uma alternativa de acesso para pacientes impossibilitados de ingestão oral e sem rede venosa periférica viável, como ocorre frequentemente em pacientes com câncer avançado (BARUA; BHOWMICK, 2005). Vale lembrar que a perda da elasticidade venosa, seja pelo uso prévio de agentes quimioterápicos ou por envelhecimento, é bastante comum no cenário de cuidados paliativos (JUSTINO *et al.*, 2013). Ademais, náuseas, vômitos e embotamento cognitivo comumente tornam proibitivo o uso do trato gastrointestinal (BRUNO, 2015). Outra indicação de uso da via SC é a desospitalização precoce do

paciente, uma vez que é uma via segura e sem graves complicações, podendo ser manejada por familiares ou cuidadores treinados para tal (AZEVEDO; BARBOSA, 2012).

Observa-se um aumento recente de desenvolvimento de drogas compatíveis com a via SC, além do desenvolvimento de dispositivos que facilitem esse uso, sendo o uso de imunobiológicos e a administração de insulina de maneira mais fisiológica possível os grandes responsáveis por esse acréscimo. Estudos recentes mostram economia significativa com a troca da via de administração de drogas, ao passar de IV para SC, uma vez que essa última não precisa ser administrada em ambiente hospitalar (JONES *et al.*, 2017). Outras vantagens para o uso da via SC são o desconforto local mínimo, o pequeno risco de complicações locais, como trombose e infecção, além da maior facilidade de inserção e manutenção, viabilizando o uso em assistência domiciliar, e conseqüentemente evitando internações hospitalares. A limitação da administração de grandes volumes constitui a principal desvantagem, não sendo indicada para desidratações graves ou choque. As principais contraindicações para essa via são os distúrbios da coagulação, hipotrofia do tecido SC e anasarca (BARUA; BHOWMICK, 2005; NORIEGA; YARLEQUÉ LEÓN, 2018).

A escolha dos locais para a instalação do dispositivo deve levar em consideração a direção da drenagem linfática. São descritas como preferenciais as seguintes regiões topográficas: região deltoidea, região anterior do tórax, região escapular, região abdominal e faces anterior e lateral da coxa (BRUNO, 2015), conforme visto na figura 2.3.

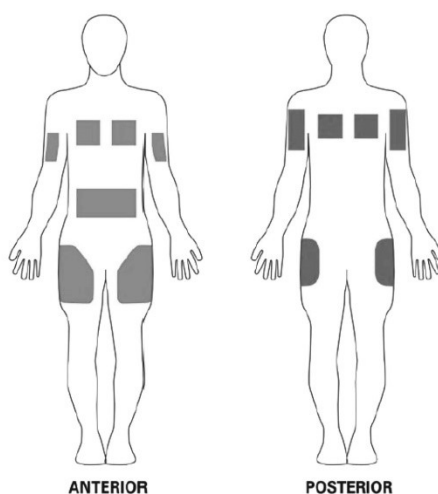
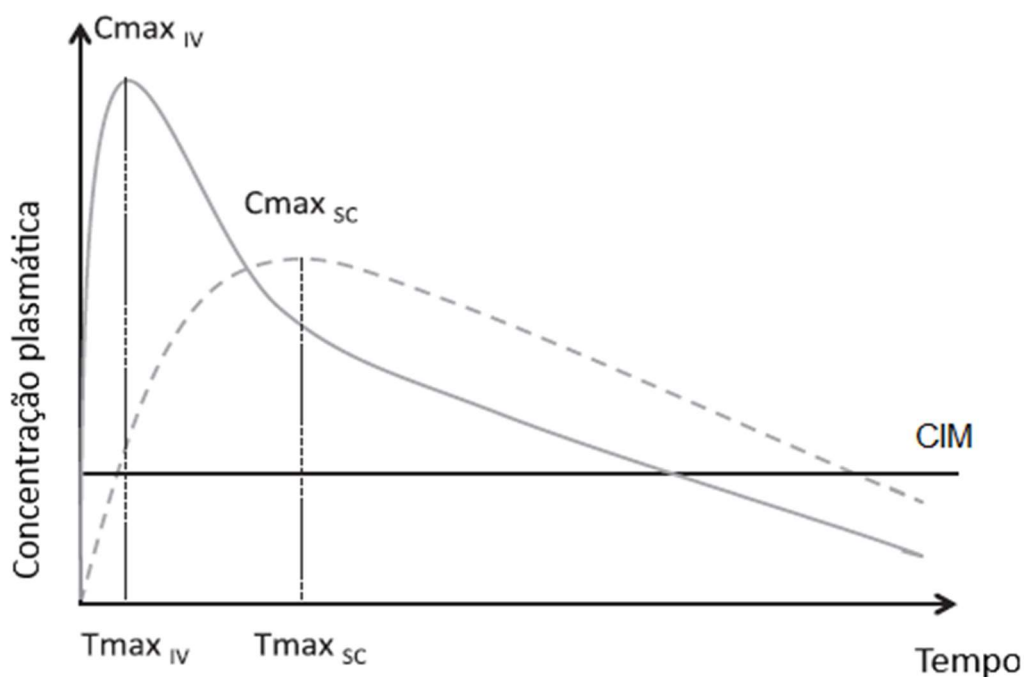


Figura 2.3: Representação esquemática dos locais preferenciais para punção da via subcutânea (BRUNO, 2015)

2.3 ANTIBIÓTICOS PELA VIA SUBCUTÂNEA

Há poucos relatos na literatura científica sobre esse tema, sendo ainda mais escassos os estudos com forte grau de evidência e recomendação, não havendo ensaios clínicos com avaliação de desfecho clínico sobre essa temática. Entretanto, estudos com objetivos farmacológicos sobre essa via de administração sugerem viabilidade do uso. Os antibióticos mais testados com essa finalidade são: ceftriaxone (BORNER *et al.*, 1985; HARB *et al.*, 2010), teicoplanina (BARBOT *et al.*, 2003; EL SAMAD *et al.*, 2016; PEETERS *et al.*, 2016; CAZAUBON *et al.*, 2017), ertapenem (FRASCA *et al.*, 2010; FERRY *et al.*, 2012; GOUTELLE *et al.*, 2018; ROUBAUD-BAUDRON *et al.*, 2019) e cefepime (WALKER *et al.*, 2005).

De uma forma geral, esses estudos citados no parágrafo anterior viram que a administração SC de antibióticos é associada à diminuição da concentração máxima (C_{max}) e a um maior tempo até atingir essa concentração (T_{max}), mas a área sobre a curva (ASC) e o tempo para o qual a concentração do antibiótico é maior do que a concentração inibitória mínima (CIM) são semelhantes no grupo SC em comparação ao grupo IV. Com essas observações, pode-se extrapolar que os antimicrobianos com atuação tempo-dependente, medicamentos que têm a sua potência microbiológica atrelada ao tempo que a concentração sérica se mantém maior que a CIM, seriam mais adequados para a via SC (HERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2021). A figura 2.4 compara a relação desses parâmetros farmacológicos.



IV: intravenoso; SC: subcutânea; Cmax: Concentração máxima; CIM: concentração inibitória mínima; Tmax: tempo para a concentração máxima

Figura 2.4: Comparação de parâmetros farmacodinâmicos entre a administração da via intravenosa e subcutânea (adaptação de HERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2021).

Uma dissertação de mestrado sobre o tema reforça a escassez de dados sobre o assunto. O referido trabalho apresenta uma revisão integrativa sobre o uso de antibióticos pela via SC, com 17 artigos selecionados sobre o tema, sendo que apenas quatro apresentaram nível de evidência forte na classificação de Melnyk e Fineout-Overholt (AZEVEDO, 2011). Nota-se que no conjunto dos artigos analisados, apenas um desses avaliou e confirmou a eficácia terapêutica por parâmetros clínicos. As demais publicações se restringiram a abordarem comparações farmacocinéticas e farmacodinâmicas ou eram relatos de casos. Os antimicrobianos utilizados foram ertapenem, ceftriaxone, cefepime, teicoplanina, ampicilina e diversos aminoglicosídeos. Observou-se baixa tolerabilidade apenas nessa última classe.

Em um estudo de revisão sobre farmacocinética, farmacodinâmica e tolerabilidade ao uso de antibióticos pela via subcutânea com 28 artigos, os autores concluíram que os estudos avaliados têm baixa evidência científica, sendo poucos desses randomizados, com um pequeno número de sujeitos de pesquisa, que eram na sua maioria voluntários sadios, e com a dosagem de administração de antibióticos menores que na prática clínica (COLIN *et al.*, 2019). Os antibióticos com maior número

de estudos foram: ceftriaxone (n:7), teicoplanina (n:5) e ertapenem (n:4). Segundo os autores, a maioria desses estudos havia sido realizada em centros europeus.

Em uma coorte retrospectiva sobre o uso de ceftriaxone em pacientes com mais de 75 anos, os autores concluíram que o uso dessa droga pela via SC é mais comum em pacientes com maior nível de dependência (GAUTHIER *et al.*, 2014). O estudo ocorreu em um único centro na França, sendo descritos 110 cursos de ceftriaxone IV e 38 pela via SC, sendo esta última preferida para pacientes mais idosos, acamados, demenciados e sem sepse grave. Não houve diferença estatística entre os subgrupos em cuidados paliativos, entre os sítios de infecção, nos patógenos identificados, na dose mediana do antimicrobiano, no tempo de tratamento, no percentual de cura e de óbito e no tempo de hospitalização. Não foi objetivo do estudo observar eventos adversos relacionados à infusão SC.

Um ensaio clínico *crossover* avaliou teicoplanina por via SC em 12 pacientes em unidade de terapia intensiva com infecção nosocomial por patógeno sensível a esse antibiótico (BARBOT *et al.*, 2003). Os pacientes receberam teicoplanina IV até o quarto dia; no quinto dia receberam a medicação por via subcutânea, sendo o restante da terapêutica IV. Os autores não observaram desfechos clínicos, apenas parâmetros farmacocinéticos. O tempo até a concentração máxima e as concentrações máximas foram menores na via SC, entretanto não houve diferença na ASC. Houve boa tolerabilidade, sem eventos adversos importantes. Os outros artigos sobre o uso da teicoplanina SC também objetivaram os parâmetros farmacocinéticos em detrimento das observações clínicas (EL SAMAD *et al.*, 2016; PEETERS *et al.*, 2016; CAZAUBON *et al.*, 2017).

Para a avaliação do cefepime subcutâneo, foi administrado por via SC 1g de cefepime em dez voluntários sadios com o objetivo de avaliar farmacocinética e tolerabilidade (WALKER *et al.*, 2005). A conclusão foi que cefepime SC em dose única tem perfil plasmático e farmacocinético semelhantes ao cefepime em dose única IM. Baixos *scores* de dor durante e após a infusão mostraram boa tolerabilidade, com mínimo desconforto.

Um inquérito nacional realizado na França em 2015 perguntou sobre a prescrição de antimicrobianos pela via subcutânea entre médicos infectologistas e geriatras desse país (FORESTIER *et al.*, 2015). Trezentos e oitenta e dois médicos, referentes a 160 diferentes instituições, participaram e 96% dos entrevistados já

tinham prescrito essa via de administração para antimicrobianos alguma vez, sendo ceftriaxone o mais citado. A principal indicação era a impossibilidade de outra via para uso do antibiótico.

2.4 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

As infecções do trato urinário (ITU) são extremamente comuns na prática médica, tendo um espectro clínico muito vasto, podendo variar de casos simples, como cistites, até choque circulatório por urosepse. Elas costumam ser responsáveis por cerca de oito milhões de consultas médicas por ano nos EUA (GRIGORYAN; TRAUTNER; GUPTA, 2014) com incidência anual entre mulheres de 12% (FOXMAN, 2010).

As ITU são definidas como a invasão microbiana de qualquer tecido do trato urinário, desde a uretra até o rim (KUMAR *et al.*, 2015). O diagnóstico clínico é usualmente baseado em sintomas sistêmicos ou localizados, associado ao resultado do exame de cultura da urina. As cistites são definidas como quadro de sintomas de desconforto urinário (disúria, polaciúria, urgência, noctúria, hesitação) sem manifestações sistêmicas. As ITU com apresentação de sintomas sistêmicos (febre, náuseas ou vômitos) com ou sem dor lombar, abdominal ou em flancos, são classificadas como pielonefrites. As prostatites geralmente se manifestam com disúria, polaciúria, dor na área prostática, pélvica ou perineal e febre (TAKHAR; MORAN, 2014).

As ITU são classificadas em altas ou baixas de acordo com os órgãos acometidos. As infecções baixas acometem a uretra, bexiga e próstata, enquanto as infecções altas comprometem os ureteres e os rins. As cistites são mais comuns que as ITU altas, numa relação de 28:1 (TAKHAR; MORAN, 2014). Quanto à complexidade, define-se como complicadas as ITU agudas, altas ou baixas, que ocorrem em pacientes com anormalidades estruturais ou funcionais do trato urinário, com instrumentalização dos órgãos acometidos ou durante o período gravídico; a ITU não complicada abrange os outros tipos de infecções que não possuem essas condições (ROWE; JUTHANI-MEHTA, 2014)

Apesar de diversas bactérias poderem causar ITU, o principal agente etiológico é a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), bactéria Gram negativa e anaeróbia facultativa, pertencente à família das enterobactérias, responsável por até 80% das ITU em mulheres em idade fértil (FOXMAN, 2010). Outras enterobactérias (*Klebsiella pneumoniae*, por exemplo), *Enterococcus spp.*, e *Staphylococcus saprophyticus* são outros agentes etiológicos de ITU. Alguns mecanismos garantem essa elevada prevalência da UPEC, como formação de biofilme, aderência a receptores uroepiteliais e sistemas de proteção à ação da fagocitose do hospedeiro (MARANGONI; MOREIRA, 2008).

Apesar da pouca variação da etiologia das ITU, observa-se cada vez mais frequentemente o aumento da resistência dessas bactérias aos antimicrobianos em várias partes do mundo (GUPTA *et al.*, 2011). Um estudo multicêntrico internacional conduzido com o intuito de investigar a prevalência e suscetibilidade dos agentes patológicos causadores de cistite em mulheres demonstrou predomínio de *E.coli* em 77% das infecções, alertando para um aumento significativo da resistência aos antimicrobianos em relação à pesquisa realizada em período anterior, com resistência de praticamente metade das amostras à ampicilina e 30% ao sulfametoxazol com trimetoprim (SCHITO *et al.*, 2009). Dados nacionais também corroboram a tendência de aumento de resistência entre bactérias causadoras de ITU. Um estudo conduzido com urinoculturas de ITU de mulheres em São Paulo comparou dois períodos do século atual e também demonstrou alteração no perfil de resistência, com destaque para o aumento de resistência às fluoroquinolonas (MIRANDA *et al.*, 2014).

A via patogênica principal é a ascendente, sendo as enterobactérias provenientes do cólon os microrganismos mais frequentemente causadores de ITU (FOXMAN, 2014). Algumas condições são conhecidas como fatores de risco para ITU, a saber: idade avançada, ITU prévia, diabetes mellitus, atividade sexual, lesão da medula espinhal e alteração anatômica do trato urinário (TAKHAR; MORAN, 2014). Ademais, qualquer condição capaz de permitir estase ou obstrução urinária predispõe o indivíduo à ITU. Assim, doenças oncológicas localizadas na pelve podem potencialmente predispor às ITU. Além disso, procedimentos iatrogênicos realizados para o manejo do câncer podem aumentar ainda mais essa prevalência, sejam eles cirúrgicos (uso de cateter vesical de demora em pós-operatório, por exemplo) ou clínicos (retenção urinária por uso de opioides) (FOXMAN, 2014). Pacientes com neoplasias pélvicas e ITU apresentam maior tempo de internação, maiores taxas de

reoperações e maior mortalidade em 30 dias (SHEKA; TEVIS; KENNEDY, 2016). O aumento no tempo de internação e custos relacionados à internação em pacientes com ITU e meningioma (NOSOVA *et al.*, 2013) e em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço (CHAN; SEMENOV; GOURIN, 2013) é relatado.

Estudos prévios de pacientes em cuidados paliativos em vigência de infecção mostraram que o tratamento das ITU apresenta maior controle dos sintomas iniciais do que outras infecções, como bacteremias, infecções do trato respiratório ou de pele e partes moles (WHITE *et al.*, 2003; REINBOLT *et al.*, 2005). Numa coorte realizada em pacientes em cuidados paliativos oncológicos num hospital quaternário do Rio de Janeiro, 17% dos cursos de antimicrobianos foram indicados para ITU (RODRIGUES, 2014).

2.5 ERTAPENEM

Ertapenem é um antibiótico do grupo dos carbapenêmicos. Como outros beta lactâmicos, é um antibiótico com atuação tempo dependente, ou seja, o tempo que a concentração plasmática do ertapenem excede a CIM bacteriana é o parâmetro farmacológico que melhor se correlaciona com a eficácia (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015). Seu mecanismo de ação é inibição da síntese da parede celular bacteriana após fixação às proteínas de ligação à penicilina. A excreção do ertapenem é majoritariamente por via renal (MERCK SHARP DOHME, 2016).

Trata-se de um antibiótico com espectro de ação contra anaeróbios e aeróbios Gram positivos e Gram negativos, incluindo enterobactérias produtoras de ESBL (beta lactamase de espectro estendido) e AmpC (beta lactamase cromossômica induzível). Apresenta resistência intrínseca a estafilococos resistentes à meticilina, enterococos, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas spp.* e outras bactérias não fermentadoras (LIVERMORE; SEFTON; SCOTT, 2003). A resistência às enterobactérias ocorre por aquisição de enzimas ou através de hiper expressão de bombas de efluxo. Importante ressaltar que os carbapenêmicos, como o ertapenem, são a classe de escolha para o tratamento de infecções por cepas produtoras de ESBL e AmpC. ESBL são enzimas não-induzíveis, capazes de hidrolisar a cadeia beta

lactâmica, preservando a ação dos carbapenêmicos (ROSSI; ANDREAZZI, 2005). A prevalência dessas enzimas varia geograficamente e são facilmente transmitidas de forma horizontal, já que são mediadas por genes plasmidiais. AmpC são beta lactamases cromossômicas induzíveis por determinados antibióticos ou expressas após mutação espontânea de genes supressores, classicamente produzidas por bactérias do grupo CESPM (*Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Providencia spp*, *Morganella spp*) (ROSSI; ANDREAZZI, 2005).

O ertapenem tem indicação para infecções abdominais, pneumonia comunitária, infecções pélvicas agudas, infecções cutâneas e ITU. As reações adversas mais comuns para a via IV (>10%) observadas foram diarreia, flebite local, náusea e cefaleia. A dose habitual para adultos é um grama uma vez por dia IV, sendo a via intramuscular também permitida pelo fabricante. Apresenta-se como pó liofilizado que deve ser reconstituído em 10 ml de água destilada ou soro fisiológico. A diluição recomendada é para 50 ml de soro fisiológico e o tempo de infusão recomendado é de 30 minutos (MERCK SHARP DOHME, 2016). Os excipientes presentes (bicarbonato de sódio e hidróxido de sódio) garantem uma solução de pH = 7,5 e hidrossolubilidade, características compatíveis com tolerabilidade na via SC (BROADHURST *et al.*, 2020).

Por apresentar comodidade posológica de uso único diário, associado à farmacocinética favorável na administração IM e baixa frequência de efeitos adversos, diversos estudos descrevem o uso de ertapenem por pacientes em internação hospitalar com ITU (TRAD *et al.*, 2017; FINK *et al.*, 2019). Esses estudos mostram elevados percentuais de cura microbiológica, incluindo infecções causadas por bactérias ESBL, com desfecho clínico favorável, antecipando a desospitalização do paciente quando possível e reduzindo custos hospitalares (BAZAZ; CHAPMAN; WINSTANLEY, 2010; ORTIZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2019).

Os parâmetros farmacocinéticos da administração do ertapenem pela via SC foram o objeto de um estudo quase experimental com seis indivíduos, onde cada paciente foi seu próprio controle (FRASCA *et al.*, 2010). Apesar da concentração máxima sérica pela via SC ter sido até três vezes menor para pacientes que usaram ertapenem SC em comparação aos pacientes que usaram a droga pela via IV, as ASC para as duas vias de administração foram extremamente semelhantes. Como se trata de um antibiótico de atuação tempo dependente, o tempo em que a concentração da

droga excede a CIM é o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais relevante. Assim, os autores sugerem que a redução na concentração máxima da droga não deve ter grandes consequências clínicas e que há equivalência de eficácia entre as duas vias de administração do fármaco em questão, representando uma alternativa interessante para pacientes com acesso vascular reduzido, como pacientes idosos desidratados ou pacientes em cuidados paliativos.

Um estudo observacional comparou os parâmetros farmacocinéticos de pacientes que receberam ertapenem subcutâneo a mesma droga pela via IV para tratamento de infecções com focos variados (ROUBAUD-BAUDRON *et al.*, 2019). Foram avaliados 26 pacientes idosos (mediana de idade de 88 anos), em regime de internação hospitalar e com múltiplas comorbidades. Os autores não visualizaram diferença estatisticamente significativa entre a probabilidade da fração livre de ertapenem ser maior que a CIM por mais de 40% do tempo e entre a ASC dos subgrupos, considerando exequível o uso de ertapenem SC para tratamento de idosos com infecções e reforçando os achados prévios (FRASCA *et al.*, 2010)

Um estudo retrospectivo realizado na França em 2012 avaliou 25 pacientes que receberam ertapenem por via SC para tratamento de ITU causadas por enterobactéria produtora de ESBL (FORESTIER *et al.*, 2012). Todos os pacientes tiveram critério de resolução clínica ao final da terapia. Três meses após o término do estudo, cinco pacientes tiveram recaída e seis apresentaram nova infecção. A maioria dos pacientes foi tratada em domicílio, reforçando a possibilidade de desospitalização precoce. Registrou-se um caso de necrose cutânea localizada de rápida evolução, que os autores atribuíram à diluição em lidocaína.

2.6 ENSAIOS CLÍNICOS DE NÃO INFERIORIDADE

Os ensaios clínicos constituem na atualidade o delineamento ideal para a avaliação da eficácia e da toxicidade de uma nova forma de intervenção em saúde, seja medicamentosa ou não. A proposta básica de um ensaio clínico é acompanhar uma população definida, que será randomizada para receber um tratamento padrão ou a nova intervenção proposta. Após um dado período de tempo, avaliam-se os pacientes com relação aos desfechos de interesse (GORDIS, 2010). A randomização

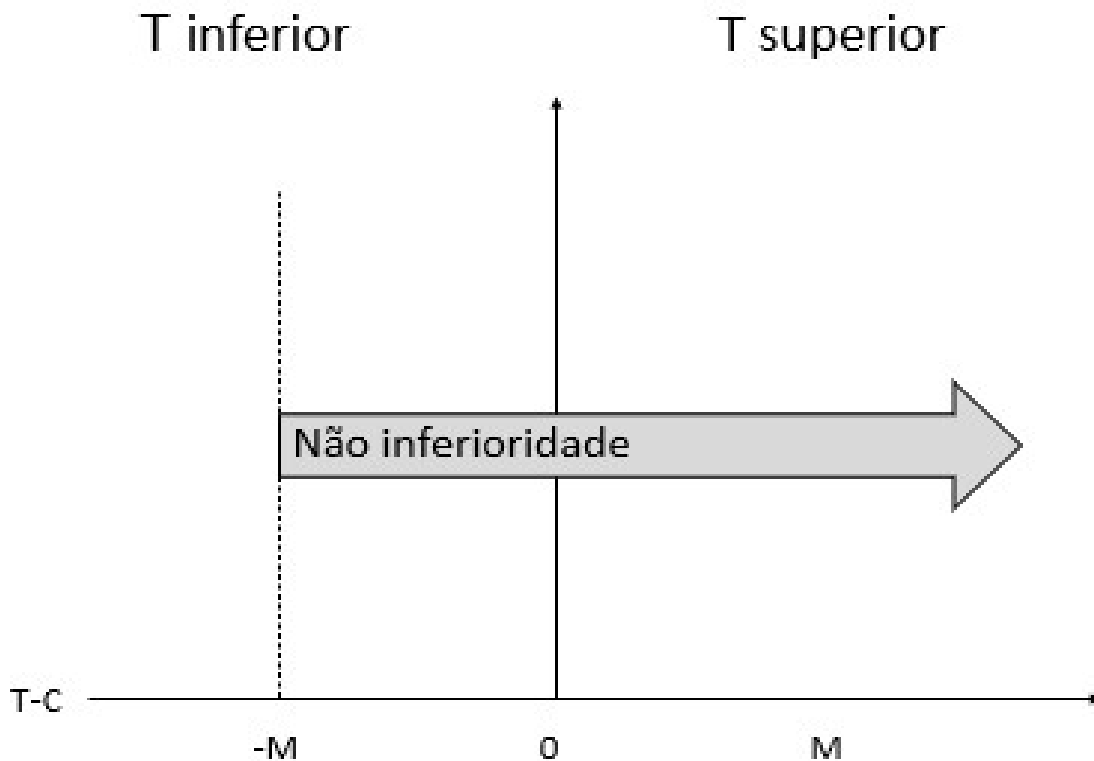
garante a alocação aleatória e imprevisível de um dado indivíduo nos diferentes grupos do estudo a serem comparados, de modo a constituir grupos de distribuição equitativa (COUTINHO; CUNHA, 2005).

Há ensaios clínicos explanatórios ou pragmáticos. Os primeiros pretendem avaliar os efeitos de duas condutas específicas em condições ideais, em grupos homogêneos e com características específicas, buscando quantificar a eficácia de uma intervenção. Já os ensaios clínicos pragmáticos são conduzidos em condições menos rígidas, objetivando estabelecer base científica para a tomada de decisão prática com populações menos definidas, acomodando as situações rotineiras dos pacientes, ou seja, buscando medir a efetividade da intervenção (SCHWARTZ; LELLOUCH, 2009). Habitualmente, diferem também nos desfechos, com os ensaios explanatórios buscando medidas de significado mais biológico, enquanto a abordagem pragmática enfatiza medidas práticas como capacidade funcional ou redução de sintomas (COUTINHO; HUF; BLOCH, 2003). Atualmente, considera-se que essas duas abordagens são extremos de um espectro possível de coexistir, não sendo antagônicas ou excludentes.

Os estudos de não inferioridade procuram determinar se um novo tratamento ou procedimento não é menos eficaz que o tratamento padrão já consagrado, considerando uma margem de tolerância aceitável pré-estipulada (PINTO, 2010; PIAGGIO *et al.*, 2012). Esse delineamento de estudo é em geral concebido para demonstrar que um novo tratamento é melhor que placebo em condições em que o uso do placebo seria antiético e inadmissível, sendo proposto quando o tratamento alternativo oferece vantagens sobre o tratamento padrão, como por exemplo, menor custo, maior comodidade, menos efeito colateral ou maior adesão pelos pacientes (HAHN, 2012).

Em termos estatísticos, nos estudos de não inferioridade a hipótese nula é a de que o tratamento T em investigação é inferior ao controle C por uma diferença maior ou igual a M, chamada de margem de não inferioridade, que quantifica a máxima perda de eficácia clinicamente aceitável para que o tratamento possa ser declarado não inferior ao controle ($C-T \geq M$). A hipótese alternativa é que a diferença entre o controle e o tratamento é menor que essa margem ($C-T < M$). A margem de não inferioridade deve ser estabelecida antes de iniciado o estudo, sendo um valor com racional estatístico, subjetivo, mas baseado em critérios clínicos (HAHN, 2012). O

tratamento alternativo é declarado não inferior se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% da diferença entre tratamento e controle não incluir a margem de não inferioridade, conforme esquematizado na figura 2.5 (PINTO, 2010).



T: tratamento; C: controle; M: margem de não inferioridade

Figura 2.5: Modelo esquemático dos estudos de não inferioridade.

Habitualmente, os resultados dos estudos clínicos de não inferioridade são analisados considerando-se dois possíveis conjuntos de dados. O primeiro inclui toda a população randomizada, independente de perdas, óbitos ou má adesão ao tratamento, conhecida como intenção de tratamento (*intention to treat*, ITT). O segundo conjunto caracteriza-se pela análise protocolar, incluindo somente pacientes que completaram o tratamento, sem violação ao protocolo (*per-protocol*, PP). A abordagem recomendada para esses estudos é realizar as duas análises e concluir a não inferioridade se ambas produzirem o mesmo resultado (HAHN, 2012).

Um parecer de 2010 do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) apresentou uma atualização para estudos de não inferioridade, sugerindo um *checklist* mínimo para esse tipo de delineamento de estudo (PIAGGIO *et al.*, 2012). Segundo essa recomendação, as seguintes questões devem ser contempladas: o racional para um estudo de não inferioridade; a incorporação da hipótese no delineamento do estudo; a escolha dos participantes, das intervenções e dos

desfechos; os métodos estatísticos, incluindo o cálculo amostral; e a interpretação e as conclusões à luz do delineamento do estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 PRINCIPAL

- Comparar se a cura microbiológica do ertapenem por via subcutânea é não inferior à cura microbiológica do ertapenem por via intravenosa para pacientes com infecção do trato urinário em cuidados paliativos oncológicos.

3.2 SECUNDÁRIOS

- Descrever a resposta clínica do ertapenem por via subcutânea em pacientes em cuidados paliativos oncológicos com infecção do trato urinário em comparação com a via intravenosa.
- Avaliar os eventos adversos locais do uso do ertapenem por via intravenosa e subcutânea em pacientes em cuidados paliativos oncológicos com infecção do trato urinário;
- Descrever e comparar a satisfação dos pacientes participantes com a via de acesso em que receberam o ertapenem (intravenoso e subcutâneo).

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio clínico de não inferioridade, randomizado e aberto, com os seguintes subgrupos de tratamento:

- Controle ativo: pacientes que receberam antibioticoterapia pela via intravenosa;
- Intervenção: pacientes que receberam antibioticoterapia pela via subcutânea.

O estudo ocorreu entre abril de 2017 e fevereiro de 2021.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo ocorreu exclusivamente no Hospital do Câncer (HC) IV, especializado em cuidados paliativos oncológicos do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

O INCA é o órgão auxiliar do Ministério da Saúde no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil. Tais ações compreendem a assistência durante o tratamento do câncer, garantida à população através do SUS, e a atuação em áreas estratégicas, como prevenção e detecção precoce, formação de profissionais especializados, desenvolvimento de pesquisa e geração de informação epidemiológica (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019c). Atualmente, o INCA possui cinco unidades assistenciais, a saber: CEMO, especializado em neoplasias onco-hematológicas com indicação de transplante de células tronco hematopoiéticas; HCI, que presta assistência especializada em diversos cânceres sólidos; HCII, especializado em oncologia ginecológica; HCIII, onde são assistidas as pacientes com câncer de mama e HCIV, especializado em cuidados paliativos oncológicos.

O HCIV é responsável pelo atendimento ativo e integral aos pacientes encaminhados das outras unidades do INCA com câncer avançado, sem possibilidades atuais curativas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019b). Esta unidade conta com uma estrutura organizada para a prestação de consultas ambulatoriais, visitas domiciliares e internação hospitalar, trabalhando com equipes multiprofissionais com ações que contemplem a humanização do cuidado, como a capelania e a curiosAção (espaço para atividades lúdicas, que reproduz o ambiente de uma casa) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2014). O hospital conta com 56 leitos, recebendo cerca de 150 internações mensalmente, além de realizar aproximadamente 1000 consultas ambulatoriais em diversas categorias de saúde. Os pacientes encaminhados apresentam as mais diversas doenças oncológicas, sendo as principais as neoplasias abdominais e as neoplasias de cabeça e pescoço. Cabe ressaltar que a assistência domiciliar tem um importante papel nesse cenário, garantindo uma possibilidade de cuidado mais próximo, individualizado e menos tecnicista do que a assistência hospitalar. O HCIV realiza em torno de 700 consultas domiciliares por mês.

Além do trabalho assistencial, o HCIV promove a formação e o treinamento de profissionais em cuidados paliativos, realizando também atividades educativas junto à cuidadores e familiares responsáveis pelos cuidados do paciente em casa. Vale ressaltar o riquíssimo cenário que o HCIV é para o desenvolvimento de pesquisas com pacientes em cuidados paliativos oncológicos, área de atuação dos profissionais de saúde que necessita de constante atualização e expansão, tendo em vista o envelhecimento populacional e aumento das doenças neoplásicas e degenerativas.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos os pacientes que atendiam às seguintes condições:

- 1- Pacientes maiores de 18 anos matriculados no INCA, por qualquer tipo de câncer;
- 2- Quadro clínico compatível com ITU, podendo ser cistite (sintomas de desconforto urinário sem manifestações sistêmicas) ou pielonefrite (alterações de

sinais vitais, do sensório, febre, náuseas ou vômitos, com ou sem dor lombar, abdominal ou em flancos, acompanhados ou não de desconforto urinário). Foram incluídas as ITU associadas ou não a dispositivos invasivos de vias urinárias, ITU altas e baixas e complicadas ou não;

3- Pacientes internados no momento do diagnóstico de ITU ou que necessitem de internação hospitalar para o tratamento da mesma.

4.3.2 Critérios de Exclusão

1- Neutropenia: contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³;

2- Rebaixamento do nível de consciência, não permitindo informar a apresentação dos sintomas no momento da randomização;

3- Recusa à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo mesmo ou pelo responsável legal;

4- Resultado negativo de urinocultura.

4.3.3 Tamanho amostral

Como referencial de sucesso para o subgrupo controle ativo, foram usados ensaios clínicos que comparam o ertapenem IV ao ceftriaxone em ITU complicadas (TOMERA *et al.*, 2002; WELLS *et al.*, 2004; PARK *et al.*, 2012). A cura microbiológica do ertapenem nesses estudos ficou entre 92 e 88%. Não há na literatura médica especializada estudos que comparem ertapenem a placebo por motivos éticos. Para o referencial de sucesso no subgrupo experimental, foi usado o único estudo que mostra o uso desse fármaco para tratamento de ITU pela via SC (FORESTIER *et al.*, 2012). Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, com 100% de cura clínica ao final do estudo. Para o limite de não inferioridade, utilizou-se a recomendação do FDA para o desenvolvimento de novas drogas para tratamento de ITU, 10% (FDA/CDER, 2018)

Com um nível de significância (alfa) de 5%, o poder do estudo (1-beta) de 90%, o limite de não inferioridade de 10% e os percentuais de sucesso nos subgrupos controle ativo e experimental de 90% e 100%, respectivamente, foi estimada uma amostra de 40 pacientes (SEALED ENVELOPE LTD., 2012). Tendo em vista a elevada mortalidade do local de estudo (cerca de 60%, segundo informações administrativas não publicadas), optou-se por elevar esse número em 10% para

compensar possíveis perdas, totalizando 44 pacientes, sendo 22 em cada subgrupo. Ao atingir 50% do recrutamento de pacientes programado, foi realizada uma análise interina com o objetivo de avaliar a resposta microbiológica e tolerabilidade. Após essa análise, o recrutamento foi continuado.

4.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

4.4.1 Recrutamento de pacientes

Após a aprovação no CEP, em dezembro de 2016, a equipe de assistência do HC4 foi orientada sobre a pesquisa clínica, seus critérios de inclusão e exclusão, sendo o recrutamento iniciado em abril de 2017. Os profissionais de saúde foram estimulados a procurar os responsáveis pela pesquisa após cada possível caso de ITU, para avaliar a elegibilidade do paciente no estudo. Houve também busca ativa pela equipe de pesquisa por pacientes potencialmente elegíveis.

Os pacientes elegíveis receberam orientação sobre o projeto, os procedimentos do estudo e os possíveis riscos e benefícios em linguagem apropriada, com entrega do TCLE. O paciente teve tempo de ler o documento, preferencialmente com um acompanhante ou responsável legal, e esclarecer as dúvidas. Apenas após o consentimento e assinatura, o paciente foi considerado incluído no estudo. Após esse momento, outros procedimentos para continuidade da pesquisa clínica foram realizados, tais como:

1. Coleta de dados demográficos (ANEXO 1);
2. Investigação de sintomas clínicos com registro em formulário próprio (ANEXO 1), incluindo a quantificação pelo paciente, de zero a dez, em relação à intensidade dos seus sintomas pela ITU, sendo 0 a ausência de sintoma e 10 a intensidade máxima do mesmo;
3. Coleta de amostra de sangue para a realização dos seguintes exames: hemograma, ureia, creatinina, glicose, albumina e PCR (proteína C reativa), desde que os mesmos não tenham sido coletados em até 72 horas antes;
4. Coleta de amostra de urina para a realização de EAS e urinocultura com teste de susceptibilidade aos antimicrobianos (TSA). Caso esses exames já tivessem

sido solicitados pela equipe assistente em momento anterior, esse seria o resultado usado pela pesquisa, não necessitando uma nova coleta;

5. A coleta de hemocultura ocorreu a critério da equipe clínica responsável pelo manejo do caso, independente da equipe de pesquisa.

4.4.2 Variáveis coletadas

- Sexo: variável qualitativa nominal, retirada do prontuário físico ou eletrônico;
- Data de nascimento: variável quantitativa contínua, retirada do prontuário físico ou eletrônico para cálculo da idade;
- Idade: variável quantitativa contínua, calculada pelo prontuário físico ou eletrônico a partir da data do nascimento do paciente;
- Peso: variável quantitativa contínua, por pesagem no dia do recrutamento do paciente, em kg;
- Altura: variável quantitativa contínua, informadas pelo paciente na entrevista inicial, em cm;
- Classificação topográfica da neoplasia: variável qualitativa nominal, retirada do prontuário físico ou eletrônico;
- Data de entrada e saída no estudo: variável quantitativa contínua, para cálculo do tempo de duração da terapêutica. A data de entrada no estudo foi considerada a data do diagnóstico da ITU e o primeiro dia de uso do ertapenem. A data de saída do estudo foi o último dia de uso do ertapenem;
- PaPScore (*Palliative Prognostic Score*): variável qualitativa ordinal, calculada em conjunto com a equipe assistente no momento do recrutamento do paciente. Essa é a escala de prognóstico usada largamente no HC4. É calculada através de quatro critérios clínicos (dispneia, anorexia, KPS e predição clínica de sobrevida) e dois laboratoriais (leucometria total e percentual de linfócitos), sendo aplicável para qualquer sítio neoplásico, exceto neoplasias onco-hematológicas. A partir desses dados, se estabelece três subgrupos de sobrevida em 30 dias, a saber: A- sobrevida > 70%, B- sobrevida entre 30 e 70% e C- sobrevida < 30% (NAYLOR *et al.*, 2010);

- Uso de dispositivo invasivo em vias urinárias (cateter vesical de demora, duplo J, nefrostomia percutânea): variável qualitativa nominal, avaliada no momento do recrutamento;
- KPS (*Karnofsky Performance Status*): variável qualitativa ordinal, avaliada na data da entrada e na data de saída do estudo em conjunto com a equipe assistente do paciente. Esta escala é usada para quantificar as habilidades funcionais do paciente relativa ao grau de independência para a realização de suas atividades normais e para cuidar de si mesmo (KARNOFSKY *et al.*, 1948);
- Diabetes mellitus: variável qualitativa nominal, questionada ao paciente e confirmada no prontuário físico ou eletrônico;
- Uso de corticosteroide sistêmico: variável qualitativa nominal, informação retirada da prescrição na data de recrutamento. A presença de qualquer dosagem foi aceita para essa variável;
- Terapia renal substitutiva: variável qualitativa nominal, retirada do prontuário físico ou eletrônico;
- Infecção do trato urinário nos últimos três meses: variável qualitativa nominal, questionada ao paciente e confirmada no prontuário físico ou eletrônico;
- Sintomas relacionados à ITU (disúria, polaciúria, urgência miccional, noctúria e dor relacionada à micção): variável quantitativa discreta, questionada ao paciente na data da entrada e na data de saída do estudo. O paciente foi estimulado a quantificar seus sintomas em escala de zero a dez;
- Febre não aferida: variável qualitativa nominal, questionada ao paciente no momento do recrutamento;
- Febre aferida: variável quantitativa contínua, retirada do prontuário físico ou eletrônico. Foi usada a temperatura axilar medida em graus Celsius em qualquer momento durante o seguimento do estudo;
- Classificação anatômica da ITU: variável qualitativa nominal, avaliada pelo pesquisador e pela equipe assistente no momento do recrutamento. Foram consideradas como ITU baixas as infecções manifestadas com sintomas de desconforto urinário (disúria, polaciúria, urgência e/ou noctúria) sem manifestações

sistêmicas atribuídas à infecção, enquanto as ITU altas deveriam apresentar alterações de sinais vitais, do sensório, febre, náuseas ou vômitos, com ou sem dor lombar, abdominal ou em flancos, acompanhados ou não de desconforto urinário (TAKHAR; MORAN, 2014);

- ITU complicada: variável qualitativa nominal, avaliada pelo pesquisador no momento do recrutamento. Foram consideradas como complicadas as cistites ou pielonefrites com presença de instrumentalização, anormalidade anatômica ou disfuncionalidade do trato geniturinário (ROWE; JUTHANI-MEHTA, 2014);

- Via de uso do ertapenem: variável qualitativa nominal, intravenoso ou subcutâneo, de acordo com o subgrupo de alocação após a randomização;

- Efeitos adversos relacionados à infusão do ertapenem: variável qualitativa nominal, avaliada pelo pesquisador nas visitas de seguimento, durante toda a duração da pesquisa. Os principais eventos procurados foram flebite, edema, eritema, equimose ou necrose cutânea, sendo também observados sintomas menores como ardência, elevação cutânea, dor ou prurido. No caso de alguma dessas ocorrências, as mesmas seriam classificadas de acordo com o “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4.03” (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017);

- Exames laboratoriais: variáveis quantitativas contínuas, retiradas do prontuário eletrônico. Os exames foram coletados na data do recrutamento, exceto quando os mesmos já tivessem sido coletados nas últimas 72 horas. Os seguintes exames foram coletados: leucometria total (células/ μ l), percentual de neutrófilos (%), percentual de linfócitos (%), creatinina sérica (mg/dl), albumina sérica (g/dl) e PCR (mg/dl). O clearance de creatinina foi calculado segundo a fórmula de Cockcroft-Gault, a saber: $(140 - \text{idade}) \times (\text{peso em kg}) / (\text{creatinina em mg/dl} \times 72)$, sendo esse valor multiplicado por 0,85 para mulheres;

- Percepções do paciente sobre a participação na pesquisa: variável qualitativa nominal aberta, coletada a partir do quarto dia de participação na pesquisa;

- Desfecho clínico: variável qualitativa nominal avaliada de acordo com a evolução clínica e a urinocultura de controle (coletada no dia seguinte ao fim de tratamento), podendo ser óbito, cura microbiológica (urinocultura negativa ao término

de tratamento para o microrganismo detectado ao início do tratamento) ou manutenção da bactéria original;

- Resposta clínica ao término do tratamento: variável qualitativa nominal, de acordo com a redução do somatório dos sintomas urinários citados no início do tratamento em comparação aos sintomas ao término do tratamento (avaliado no dia seguinte ao último dia de ertapenem). Foi considerada resposta total se houvesse uma redução desse somatório maior ou igual a 75% do valor inicial.

4.4.3 Análise microbiológica

As amostras de urina foram coletadas pela equipe de enfermagem assistencial. Para os pacientes que já apresentavam cateter vesical de demora, foi solicitada a troca do dispositivo antes da coleta da amostra, com o objetivo de não incluir pacientes com bacteriúria oligossintomática. Nos pacientes com indicação de cateterismo, a urina foi coletada em concomitância com esse procedimento. Nos pacientes que tinham nefrostomia percutânea (NPC), a urina foi coletada diretamente do cateter, sem aspiração, não sendo indicado o uso de urina da bolsa coletora. Para os pacientes com micção espontânea, foi indicada a coleta do jato médio, precedida pela higiene da região perineal. As amostras de urina foram encaminhadas ao laboratório num período máximo de uma hora, sendo tolerável manter o material em refrigeração (4°C) por até duas horas.

Foram consideradas como positivas as urinoculturas que tiverem um crescimento maior ou igual a 10^3 UFC/ml coletadas por micção espontânea (MARANGONI; MOREIRA, 2008) ou em pacientes cateterizados (HOOTON *et al.*, 2010). Para pacientes com NPC, foram consideradas positivas as urinoculturas com qualquer crescimento microbiológico. A identificação do microrganismo e o seu TSA foram realizados por automação (Vitek®). Foram excluídos do estudo os pacientes com sintomas clínicos de ITU, porém com urinocultura negativa ou com ITU por patógeno resistente ao ertapenem.

As bactérias causadoras das ITU foram classificadas em sensíveis ou resistentes ao ertapenem, conforme critérios do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (*Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI*) vigente no ano que a amostra urinária foi coletada. Além disso, foi considerada como classificação de interesse a presença de marcadores fenotípicos de resistência a partir do TSA, a saber:

- Bactérias produtoras de ESBL: foram consideradas bactérias com esse mecanismo de resistência aquelas que apresentassem teste para ESBL positivo no TSA ou que apresentasse resistência para qualquer cefasloporina de terceira (ceftriaxona ou ceftazidima) ou quarta geração (cefepime) (MCDANEL *et al.*, 2017);
- *Enterobacteriales* do grupo CESP: produtoras de betalactamases cromossomiais AmpC (SADER *et al.*, 2004);

4.4.4 Randomização e intervenção

Os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram randomizados para receber ertapenem IV ou SC na proporção de 1:1.

Para garantir a imprevisibilidade da via de uso do antibiótico por cada paciente, foi utilizada uma planilha gerada no site gratuito www.randomization.com, com o tratamento proposto para cada paciente. De modo a manter o sigilo e a aleatoriedade, os dados dessa planilha foram transcritos para formulários colocados em envelopes opacos, numerados de forma sequencial. Cada envelope foi aberto somente após a inclusão do paciente, de acordo com a ordem de entrada do paciente no estudo. Dessa forma, foi garantido que o tratamento de cada novo paciente inserido no estudo não fosse conhecido durante o seu recrutamento.

A dose do ertapenem para uso IV foi a mesma preconizada pelo fabricante, 1g por dia, diluído em 50 ml de soro fisiológico e infundido por 30 minutos, para pacientes com clearance de creatinina maior ou igual a 30 ml/min (MERCK SHARP DOHME, 2016). A dose para uso SC foi a mesma, 1g por dia, diluído em 50 ml de soro fisiológico, infundido em 30 minutos (FORESTIER *et al.*, 2012). Pacientes com clearance de creatinina de 30 ml/min ou menos receberam 500 mg por dose, por ambas as vias. O tempo inicial previsto de tratamento foi de sete dias para ITU baixas e de 10 a 14 dias para ITU altas.

A equipe assistencial de enfermagem foi orientada a fazer antissepsia da pele no local do sítio de punção venosa ou subcutânea, de acordo com o protocolo institucional (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2009). A via de acesso SC foi exclusiva para o ertapenem, de modo a excluir confundidores em caso de efeitos adversos locais. O prazo de troca dos acessos para evitar infecções locais foi de três dias para acesso venoso periférico e cinco dias para acesso SC.

4.4.5 Seguimento

Os pacientes incluídos nesse estudo foram avaliados no mínimo a cada 48h, a partir da primeira administração do ertapenem, para detectar possíveis eventos adversos da infusão, como flebites, eritemas, edemas, equimoses, necroses locais e outros. Os pacientes que apresentassem quaisquer eventos adversos locais foram acompanhados diariamente pela equipe de pesquisa até a resolução desses sintomas. O estudo seria interrompido caso 6% dos pacientes alocados no subgrupo intervenção apresentassem eventos adversos locais (flebites, eritemas, edemas, equimoses, necroses) maiores que cinco centímetros.

A partir do quarto dia de administração do ertapenem, foi aplicado um questionário aberto (ANEXO 2) acerca da satisfação do paciente com a via de acesso na qual o mesmo foi alocado na randomização, possíveis desconfortos e percepções relacionadas à pesquisa e às intervenções realizadas.

No dia seguinte ao último dia de ertapenem, foi aplicado um questionário de seguimento, visando quantificar o controle dos sintomas relacionados à ITU (disúria, polaciúria, urgência miccional, noctúria e dor relacionada à micção). Para avaliação de cura microbiológica, uma nova amostra de urina para cultura com TSA foi solicitada.

Os pacientes que não completaram o esquema antimicrobiano inicialmente proposto e não forneceram urina ao final do tratamento para a avaliação da cura microbiológica foram considerados perda de seguimento. A figura 4.1 apresenta o fluxo do seguimento dos pacientes nas diversas etapas da pesquisa.

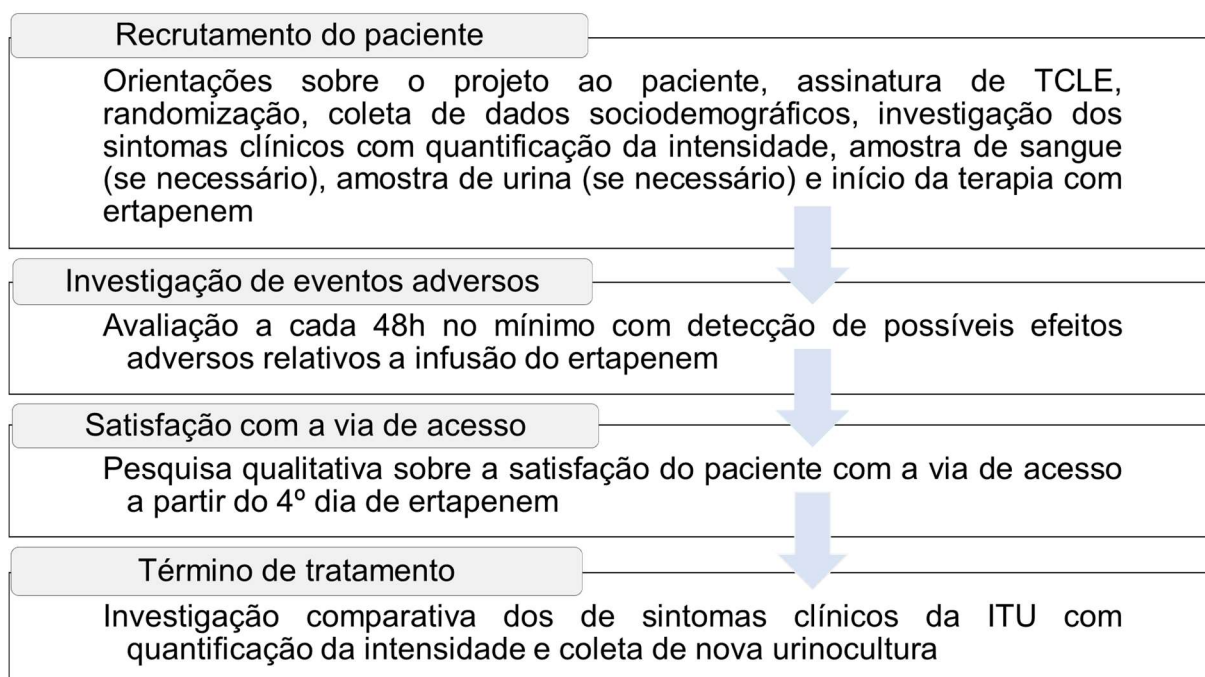


Figura 4.1: Fluxo das etapas dos pacientes na pesquisa

4.4.6 Manejo dos dados

Os dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram digitados pela equipe de pesquisa em banco de dados (ANEXO 1) criado na plataforma digital Magpi® (MAGPI, 2019). Esse sistema digital está disponível em aplicativos móveis, facilitando a coleta e revisão de dados à beira do leito, e também no site da web, onde é possível visualizar os dados dos demais pacientes e baixar planilhas de Excel®. Não utiliza formulários de papel, reduzindo o risco de erros acidentais na transcrição dos dados. A criação do banco de dados foi realizada pela equipe de pesquisa de acordo com as variáveis de maior importância. A plataforma mantém a confidencialidade dos dados, sendo acessada apenas por senha.

4.4.7 Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas através de frequências percentuais. As variáveis contínuas foram descritas através de valores das medidas de dispersão e de tendências, de acordo com a simetria de distribuição dos dados. Os subgrupos controle ativo e intervenção foram comparados quanto às covariáveis estudadas para avaliar a distribuição da randomização. Nas análises univariadas, as variáveis categóricas e contínuas foram comparadas pelos testes de qui-quadrado ou teste exato de Fisher e teste t de Student ou Mann-Whitney, conforme apropriado. Para avaliação das variáveis potencialmente associadas ao desfecho cura microbiológica (variável dependente) foi inicialmente realizada a análise univariada por regressão

logística. As covariáveis (variáveis independentes) com valor de $P \leq 0,25$ na análise univariada e consideradas de significância clínica foram incluídas para a análise multivariada por regressão logística. Foi utilizada a estratégia de *backwards* (retirada sucessiva das covariáveis) acompanhada da avaliação do valor do 2-log *likelihood* do modelo gerado. Aquelas variáveis que quando retiradas do modelo estivessem relacionadas à diferença de 2-log *likelihood* entre os modelos $> 3,84$ ($P < 0,05$), foram mantidas no modelo final ajustado. Como medida de associação foi calculada a *odds ratio* (OR).

Para a análise do impacto da intervenção nos desfechos, além do cálculo da OR, foi calculada a diferença de risco (DR). O ertapenem por via subcutânea foi considerado não inferior se a frequência da cura microbiológica não fosse menor que o subgrupo controle ativo, dentro da variabilidade estatística, com uma margem de não inferioridade igual a 10%. Os desfechos foram analisados pela estratégia de intenção de tratamento (*intention to treat*), de modo a garantir a randomização inicial, e por protocolo de tratamento (*per protocol*) para assegurar a consistência dos dados (PIAGGIO *et al.*, 2012).

Foram calculados testes estatísticos bicaudais para as análises uni e multivariadas, e teste estatístico unicaudal para a avaliação do impacto de intervenção. Foram considerados estatisticamente significativos o valor de $P < 0,05$ e intervalos de confiança 95% (IC95%), não incluindo a unidade para os valores de OR, e $IC95\% \geq -10\%$ para os valores da DR. O programa utilizado para as análises foi o EpiInfo® versão 7.2.3.1.

4.4.8 Análise qualitativa

No decorrer do estudo, foi acrescentada uma análise qualitativa exploratória, com o objetivo de extrair o sentido da percepção dos pacientes nos dois subgrupos de alocação quanto ao uso de ertapenem. A avaliação qualitativa foi realizada a partir do 4º dia de uso do ertapenem, por meio da técnica de análise de conteúdo (BARDIN, 2016).

A análise de conteúdo pode ser definida como:

“um conjunto de técnicas de análise das comunicações visando obter, por procedimentos sistemáticos e objetivos de descrição do conteúdo das mensagens, indicadores (quantitativos ou não) que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/recepção (variáveis inferidas) destas mensagens (BARDIN, 2016, p. 48)”

Essa técnica tem por objetivo a compreensão crítica dos sentidos da comunicação, destacando a importância da semântica de um texto, bem como suas compreensões sobre determinado objeto (CAMPOS, 2004), usando procedimentos sistemáticos e objetivos a fim de possibilitar o aprofundamento de estudos quantitativos (CAVALCANTE; CALIXTO; PINHEIRO, 2014).

O instrumento para a coleta dos dados foi um questionário semiestruturado preenchido por entrevista a beira leito. Esse questionário associou dados do perfil do paciente (dados demográficos, doença oncológica e o subgrupo de intervenção) com respostas abertas que quantificaram sinais e sintomas relatados e observaram as percepções sobre a experiência na pesquisa (ANEXO 2).

A análise de conteúdo foi composta pelas seguintes etapas: pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados (BARDIN, 2016; CAMPOS, 2004). A primeira fase é considerada de organização e prevê uma leitura flutuante, para um primeiro contato com as respostas dos pacientes. Na segunda etapa, foram selecionadas as unidades de codificação, com a criação das categorias de análise e sua quantificação; na terceira etapa, houve a sistematização e interpretação dos temas.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi conduzido de acordo com todas as exigências aplicáveis de privacidade do participante de pesquisa e os princípios éticos que são destacados na Declaração de Helsinque (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013), e todas as suas emendas, além da Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013). O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sendo aprovado em 25 de dezembro de 2016 com a numeração 61631316.9.0000.5274. A pesquisa foi iniciada somente após a aprovação no CEP.

Antes da seleção para o estudo, o paciente foi convidado a participar do estudo, sendo informado da natureza do tratamento, dos procedimentos a serem executados no estudo, objetivos da pesquisa, possíveis benefícios e experiências adversas. Os

procedimentos e possíveis riscos aos quais o paciente estava exposto foram explicados detalhadamente, tanto verbalmente quanto através do TCLE. Este documento foi entregue ao paciente, em conjunto com seus cuidadores e responsáveis legais quando havia, lido e assinado pelos mesmos, em duas vias. Uma via ficou em posse do paciente e a outra via arquivada na pasta do estudo.

Todos os pacientes selecionados para o estudo tiveram suas iniciais, datas de nascimento e número de matrícula registrados cronologicamente em uma planilha eletrônica confidencial, que fica sob responsabilidade exclusiva do pesquisador principal. Caso um paciente fosse excluído, a razão seria documentada em espaço apropriado nesta planilha. Todos os pacientes do estudo receberam um número referente à sua ordem de entrada no estudo. Somente esse número foi utilizado para identificar os participantes do estudo, inclusive na ficha eletrônica de coleta de dados.

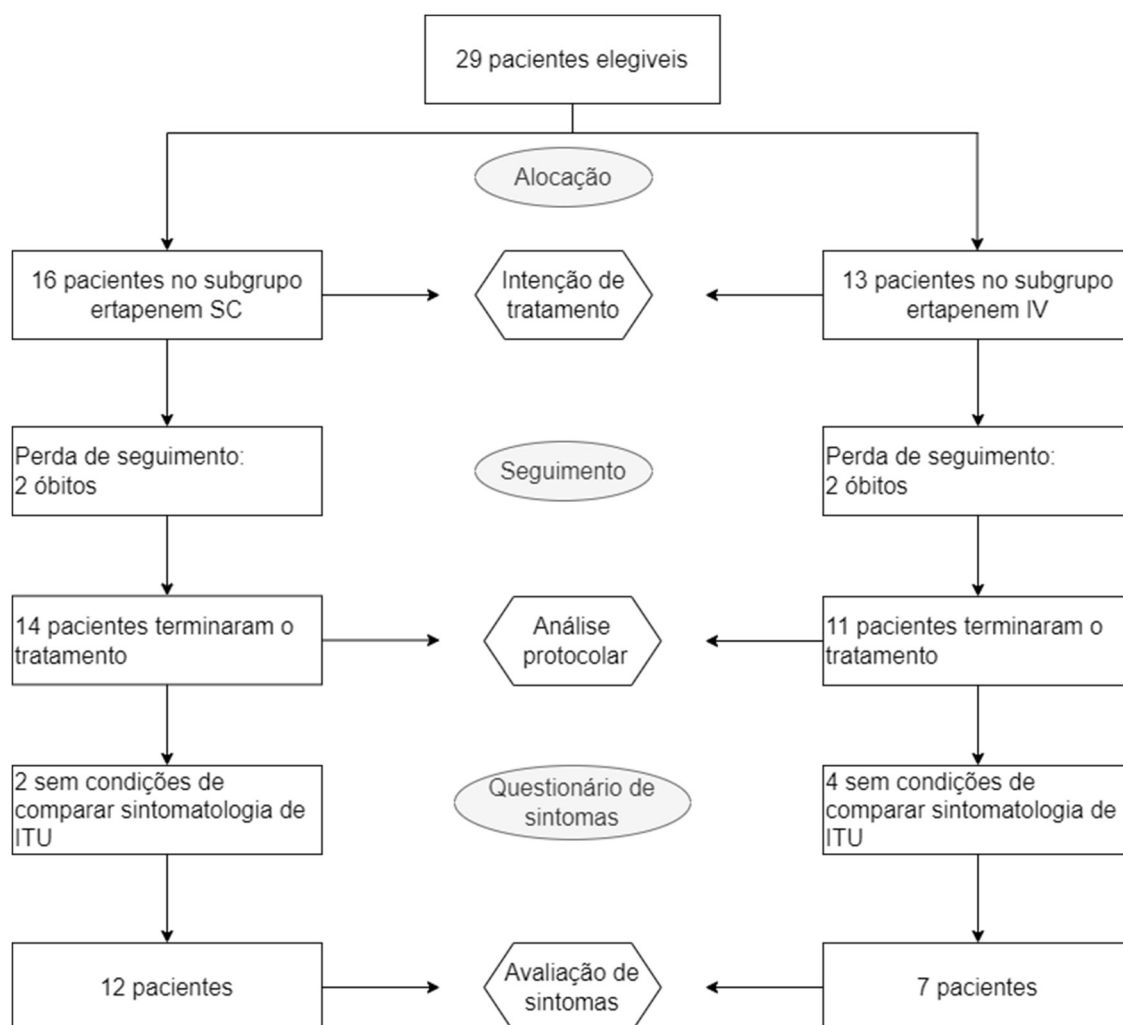
As informações sobre cada paciente estão guardadas de maneira confidencial. As mesmas ficarão guardadas pelo período legal de cinco anos após o término do estudo, conforme estabelecido pela Resolução 466/12, assim como seus Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, para reavaliações que se façam necessárias.

O presente estudo foi registrado na webpage clinicaltrials.gov sobre o número NCT03218800. Este site é o maior banco de ensaios clínicos da atualidade e é administrado pelo NIH (*National Institutes of Health*, Institutos Nacionais da Saúde dos Estados Unidos).

5 RESULTADOS

5.1 ALOCAÇÃO DOS PACIENTES NOS SUBGRUPOS DO ESTUDO

Trinta pacientes foram recrutados e aceitaram participar da pesquisa, sendo 14 randomizados para o subgrupo controle ativo (ertapenem IV) e 16 para o subgrupo intervenção (ertapenem SC). Um paciente alocado no subgrupo controle ativo foi excluído após a randomização pois o diagnóstico de ITU não foi confirmado (urinocultura negativa). Durante o processo investigativo, com 29 pacientes aptos para a análise de intenção de tratamento, houve quatro perdas de seguimento, todas por óbito, duas em cada subgrupo. A figura 5.1 apresenta a alocação e o seguimento dos pacientes incluídos na pesquisa.



SC: subcutâneo; IV: intravenoso; ITU: infecção do trato urinário.

Figura 5.1: Fluxograma da alocação e seguimento dos pacientes no ensaio clínico

Na avaliação dos quatro pacientes de perdas de seguimento, dois pacientes estavam no subgrupo controle ativo, tinham entre 60 e 70 anos, um era do sexo masculino, apresentavam KPS \leq 40% e ITU alta por *E. coli* não produtora de ESBL e *Enterobacter cloacae*. Os dois pacientes do subgrupo intervenção tinham a mesma faixa etária do subgrupo controle ativo, eram mulheres, também tinham KPS \leq 40%, porém apresentavam ITU baixa por *E. coli* não produtora de ESBL.

Com a população acima descrita, o poder estatístico final do estudo é de 75% para rejeitar a hipótese nula, mantidos o nível de significância (alfa) em 5%, o limite de não inferioridade de 10% e os percentuais de sucesso nos subgrupos controle ativo e experimental de 90% e 100%, respectivamente.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

5.2.1 Características epidemiológicas

A mediana de idade entre os 29 pacientes alocados na pesquisa foi 55 anos, sendo 62% menor que 60 anos. O sexo feminino foi mais prevalente (69%). A tabela 5.1 apresenta a distribuição das características epidemiológicas nos dois subgrupos.

Tabela 5.1. Comparação das características epidemiológicas entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Variável, n (%) [*]	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13	P-valor
Idade (anos), mediana (IIQ)	55 (51-66)	56,5 (52,5-65,5)	54 (49-66)	0,53
Idade \geq 60 anos	11 (38)	6 (37)	5 (38)	0,99
Idade <60 anos	18 (62)	10 (63)	8 (62)	
Sexo feminino	20 (69)	10 (63)	10 (77)	0,45
Sexo masculino	9 (31)	6 (37)	3 (23)	

^{*}Exceto quando indicado diferentemente ao lado da variável. SC: subcutâneo, IV: intravenoso, IIQ: intervalo interquartil. P-valor calculado por Mann-Whitney e teste exato de Fisher

5.2.2 Classificação topográfica da neoplasia

A topografia da neoplasia mais frequente entre os pacientes do estudo foi o câncer ginecológico (28%), seguida da neoplasia do trato gastrointestinal, conforme apresentado na tabela 5.2.

Tabela 5.2. Classificação topográfica da neoplasia dos 29 pacientes alocados no estudo distribuídos pelos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV)

Classificação topográfica, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13
Ginecológico	8 (28)	4 (25)	4 (30)
Trato gastrointestinal	7 (24)	2 (13)	5 (38)
Cabeça e pescoço	3 (10)	2 (13)	1 (8)
Mama	3 (10)	2 (13)	1 (8)
Tórax	3 (10)	2 (13)	1 (8)
Urológico	3 (10)	2 (13)	1 (8)
Tecido osteoconectivo	1 (4)	1 (5)	0 (0)
Hematológico	1 (4)	1 (5)	0 (0)

SC: subcutâneo, IV: intravenoso

5.2.3 Dispositivos invasivos relacionados ao trato urinário

Cateter vesical de demora e nefrostomia foram os dispositivos invasivos relacionados ao trato urinário observados nos pacientes alocados no estudo. Catorze pacientes apresentavam ao menos um desses dispositivos invasivos relacionados ao trato urinário (48%), sendo que dois desses pacientes apresentavam ambos os dispositivos. Entre os 29 pacientes selecionados para o estudo, 31% tinham cateter vesical de demora e 24% tinham nefrostomia percutânea, conforme visto na tabela 5.3.

Tabela 5.3. Comparação do uso de dispositivos invasivos relacionados ao trato urinário entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Dispositivo invasivo, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13	<i>P</i> -valor
Cateter vesical de demora presente	9 (31)	5 (31)	4 (31)	0,99
Cateter vesical de demora ausente	20 (69)	11 (69)	9 (69)	
Nefrostomia percutânea presente	7 (24)	1 (6)	6 (46)	0,03
Nefrostomia percutânea ausente	22 (76)	15 (94)	7 (54)	

SC: subcutâneo, IV: intravenoso. *P*-valor calculado pelo teste exato de Fisher

5.2.4 Escala de funcionalidade

O KPS mais frequente no momento inicial da pesquisa foi 30%, presente em 59% dos pacientes do estudo; 90% dos pacientes apresentavam KPS igual ou menor que 40%. A tabela 5.4 apresenta a distribuição do KPS dos pacientes alocados na pesquisa.

Tabela 5.4. Escala de funcionalidade (KPS) dos 29 pacientes alocados no estudo distribuídos pelos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV)

KPS, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13
30	17 (59)	12 (75)	5 (38)
40	9 (31)	3 (19)	6 (46)
50	2 (7)	1 (6)	1 (8)
60	1 (3)	0 (0)	1 (8)
KPS \geq 50*	3 (10)	1 (6)	2 (15)
KPS \leq 40*	26 (90)	15 (94)	11 (85)

KPS: Karnofsky Performance Status, SC: subcutâneo, IV: intravenoso. *P*-valor = 0,57 (calculado por teste exato de Fisher)

5.2.5 Escala de prognóstico

Pela escala de prognóstico PaPScore, a classificação mais frequente foi a B, sobrevida em 30 dias entre 30 e 70%. A tabela 5.5 apresenta a distribuição dessa escala entre os pacientes da pesquisa.

Tabela 5.5. Escala de prognóstico PaPScore dos 29 pacientes alocados no estudo distribuídos pelos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV)

PaPScore, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13
A	13 (45)	8 (50)	5 (38)
B	14 (48)	6 (38)	8 (62)
C	2 (7)	2 (12)	0 (0)

PaP Score: Palliative Prognostic Score, SC: subcutâneo, IV: intravenoso.

5.2.6 Condições clínicas adjuvantes

Entre os 29 pacientes selecionados para o estudo, 31% apresentavam diabetes mellitus como comorbidade, 62% faziam uso de corticosteroide no momento da randomização e 52% apresentaram ITU nos três meses antes do início da pesquisa, conforme visto na tabela 5.6. Nenhum dos pacientes alocados na pesquisa era submetido a terapia renal substitutiva.

Tabela 5.6. Comparação da presença de condições clínicas adjuvantes entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Condições clínicas adjuvantes, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13	P-valor
Diabetes mellitus presente	5 (17)	4 (25)	1 (8)	0,34
Diabetes mellitus ausente	24 (83)	12 (75)	12 (92)	
Uso de corticosteroide	18 (62)	10 (63)	8 (62)	0,99
Sem uso de corticosteroide	11 (34)	6 (37)	5 (38)	
ITU nos 3 meses antecedentes	15 (52)	7 (44)	8 (62)	0,46
Sem ITU nos 3 meses antecedentes	14 (48)	9 (56)	5 (38)	

ITU: infecção do trato urinário, SC: subcutâneo, IV: intravenoso. P-valor calculado pelo teste exato de Fisher

5.2.7 Classificações das infecções urinárias

Entre os 29 pacientes selecionados para o estudo, 24% apresentaram ITU alta e 72% apresentaram ITU complicada, conforme visto na tabela 5.7.

Tabela 5.7. Comparação da classificação da ITU entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Classificação, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13	P-valor
Alta	7 (24)	1 (6)	6 (46)	0,03
Baixa	22 (76)	15 (94)	7 (54)	
Complicada	21 (72)	11 (69)	10 (77)	0,70
Não complicada	8 (28)	5 (31)	3 (23)	

ITU: infecção do trato urinário, SC: subcutâneo, IV: intravenoso. P-valor calculado pelo teste exato de Fisher

5.2.8 Duração da terapêutica

A mediana de tempo de uso do ertapenem entre os 29 pacientes alocados na pesquisa foi 7 dias, conforme apresentado na tabela 5.8.

Tabela 5.8. Comparação do tempo de uso de ertapenem para o tratamento de ITU entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Tempo de uso (dias)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13
Mediana	7	7	7
Intervalo interquartil	6-7	6-7	6-7
Mínimo	3	6	3
Máximo	13	9	13

SC: subcutâneo, IV: intravenoso. P-valor: 0,94 (Mann-Whitney)

5.2.9 Sintomas relacionados à infecção urinária

As medianas de quantificação dos principais sintomas relacionados às ITU foram: zero para polaciúria e urgência miccional, cinco para disúria e noctúria e seis para dor relacionada à micção. Trinta e quatro por cento dos pacientes apresentaram febre, aferida ou referida. A tabela 5.9 apresenta a distribuição desses sintomas entre os subgrupos.

Tabela 5.9. Comparação dos sintomas entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Variável, mediana (IIQ)*	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13	P-valor
Disúria	5 (0-8)	5,5 (3-7)	5 (0-9)	0,65
Polaciúria	0 (0-7)	2 (0-8)	0 (0-7)	0,75
Urgência miccional	0 (0-8)	4 (0-8)	0 (0-8)	0,54
Noctúria	5 (0-10)	5 (0-10)	4 (0-8)	0,92
Dor relacionada à micção	6 (0-8)	6,5 (0-9)	5 (0-7)	0,27
Febre presente, n (%)	10 (34)	5 (31)	5 (38)	0,71
Febre ausente n (%)	19 (66)	11 (69)	8 (62)	

*Exceto quando indicado diferentemente ao lado da variável. IIQ: intervalo interquartil, SC: subcutâneo, IV: intravenoso. P-valor calculado por Mann-Whitney e teste exato de Fisher

5.2.10 Exames laboratoriais

A mediana da leucometria total dos pacientes alocados na pesquisa foi 11200 células/ μ l, com mediana de percentual de linfócitos igual a 10%. Os valores medianos de albumina e PCR foram 2,8g/dl e 10mg/dl, respectivamente. O clearance de creatinina mediano, pela fórmula de Cockcroft-Gault, foi 84 ml/min. A tabela 5.10 apresenta a distribuição desses valores entre os subgrupos de exposição dos pacientes.

Tabela 5.10. Comparação das medianas dos valores laboratoriais dos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Variável, mediana (IIQ)	Total n: 29	Ertapenem SC n:16	Ertapenem IV n: 13	P-valor
Leucometria total (células/ μ l)	11200 (8700-14100)	9150 (8550-11750)	13000 (11200-19900)	0,04
Linfócitos (%)	10 (7-12)	10 (7,0-19,5)	9 (6-11)	0,26
Albumina (g/dl)	2,8 (2,4-3,1)	3,0 (2,8-3,5)	2,7 (2,3-2,8)	0,09
PCR (mg/dl)	10 (5-24)	7 (3,5-20,5)	11 (7-24)	0,35
Clearance de creatinina (ml/min)	84 (30-120)	94,5 (64-147)	62 (28-91)	0,18

SC: subcutâneo, IV: intravenoso, IIQ: intervalo interquartil, PCR: proteína C reativa, μ l: microlitro, ml/min: mililitro por minuto, g/dl: grama por decilitro, mg/dl: miligrama por decilitro. P-valor calculado por Mann-Whitney

5.3 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA

Entre os 29 pacientes incluídos na pesquisa, um deles não teve o agente etiológico da ITU identificado, pois havia mais de três microrganismos na urinocultura. A tabela 5.11 apresenta os agentes etiológicos identificados nas amostras de urina dos 29 pacientes incluídos no estudo.

Tabela 5.11. Microrganismos presentes nas amostras de urina dos 29 pacientes alocados no estudo

Microrganismo	Número absoluto (%), n: 29
<i>Escherichia coli</i>	19 (66)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3)
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1 (3)
<i>Morganella morganii</i>	1 (3)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (3)
>3 patógenos*	1 (3)

* Mais de três microrganismos presentes na cultura de urina, não havendo a identificação dos mesmos

Escherichia coli foi o agente etiológico mais comum das ITU, responsável por 65% das amostras de urinoculturas. A tabela 5.12 apresenta a distribuição deste e dos demais microrganismos entre os subgrupos da pesquisa.

Tabela 5.12. Comparação da frequência das bactérias presentes nas amostras de urina entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Patógeno, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13
<i>Escherichia coli</i>	19 (65)	11 (69)	8 (62)
Outras bactérias	10 (35)	5 (31)	5 (38)

SC: subcutâneo, IV: intravenoso. *P*-valor = 0,71 (teste exato de Fisher)

Com relação aos mecanismos de resistência, as bactérias fenotipicamente produtoras de ESBL e AmpC foram visualizadas em 31% e 14% das urinoculturas, respectivamente. Esses dados estão detalhados na tabela 5.13.

Tabela 5.13. Comparação da frequência dos mecanismos de resistência presentes nas bactérias isoladas nas amostras de urina entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Mecanismo de resistência, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13	<i>P</i> -valor
ESBL presente	9 (31)	4 (25)	5 (38)	0,69
ESBL ausente	20 (69)	12 (75)	8 (62)	
AmpC presente	4 (14)	1 (6)	3 (23)	0,30
AmpC ausente	25 (86)	15 (94)	10 (77)	

SC: subcutâneo, IV: intravenoso, ESBL: beta lactamase de espectro estendido; AmpC: beta lactamases cromossômicas induzíveis. *P*-valor calculado pelo teste exato de Fisher

A CIM do ertapenem estava disponível em 24 amostras bacterianas (83%) e em todas o valor foi menor que 0,5 mcg/mL.

5.4 AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS

5.4.1 Análise dos fatores determinantes para a cura microbiológica

Entre os 29 pacientes alocados na pesquisa, 83% apresentaram cura microbiológica. Para avaliação das variáveis potencialmente associadas a esse desfecho, foi feita análise univariada, apresentada na tabela 5.14.

Tabela 5.14. Análise univariada por intenção de tratamento entre as características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, laboratoriais e tratamento com o desfecho cura microbiológica das infecções do trato urinário dos 29 pacientes alocados no estudo

Variável, n (%)*	Total n: 29	Cura Microbiológica n: 24	Outro desfecho n: 05	OR	IC 95%	P-valor
Sexo masculino	9 (31)	7 (29)	2 (40)	0,62	0,08-4,53	0,64
Idade (anos), mediana (IIQ)	55 (51-66)	54,5 (50-61)	68 (67-69)	0,88	0,77-0,99	0,04
Idade >60 anos	11 (38)	6 (25)	5 (100)	NA	NA	NA
Topografia da neoplasia ¹						
Ginecológico	8 (28)	6 (25)	2 (40)	0,50	0,07-3,74	0,50
Trato gastrointestinal	7 (24)	6 (25)	1 (20)	1,33	0,12-14,38	0,81
Cabeça e pescoço	3 (10)	3 (13)	0 (0)	NA	NA	NA
Mama	3 (10)	3 (13)	0 (0)	NA	NA	NA
Tórax	3 (10)	2 (8)	1 (20)	0,36	0,03-5,03	0,45
Urológico	3 (10)	2 (8)	1 (20)	0,36	0,03-5,03	0,45
Tecido osteoconectivo	1 (3)	1 (4)	0 (0)	NA	NA	NA
Hematológico	1 (3)	1 (4)	0 (0)	NA	NA	NA
Pap Score ¹						
A	13 (45)	11 (46)	2 (40)	1,27	0,18-9,02	0,81
B	14 (48)	12 (50)	2 (40)	1,50	0,21-10,65	0,69
C	2 (7)	1 (4)	1 (20)	0,17	0,01-3,38	0,25
Cateter vesical	9 (31)	8 (33)	1 (20)	2,00	0,19-20,88	0,56
Nefrostomia	7 (24)	6 (25)	1 (20)	1,33	0,12-14,38	0,81
Diabetes Mellitus	5 (17)	4 (17)	1 (20)	0,80	0,07-9,18	0,86
Uso de corticosteroide	18 (62)	15 (63)	3 (60)	1,11	0,16-7,98	0,92

*Exceto quando indicado diferentemente ao lado da variável ¹Nessas variáveis, o grupo de comparação foi o total de todas as demais categorias
OR: *odds ratio*, IC95%: intervalo de confiança 95%; IIQ: intervalo interquartil; PaP Score: Palliative Prognostic Score; NA: não aplicável.
P-valor calculado por regressão logística

Tabela 5.14 (continuação). Análise univariada por intenção de tratamento entre as características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, laboratoriais e tratamento com o desfecho cura microbiológica das infecções do trato urinário dos 29 pacientes alocados no estudo

Variável, n (%) [*]	Total n: 29	Cura Microbiológica n: 24	Outro desfecho n: 05	OR	IC 95%	P-valor
KPS ¹						
30	17 (59)	13 (54)	4 (80)	0,30	0,03-3,05	0,31
40	9 (31)	8 (33)	1 (20)	2,00	0,19-20,88	0,56
50	2 (7)	2 (8)	0 (0)	NA	NA	NA
60	1 (3)	1 (4)	0 (0)	NA	NA	NA
KPS≥50	3 (10)	3 (13)	0 (0)	NA	NA	NA
ITU nos últimos 3 meses	15 (52)	11 (46)	4 (80)	0,21	0,02-2,18	0,19
ITU alta	7 (24)	5 (21)	2 (40)	0,39	0,05-3,04	0,37
ITU complicada	21 (72)	17 (71)	4 (80)	0,61	0,06-6,44	0,68
Ertapenem subcutâneo	16 (55)	13 (54)	3 (60)	0,78	0,11-5,60	0,81
ITU por <i>E. coli</i>	19 (66)	15 (63)	4 (80)	0,42	0,04-4,33	0,46
ITU por MO produtor de ESBL	9 (31)	8 (33)	1 (20)	2,00	0,19-20,88	0,56
ITU por MO do grupo CESPМ	4 (14)	3 (13)	1 (20)	0,57	0,05-6,97	0,66
Leucometria (células/μl), mediana (IIQ) ²	11200 (8700-14100)	10800 (8650-13600)	11700 (9200-15900)	1,00	0,99-1,00	0,56
Linfócitos (%), mediana (IIQ) ²	10 (7-12)	10 (7-12)	7 (6-11)	1,03	0,86-1,23	0,78
Albumina (g/dl), mediana (IIQ) ²	2,8 (2,4-3,1)	2,8 (2,4-3,1)	3,2 (2,9-3,6)	NA	NA	NA
PCR (mg/dl), mediana (IIQ) ²	10 (5-24)	11 (5-24)	10 (7-12)	NA	NA	NA
Clearance de Cr (ml/min), mediana (IIQ) ²	84 (30-120)	86 (41-126)	37 (20-84)	1,03	0,86-1,23	0,78

^{*}Exceto quando indicado diferentemente ao lado da variável

¹Nessas variáveis, o grupo de comparação foi o total de todas as demais categorias

²Valores no momento da randomização

OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança 95%; KPS: Karnofsky Performance Status; ITU: infecção do trato urinário; MO: microrganismo; ESBL: beta lactamase de espectro estendido; CESPМ: conjunto de bactérias que inclui *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Providencia spp*, *Morganella spp*; PCR: proteína C reativa; μl: microlitro; ml/min: mililitro por minuto; g/dl: grama por decilitro; mg/dl: miligrama por decilitro; Cr: creatinina; NA: não aplicável.

P-valor calculado por regressão logística

As covariáveis idade, Pap Score C e ITU nos últimos três meses apresentaram $P \leq 0,25$ na análise univariada e foram incluídas no modelo de regressão logística para análise multivariada, além do subgrupo de alocação, conforme visto na tabela 5.15. Após análise multivariada, não houve associação entre as covariáveis incluídas no modelo saturado e o desfecho cura microbiológica.

Tabela 5.15. Covariáveis incluídas para análise multivariada da associação com cura microbiológica das infecções do trato urinário dos 29 pacientes alocados no estudo, em modelo saturado

Covariável	OR	IC95%	P-valor
Idade	0,89	0,78-1,01	0,07
Pap Score C	0,26	0,01-9,42	0,46
ITU 3 meses	0,30	0,02-4,94	0,40
Subcutâneo	0,67	0,05-9,34	0,78

OR: *odds ratio*, IC95%: intervalo de confiança 95%

5.4.2 Análise do impacto da intervenção nos desfechos

Dos 29 pacientes incluídos no estudo, 25 terminaram o seguimento e quatro evoluíram a óbito antes do término do seguimento. Houve igual distribuição desses óbitos os subgrupos, com dois pacientes em cada. De acordo com a avaliação dos médicos paliativistas da equipe assistencial, nenhum desses óbitos foi relacionado ao evento infeccioso, sendo todos eles relacionados à progressão da doença neoplásica.

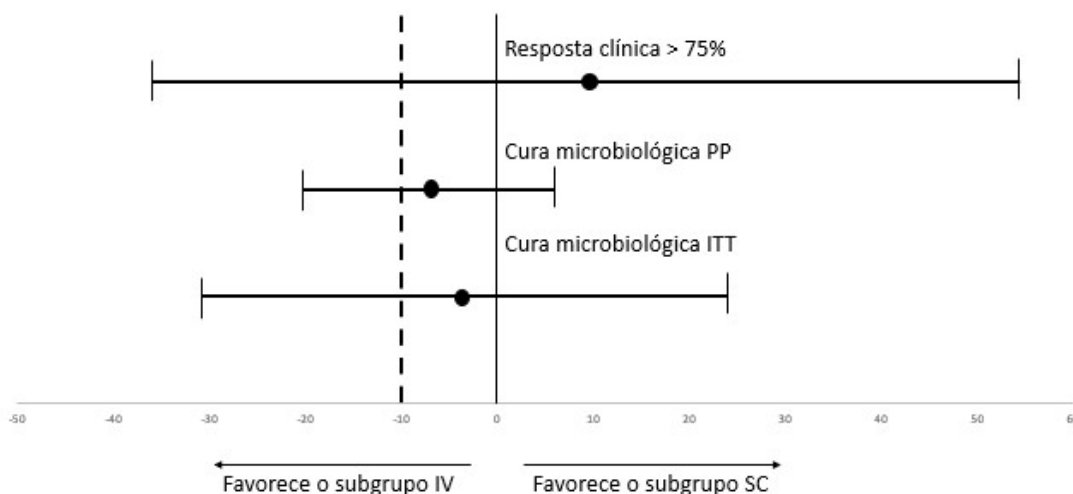
O desfecho por cura microbiológica foi analisado por estratégia de ITT e PP. A avaliação da resposta clínica foi analisada uma única vez, já que era necessário terminar a terapêutica, não havendo, portanto, análise por ITT. Além dos quatro pacientes com perda de seguimento, a avaliação da resposta clínica não foi executada em outros seis pacientes: um estava desorientado ao término do estudo (por progressão da doença oncológica) e cinco desses pacientes já se apresentavam inicialmente sem sintomatologia relacionada ao trato urinário quantificável (por presença de cateter vesical ou nefrostomia percutânea), não sendo possível avaliar melhora. Os desfechos por cura microbiológica e resposta clínica estão apresentados na tabela 5.16.

Tabela 5.16. Comparação dos desfechos entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos pacientes alocados no estudo

Desfecho	Ertapenem SC	% (IC95%)	Ertapenem IV	% (IC95%)	OR (IC95%)	DR% (IC95%)	<i>P</i> -valor
Cura microbiológica							
Estratégia ITT	13/16	81,2 (54,4-95,6)	11/13	84,6 (54,6-98,1)	0,79 (0,11-5,60)	-3,4 (-30,8-24,0)	0,60
Estratégia PP	13/14	92,9 (66,1-99,8)	11/11	100 (71,5-100)	NA	-7,1 (-20,6-6,3)	0,56
Resposta clínica total (>75%)	8/12	66,7 (34,9-90,1)	4/7	57,1 (18,4-90,1)	1,5 (0,22 -10,20)	9,6 (-35,8-54,9)	0,53
Qualquer resposta clínica	12/12	100 (73,5-100)	7/7	100 (59,0-100)	NA	NA	NA

SC: subgrupo subcutâneo; IV: subgrupo intravenoso; IC95%: intervalo de confiança 95%; OR: *odds ratio*; DR%: diferença de risco percentual; ITT: intenção de tratamento; PP: análise protocolar, NA: não aplicável. *P*-valor calculado pelo teste exato de Fisher

A figura 5.2 representa graficamente a diferença de risco percentual com intervalo de confiança 95% dos desfechos avaliados.



PP: análise protocolar; ITT: intenção de tratamento; IV: intravenoso; SC: subcutâneo

Figura 5.2: Representação gráfica da diferença de risco percentual com intervalo de confiança 95% dos desfechos avaliados nos subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos pacientes alocados no estudo.

5.5 AVALIAÇÃO DA TOLERABILIDADE

Não foram observados efeitos adversos relacionados à infusão do ertapenem que justificassem a suspensão do uso do fármaco, como por exemplo necrose cutânea, independente da via de alocação. Entre os 29 pacientes selecionados para o estudo, 59% apresentaram algum efeito adverso, conforme apresentado na tabela 5.17.

Tabela 5.17. Comparação da presença de eventos adversos entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Eventos adversos, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13
Presente	17 (59)	13 (81)	4 (31)
Ausente	12 (41)	3 (19)	9 (69)

SC: subcutâneo, IV: intravenoso. *P*-valor = 0,01 (teste exato de Fisher)

Dentre os eventos adversos relatados, ardência foi o mais frequente, predominando no subgrupo SC. A tabela 5.18 apresenta a distribuição desse evento adverso e dos demais eventos que foram relatados nos grupos de alocação.

Tabela 5.18. Comparação dos eventos adversos relatados entre os subgrupos intervenção (ertapenem SC) e controle ativo (ertapenem IV) dos 29 pacientes alocados no estudo

Evento adverso, n (%)	Total n: 29	Ertapenem SC n: 16	Ertapenem IV n: 13	P-valor
Ardência presente	10 (34)	9 (56)	1 (8)	0,01
Ardência ausente	19 (66)	7 (44)	12 (92)	
Elevação cutânea presente	9 (31)	7 (44)	2 (15)	0,13
Elevação cutânea ausente	20 (69)	9 (56)	11 (85)	
Dor presente	5 (17)	4 (25)	1 (8)	0,34
Dor ausente	24 (83)	12 (75)	12 (92)	
Prurido presente	5 (17)	3 (19)	2 (15)	0,99
Prurido ausente	24 (83)	13 (81)	11 (85)	

SC: subcutâneo, IV: intravenoso. P-valor calculado pelo teste exato de Fisher

5.6 ANÁLISE QUALITATIVA

Entre os 29 pacientes selecionados para o estudo, 19 (66%) responderam a entrevista semiestruturada a partir do quarto dia de uso do ertapenem acerca das suas percepções na participação da pesquisa (ANEXO 2). A partir da análise de conteúdo das respostas dos itens 6 a 10 da parte II, emergiram as seguintes categorias: conhecimento, efeitos locais e conveniência.

Na categoria “conhecimento”, foram incluídos registros que abordavam aspectos sobre a informação prévia sobre a via de uso do ertapenem. Nessa categoria, emergiram duas subcategorias. Em “desconhecimento sobre a via subcutânea” foram elencadas a pouca experiência prévia dos pacientes com essa rota para administração de fármacos. Já “conhecimento sobre a via intravenosa” congregou aspectos que surgiram de experiências anteriores dos pacientes com a via intravenosa, mais comumente usada nos estabelecimentos de saúde.

Os aspectos da percepção do paciente com o local de infusão do ertapenem foram incluídos na categoria “efeitos locais”. As subcategorias agruparam aspectos “positivos” e “negativos” do uso de ambas as vias, destacando sensações geradas nos pacientes durante o estudo.

Por fim, a categoria “conveniência” elencou a adequação e comodidade dos pacientes com a via de uso do ertapenem.

A tabela 5.19 apresenta essa análise, de acordo com as categorias construídas para este estudo.

Tabela 5.19. Categorias da análise de conteúdo sobre as percepções dos 19 pacientes que responderam a entrevista qualitativa do estudo

Categorias	Subcategorias	N	Exemplos
Conhecimento	Desconhecimento da via SC	6	“Se fosse SC, eu iria enfrentar, mas ia ficar com medo.” (P13 IV) “Fiquei com medo, mas vi que não era nada disso. Era mais prático.” (P21 SC)
	Conhecimento da via IV		“Se conseguir uma veia boa, que não me incomode, eu gosto.” (P26 IV)
Efeitos Locais	Negativo	7	“Fui furada várias vezes.” (P26 IV) “Achei estranho o inchaço e ardência.” (P22 SC)
	Positivo		“Não dói pra colocar.” (P29 SC) “Foi bom que coloquei na perna e eu não sinto muito.” (P22 SC)
Conveniência		6	“É mais prático.” (P21 SC) “Aproveitou o que já tinha” (P17 IV) “Fica imperceptível” (P10 SC)

N: número de relatos nessa categoria; P: paciente; SC: subgrupo subcutâneo; IV: subgrupo intravenoso.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado para comparar o uso de ertapenem subcutâneo ao uso do mesmo antimicrobiano intravenoso em pacientes em cuidados paliativos oncológicos com ITU. Pelo nosso conhecimento e pela extensa revisão bibliográfica do assunto realizada antes e durante a realização do estudo, este delineamento é inédito para a avaliação da eficácia de antibioticoterapia pela via subcutânea (AZEVEDO, 2011; COLIN *et al.*, 2019; HERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2021). Nesse contexto, há estudos retrospectivos (FORESTIER *et al.*, 2012; GAUTHIER *et al.*, 2014; NORIEGA; YARLEQUÉ LEÓN, 2018) e que objetivavam predominantemente análise de parâmetros farmacológicos, sem o enfoque em parâmetros clínicos (BARBOT *et al.*, 2003; WALKER *et al.*, 2005; FRASCA *et al.*, 2010).

O principal achado deste ensaio clínico é a elevada frequência de cura microbiológica de ITU (92,9%), associada à melhora clínica, em pacientes em cuidados paliativos oncológicos tratados com ertapenem subcutâneo, sem efeitos adversos graves relacionados a essa via de administração. Devido à ausência de estudos semelhantes ao aqui apresentado, comparações sobre a frequência de cura do ertapenem subcutâneo somente são possíveis com estudos que avaliaram o uso da via intravenosa. Semelhantemente aos resultados do presente estudo, os ensaios clínicos que avaliaram a frequência da resposta clínica e microbiológica do ertapenem pela via intravenosa em comparação à terapêutica padrão (ceftriaxone IV) para pacientes com ITU obtiveram valores elevados, 91,8%, 89,4% e 87,9% (TOMERA *et al.*, 2002; WELLS *et al.*, 2004; PARK *et al.*, 2012, respectivamente) para pacientes com ITU, mas sem comorbidades pré-estabelecidas como doença oncológica. Esses dados sugerem que mesmo nos pacientes com câncer avançado, que supostamente estariam mais propensos a desfechos desfavoráveis, o ertapenem subcutâneo tem uma elevada frequência de cura para ITU não grave. É pouco provável que outras variáveis tenham influenciado no desfecho cura microbiológica, uma vez que após ajustes para possíveis confundimentos nenhuma variável permaneceu associada a este desfecho.

A escolha do ertapenem como antimicrobiano no estudo foi motivada pelas suas características farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) que suportam o achado de não inferioridade encontrado no presente estudo. A análise PK/PD é atualmente postulada como uma das principais ferramentas para a otimização dos regimes de novos e antigos antimicrobianos (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015). A sua aplicação leva a uma maior probabilidade de sucesso terapêutico e menor chance de surgimento de bactérias resistentes. Segundo essa modelagem, os antimicrobianos são divididos em atuação tempo-dependente e concentração-dependente. Os antibióticos beta-lactâmicos exemplificam o primeiro grupo enquanto os aminoglicosídeos e as quinolonas são exemplos do segundo grupo. Para os beta-lactâmicos, como o ertapenem, quanto maior a porcentagem de tempo que a concentração sérica do antibiótico livre estiver acima da CIM, maior será a sua eficácia (ANDES *et al.*, 2004). Dados publicados com enfoque nos parâmetros farmacológicos do ertapenem SC mostraram elevada probabilidade da concentração sérica ser maior que a CIM por mais de 40% do tempo e valores correspondentes de AUC por infusão venosa (FRASCA *et al.*, 2010; ROUBAUD-BAUDRON *et al.*, 2019). Essas características farmacológicas tornam plausível o sucesso terapêutico encontrado.

A redução do somatório de sintomas associados à ITU relatados pelos pacientes foi outro achado relevante no presente estudo. Tratando-se de um estudo realizado em população de pacientes em cuidados paliativos oncológicos, esse achado tem extrema importância na prática clínica, uma vez que, o impacto de sintomas não controlados é sabidamente relacionado aos vários domínios da funcionalidade, como familiar, social, financeiro, espiritual e questões existenciais, podendo indiretamente refletir em piora da qualidade de vida do paciente (INGHAM *et al.*, 2015). Uma limitação dessa análise é o tamanho amostral reduzido, devido a perda de seguimento por óbitos (quatro pacientes), e por incapacidade de autoavaliação sobre a melhora clínica (seis pacientes). Contudo, todos os pacientes que puderam ser avaliados relataram elevada redução no somatório de sintomas relacionados à ITU (63,2% referiram melhora superior a 75%; 66,7% no subgrupo SC versus 57,1% no subgrupo IV), sugerindo uma potencial melhoria na qualidade de vida.

O presente estudo detectou uma excelente tolerabilidade local ao uso do ertapenem subcutâneo. Os eventos adversos relatados pelos pacientes foram classificados como leve, sem relevância clínica que justificasse a suspensão da terapêutica ou a inclusão de fármacos para controle de tais sintomas, apesar de significativamente mais frequentes no subgrupo intervenção. A ardência local foi o efeito adverso mais relatado, predominando no subgrupo intervenção. Semelhantemente, outros estudos que usaram ertapenem pela via SC também demonstraram efeitos adversos leves (FRASCA *et al.*, 2010; FERRY *et al.*, 2012; ROUBAUD-BAUDRON *et al.*, 2017, 2019), havendo apenas um relato na literatura de necrose cutânea (FORESTIER *et al.*, 2012), o que felizmente não foi observado no presente estudo. A boa tolerabilidade pela via subcutânea observada no presente estudo e a posologia com dose única diária tornam possível e atrativo o uso do ertapenem para os pacientes em cuidados paliativos e em assistência domiciliar.

A fragilidade dos pacientes arrolados no estudo é evidenciada através das frequências elevadas de KPS menor ou igual a 40% (90%), presença de dispositivos invasivos nas vias urinárias (48%), PAPScore B (48%) e idade maior de 60 anos (38%). Sabe-se que fragilidade venosa ou até mesmo a dificuldade técnica de obtenção do acesso venoso periférico são extremamente comuns em pacientes frágeis e com idade avançada, o que é agravado quando as terapêuticas prévias para doença oncológica estão presentes (JUSTINO *et al.*, 2013). Provavelmente, muitos pacientes do presente estudo tenderiam a apresentar pouca viabilidade venosa devido a esses fatores. Desse modo, estes dados sugerem que o uso do ertapenem subcutâneo possa ser útil no tratamento da ITU não grave na população idosa e frágil, sem prejuízo na eficácia, uma vez que não houve associação entre tais fatores e a ausência de cura microbiológica. Alternativas à via venosa para a administração de medicamentos são uma preocupação global, tendo em vista a tendência mundial de crescimento da população idosa e de pacientes em cuidados paliativos, além do considerável número de eventos adversos advindos desse procedimento, inclusive infecção local e sistêmica (MERMEL, 2017; MAILHE *et al.*, 2020). Assim, os achados deste ensaio clínico têm relevância no contexto sociodemográfico mundial, estando em consonância com as demandas atuais.

As bactérias detectadas nas ITU dos pacientes recrutados para o estudo apresentaram frequência de mecanismos de resistência elevada, 31% das bactérias eram fenotipicamente produtoras de ESBL e 14% eram bactérias do grupo CESP, classicamente produtoras de AMPc. Essas frequências de resistência são maiores que as descritas em ITU comunitárias (SCHITO *et al.*, 2009; MIRANDA *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2019; DE SOUZA DA-SILVA *et al.*, 2020). Contudo, as infecções do presente estudo são relacionadas à assistência à saúde, devido aos permanentes atendimentos dos pacientes oncológicos no sistema de saúde. Adicionalmente, 52% dos pacientes recrutados referiram tratamento de ITU nos últimos três meses. Essas características podem ter contribuído para a maior frequência de isolamento de bactérias multirresistentes nessas infecções (MICHAEL; DOMINEY-HOWES; LABBATE, 2014). Sabe-se que uma das maiores ameaças atuais à saúde global é o surgimento de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos disponíveis. O uso racional desses fármacos, conforme perfil microbiológico local, é necessário para prevenção da emergência e disseminação dessas bactérias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Assim, há de se considerar que o uso indiscriminado do ertapenem para o tratamento das ITU comunitárias deve ser desestimulado, considerando que é um antimicrobiano de espectro maior do que o necessário para o tratamento da maioria dessas ITU. Entretanto, em populações como a descrita nesse estudo, o uso do ertapenem é aceitável e mais provável na garantia de sucesso da terapêutica.

Na análise qualitativa acerca das percepções dos pacientes sobre a via usada para infusão do ertapenem, o principal destaque foi o pouco conhecimento dos indivíduos da pesquisa sobre a via subcutânea, entretanto, com satisfatória aceitação, destacando-se a praticidade e o pouco incômodo da via subcutânea. Estudos anteriores compararam a satisfação dos pacientes com as vias de acesso estabelecidas para administração de fármacos (STONER *et al.*, 2015; RIDYARD *et al.*, 2016), avaliando medicamentos para doenças crônicas como diabetes mellitus, esclerose múltipla e migrânea, com abordagem sobre o uso de insulina, hormônios e anticorpos monoclonais, principalmente. Não foram encontrados artigos comparando a satisfação de pacientes acerca da via de administração de fármacos comumente usados em cuidados paliativos,

recomendados pela OMS (WORLD PALLIATIVE CARE ALLIANCE, 2020), tampouco sobre a administração de antimicrobianos. Assim, trata-se de uma avaliação inédita e conseqüentemente sem possibilidade de comparação com outros resultados.

Ao comparar as características dos subgrupos de intervenção, percebe-se que as mesmas têm distribuição similar em relação à maioria das variáveis coletadas, o que indiretamente reflete a eficácia da randomização. Entretanto, observa-se que há uma diferença, percentual e estatisticamente significativa, entre os subgrupos de intervenção com relação à presença de NPC, à classificação dos órgãos acometidos (ITU alta ou baixa) e à leucometria. Houve um desequilíbrio ocasional, apesar de nenhuma quebra do protocolo de randomização durante o recrutamento dos pacientes, favorecendo um percentual maior de ITU alta no subgrupo controle ativo, o que possivelmente também explica a diferença na leucometria, com p valor abaixo de 0,05. Apesar de extremamente comum em ensaios clínicos, o uso de testes estatísticos para comparar as características de base é extremamente controverso, sendo considerado supérfluo pelo CONSORT (MOHER *et al.*, 2010). Tendo a randomização sido realizada corretamente, uma análise estatística entre os valores de base dos subgrupos é desnecessária, pois não testa hipótese científica, além de que quanto mais variáveis houver, mais provável que uma delas esteja desbalanceada para um dos subgrupos ao acaso (LEES; WANG; BAKHAI, 2006). Entretanto, há de se considerar que esse desbalanço não-proposital entre os subgrupos pode ter força prognóstica no resultado do estudo, pois a probabilidade de erradicação microbiológica é maior em ITU baixas. Porém, essas covariáveis não demonstraram ter impacto no resultado final nas análises para ajuste de confundimento. Avaliando as perdas de seguimento, houve quatro óbitos entre os pacientes arrolados (14%), todos por progressão da doença oncológica, com distribuição equalitária entre os subgrupos de tratamento, apesar de ligeiramente maior que o estimado inicialmente em 10%. Os pacientes de perda de seguimento no subgrupo IV tinham infecções altas, conseqüentemente mais graves. Essas perdas parecem não ter enviesado a amostra, pois a maioria dos pacientes com infecção alta permaneceu no subgrupo controle ativo.

O recrutamento de pacientes para o estudo esteve aquém do idealizado inicialmente no projeto, o que pode ter comprometido a variabilidade das características dos pacientes arrolados. Pelo menos duas causas foram percebidas que justificam esse fato: i) a impossibilidade de arrolar os pacientes em cuidados paliativos internados com ITU presumido, em decorrência do seu estado geral debilitado e frágil, da terminalidade próxima e funcionalidade baixa, o que dificultava o diagnóstico preciso de ITU; ii) a constante tentativa de desospitalização dos pacientes, o que impedia a entrada e manutenção de alguns pacientes no estudo. Uma estratégia possível para arrolar novos pacientes pensada no decorrer do projeto foi recrutar pacientes em outras unidades do INCA; entretanto não foi factível pela dificuldade no que concerne às definições de paciente em cuidados paliativos exclusivos nessas unidades. Com o recrutamento inferior ao planejado, o poder do estudo foi reduzido de 90% para 75%, resultando em um intervalo de confiança alargado, que engloba a margem de não inferioridade, tanto no desfecho cura microbiológica quanto em relação à resposta clínica, não sendo possível rejeitar a hipótese nula, apesar do elevado percentual de cura no subgrupo intervenção. Além disso, com o tamanho amostral obtido não foi possível realizar análises de subgrupos com maior possibilidade de falha, como por exemplo, ITU altas e complicadas, insuficiência renal e KPS menores.

Uma outra limitação exclusiva ao momento presente foi a pandemia de COVID19. A partir de março de 2020, os fluxos hospitalares precisaram ser redesenhados, principalmente nas unidades de internação do INCA, de modo a reduzir a transmissão cruzada de Sars-COV2 entre os pacientes e o corpo clínico do HC4. Com isso, houve menos leitos para internações eletivas, privilegiando os pacientes que necessitavam de internação de urgência e que não podiam ser monitorados à distância. Dessa forma, as internações passaram a ser mais criteriosas e curtas, com desospitalização precoce sempre que possível, dificultando ainda mais o recrutamento de pacientes para o estudo.

Além das limitações já citadas, como desbalanço da randomização quanto à classificação dos órgãos acometidos e amostra abaixo do ideal impossibilitando a análise de subgrupos, ressalta-se também o fato do estudo ter sido conduzido num único centro, com pacientes com características bastante

específicas, fatores que podem comprometer a validade externa dos resultados. Na avaliação qualitativa, observa-se também algumas limitações, como a baixa funcionalidade dos pacientes entrevistados, o que pode ter limitado o conteúdo das respostas e a seleção das categorias de análise. Ademais, estudos qualitativos usam frequentemente a saturação de conteúdo para a amostragem (FONTANELLA; RICAS; TURATO, 2008; MINAYO, 2017). Entretanto, nem todos os pacientes alocados no ensaio clínico foram submetidos às entrevistas semiestruturadas, não sendo possível afirmar que o esgotamento da amostra tenha sido atingido.

Não foi objetivo do presente estudo fazer análise econômica sobre as opções terapêuticas para tratamento de ITU. Entretanto, pode-se supor que o uso habitual do ertapenem, independente da via de administração, traria um aumento de custos, visto que esse fármaco é mais dispendioso que os antimicrobianos habitualmente utilizados para essa finalidade, como amoxicilina com ácido clavulânico ou ciprofloxacino. Mas há outras vantagens com o uso do ertapenem pela via SC, como viabilizar o tratamento anti-infeccioso para pacientes com acesso venoso difícil sem usar a via IM, considerada habitualmente mais dolorosa (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2008), além de possibilitar a terapêutica em ambiente domiciliar (FERRY *et al.*, 2020), o que poderia reduzir os custos globais do tratamento.

O presente estudo corrobora a importância de pesquisas em cuidados paliativos para a tomada de decisão, além de reforçar a importância do HC4, centro de excelência nacional na assistência, ensino e pesquisa em cuidados paliativos oncológicos. Projeções internacionais demonstram que a demanda por cuidados paliativos estará em ascensão devido ao envelhecimento das populações, à tendência de crescimento das doenças neoplásicas e a outras doenças crônicas não transmissíveis, além do constante risco global de surgimento de novas pandemias (WORLD PALLIATIVE CARE ALLIANCE, 2020). Por esses motivos, é necessário investimento público constante com o objetivo de melhor manejo desses pacientes, capacitação de mão de obra e incentivo à pesquisa nessa área do conhecimento. Há uma carência de informação científica de qualidade na literatura especializada em cuidados

paliativos, sobretudo de estudos com evidência robusta, como ensaios clínicos (HUI *et al.*, 2012; BOUÇA-MACHADO *et al.*, 2017), e também com abordagem do cenário nacional (DE LIMA *et al.*, 2021; OLIVEIRA, 2021). O desenvolvimento das pesquisas em cuidados paliativos, com metodologia rigorosa e visando evidências de elevada qualidade, será capaz de mitigar lacunas do conhecimento e seus conflitos, de modo a embasar a prática clínica com o devido tecnicismo, mas também garantindo a dignidade do paciente em processo de óbito.

Finalmente, esse estudo confirma, em concordância com trabalhos observacionais anteriores, a viabilidade do uso de antimicrobianos pela via subcutânea para tratamento de infecções sem critérios de gravidade, em particular as ITU, com elevada taxa de sucesso microbiológico nos pacientes que fizeram uso de ertapenem pela via subcutânea. Este estudo traz informações inéditas sobre o uso e a resposta clínica de antimicrobiano pela via SC, somando conhecimento a essa temática. Além disso, fortalece as evidências científicas para o manejo de pacientes em cuidados paliativos, em consonância com as técnicas que possibilitam conforto na terminalidade.

7 CONCLUSÕES

- A cura microbiológica entre os pacientes em cuidados paliativos oncológicos que usaram ertapenem para ITU pela via SC foi elevada e semelhante aos pacientes que fizeram o tratamento pela via intravenosa, tanto pela estratégia intenção de tratamento (81,2%) quanto pelos pacientes que finalizaram a terapêutica (92,9%);

- A hipótese de não inferioridade do ertapenem subcutâneo para tratamento de ITU em pacientes em cuidados paliativos oncológicos não pode ser confirmada ou rejeitada, tendo em vista que o intervalo de confiança da cura microbiológica ultrapassou a margem de não inferioridade previamente estabelecida;

- Houve considerável resposta clínica, com a redução dos sintomas de ITU apresentados no início da terapêutica. Todos os pacientes apresentaram alguma diminuição no percentual dos seus sintomas, mas 66,7% e 57,1% dos pacientes apresentaram redução de sintomas maior que 75% nos subgrupos intervenção e controle ativo, respectivamente;

- Houve mais efeitos adversos no grupo intervenção, com diferença estatisticamente significativa, contudo foi observada satisfatória tolerabilidade ao uso do ertapenem pela via subcutânea. Ardência foi o efeito adverso mais relatado, entretanto sem relevância clínica que justificasse a troca da via de uso ou associação de intervenções;

- A análise qualitativa revelou o pouco conhecimento dos indivíduos da pesquisa sobre o uso da via SC para administração de fármacos, entretanto, com satisfatória aceitação.

8 REFERÊNCIAS

ANDES, David et al. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 24, n. 2, p. 477–502, 2004.

ASÍN-PRieto, Eduardo; RODRÍGUEZ-GASCÓN, Alicia; ISLA, Arantxazu. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p. 319–329, 2015.

AZEVEDO, Eliete Farias. **Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura**. 2011. 153 f. Universidade de São Paulo, 2011.

AZEVEDO, Eliete Farias; BARBOSA, Maria Fernanda. Via subcutânea: a via parenteral de escolha para administração de medicamentos e soluções de reidratação em Cuidados Paliativos. **Man. Cuid. Paliativos**. 2. ed. São Paulo: ANCP, 2012. p. 229–59.

BARBOT, A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 9, p. 1528–1534, 2003.

BARDIN, Laurence. **Análise de conteúdo**. 1. ed. São Paulo: Almedina, 2016.

BARUA, Pranoy; BHOWMICK, Bimal. Hypodermoclysis - A victim of historical prejudice. **Age and Ageing**, v. 34, n. 3, p. 215–217, 2005.

BAZAZ, Rohit; CHAPMAN, Ann; WINSTANLEY, Trevor. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Gram-negative organisms. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 7, p. 1510–1513, 2010.

BORNER, Klaus et al. Comparative pharmacokinetics of ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration. **Chemotherapy**, v. 31, n. 4, p. 237–45, 1985.

BOUÇA-MACHADO, Raquel et al. Clinical trials in palliative care: A systematic review of their methodological characteristics and of the quality of their reporting. **BMC Palliative Care**, v. 16, n. 1, p. 1–12, 2017.

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, 2013.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BROADHURST, Daphne et al. Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. **PLoS ONE**, v. 15, n. 8 August, p. 1–31, 2020.

BRUNO, Vanessa Galuppo. Hypodermoclysis: a literature review to assist in clinical practice. **Einstein**, v. 13, n. 1, p. 122–128, 2015.

CACCIALANZA, Riccardo; CONSTANS, Thierry; COTOGNI, Paolo. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition : A Review. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 42, n. 2, p. 296–307, 2018.

CAMPOS, Claudinei José Gomes. Método de análise de conteúdo: ferramenta para a análise de dados qualitativos no campo da saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 57, n. 5, p. 611–614, 2004.

CAVALCANTE, Ricardo Bezerra; CALIXTO, Pedro; PINHEIRO, Marta Macedo Kerr. Análise de conteúdo: Considerações gerais, relações com a pergunta de pesquisa, possibilidades e limitações do método. **Informacao e Sociedade**, v. 24, n. 1, p. 13–18, 2014.

CAZAUBON, Yoann et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin administered by subcutaneous or intravenous route and simulation of optimal loading dose regimen. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 10, p. 2804–2812, 2017.

CHAN, Jason; SEMENOV, Yevgeniy; GOURIN, Christine. Postoperative Urinary

Tract Infection and Short-Term Outcomes and Costs in Head and Neck Cancer Surgery. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 148, n. 4, p. 602–610, 2013.

CHAN, V. O. et al. Intramuscular injections into the buttocks: Are they truly intramuscular? **European Journal of Radiology**, v. 58, n. 3, p. 480–484, 2006.

CLARK, David. From margins to centre: a review of the history of palliative care in cancer. **Lancet Oncology**, v. 8, n. 5, p. 430–438, 2007.

COLIN, E. et al. Subcutaneously administered antibiotics. **Médecine et Maladies Infectieuses (in press)**, 2019.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Cuid. Paliat.** 1. ed. São Paulo: CREMESP, 2008.

COUTINHO, Evandro; CUNHA, Geraldo. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 2, p. 146–151, 2005.

COUTINHO, Evandro; HUF, Gisele; BLOCH, Katia. Ensaios clínicos pragmáticos: uma opção na construção de evidências em saúde Pragmatic clinical trials: an option in the construction of health-related evidence. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 19, n. 4, p. 1189–1193, 2003.

DAYANANDA, L et al. Intended intramuscular gluteal injections: Are they truly intramuscular? **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 60, n. 2, p. 175–8, 2014.

DE LIMA, Crislaine et al. The impact of international research collaborations on the citation metrics and the scientific potential of south american palliative care research: Bibliometric analysis. **Annals of Global Health**, v. 87, n. 1, p. 1–11, 2021.

DE SOUZA DA-SILVA, Ana Paula et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: Impact of Escherichia coli genotypes ST69 and ST131. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, n. July, p. 104452, 2020.

EL SAMAD, Youssef et al. Tolerability and plasma drug level monitoring of

prolonged subcutaneous teicoplanin treatment for bone and joint infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 10, p. 6365–6368, 2016.

FDA/CDER. Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. **Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research**, v. Revision 1, n. June, 2018.

FERRELL, Betty et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. **Journal of Oncology Practice**, v. 13, n. 2, p. 119–121, 2017.

FERRY, Tristan et al. Outpatient Subcutaneous Antimicrobial Therapy (OSCAT) as a Measure to Improve the Quality and Efficiency of Healthcare Delivery for Patients With Serious Bacterial Infections. **Frontiers in Medicine**, v. 7, n. December, p. 1–7, 2020.

_____. Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection. **Journal of Infection**, v. 65, n. 6, p. 579–582, 2012.

FINK, Doug et al. Shortening duration of ertapenem in outpatient parenteral antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections: A retrospective study. **PLoS ONE**, v. 14, n. 9, p. 1–7, 2019.

FONTANELLA, Bruno José Barcellos; RICAS, Janete; TURATO, Egberto Ribeiro. Amostragem por saturação em pesquisas qualitativas em saúde: contribuições teóricas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 1, p. 17–27, 2008.

FONZO-CHRISTE, Caroline et al. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: Survey of practice and systematic literature review. **Palliative Medicine**, v. 19, n. 3, p. 208–219, 2005.

FORBAT, Liz et al. How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. **J Clin Nurs**, v. 26, n. 0, 2017.

FORESTIER, E. et al. Ertapénem intraveineux ou sous-cutané pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie sécrétrice de BLSE. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 42, n. 9, p. 440–443, 2012.

_____. Subcutaneously administered antibiotics: A national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 4, p. 370.e1-370.e3, 2015.

FOXMAN, Betsy. The epidemiology of urinary tract infection. **Nature Reviews Urology**, v. 7, n. 12, p. 653–660, 2010.

_____. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 1–13, 2014.

FRASCA, Denis et al. Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 924–926, 2010.

FROSSARD, Andrea. A formação profissional numa perspectiva interdisciplinar: os cuidados paliativos em foco. **Revista Magistro**, v. 2, n. 12, p. 105–122, 2015.

GAUTHIER, D. et al. Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 6, p. 275–280, 2014.

GORDIS, Leon. Avaliação da eficácia de medidas preventivas e terapêuticas - ensaios clínicos randomizados. **Epidemiologia**. 4. ed. Baltimore: Revinter, 2010. p. 131–146.

GOUTELLE, Sylvain et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of ertapenem administered by subcutaneous or intravenous route in patients with bone and joint infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, p. 987–994, 2018.

GRIGORYAN, Larissa; TRAUTNER, Barbara W.; GUPTA, Kalpana. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: A review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 16, p. 1677–1684, 2014.

GUPTA, Kalpana et al. International clinical practice guidelines for the treatment

of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 5, p. 103–120, 2011.

HAHN, Seokyung. Understanding noninferiority trials. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 55, n. 11, p. 403–407, 2012.

HARB, George et al. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. **Current Medical Research & Opinion**, v. 26, n. 2, p. 279–288, 2010.

HERNÁNDEZ-RUIZ, Virgilio et al. Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 22, n. 1, p. 50- 55.e6, 2021.

HOOTON, Thomas et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 5, p. 625–663, 2010.

HUI, David et al. Quality of the supportive and palliative oncology literature: A focused analysis on randomized controlled trials. **Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 8, p. 1779–1785, 2012.

INGHAM, Jane et al. The measurement of, and tools for, pain and other symptoms. **Oxford Textb. Palliat. Med.** 5. ed. Oxford: University Press, 2015. p. 376–390.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Conheça o Hospital do Câncer IV**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

_____. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019a.

_____. **Glossário temático: Controle de Câncer**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

_____. **Hospital do Câncer IV.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/atendimento-inca/hospital-do-cancer-iv>>. Acesso em: 3 set. 2019b.

_____. **Institucional.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/institucional>>. Acesso em: 3 set. 2019c.

_____. **Terapia Subcutânea no Câncer Avançado - Série Cuidados Paliativos.** Rio de Janeiro: INCA, 2009.

JONES, Graham B et al. Subcutaneous drug delivery : An evolving enterprise. v. 9166, p. 1–4, 2017.

JUSTINO, Eveline et al. Hipodermóclise Em Pacientes Oncológicos Sob Cuidados Paliativos. **Cogitare Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 84–89, 2013.

KARNOFSKY, David et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. **Cancer**, v. 1, n. 4, p. 634–656, 1948.

KUMAR, Sampath et al. Urinary tract infections. **Disease-a-Month**, v. 61, n. 2, p. 45–59, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2014.12.002>>.

LAMATTINA, Jonh; GOLAN, David. Farmacocinética. **Princípio Farmacol. - A base fisiopatológica da Farmacoter.** Porto Alegre: AMGH, 2010. p. 28–45.

LEES, Belinda; WANG, Duolao; BAKHAI, Ameet. Presenting Baseline Data. **Clin. Trials A Pract. Guid. to Des. Anal. Report.** London: Remedica, 2006. p. 385–390.

LIVERMORE, David; SEFTON, Armine; SCOTT, Geoffrey. Properties and potential of ertapenem. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 3, p. 331–344, 2003.

MACEDO, Filipa et al. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, p. 1361–1367, 2018.

MACIEL, Maria Goretti Sales. Definições e princípios. **Cuid. Paliat.** São Paulo:

ANCP, 2008. p. 15–32.

MAGPI. **Magpi**. Disponível em: <<https://home.magpi.com/>>. Acesso em: 3 set. 2019.

MAILHE, Morgane et al. Complications of peripheral venous catheters: The need to propose an alternative route of administration. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 105875, 2020.

MARANGONI, Denise Vantil; MOREIRA, Beatriz Moreira. Infecções do trato urinário. **Doenças Infecç. Conduta diagnóstica e Ter.** Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2008. p. 425–455.

MAY, Peter et al. Prospective cohort study of hospital palliative care teams for inpatients with advanced cancer: Earlier consultation is associated with larger cost-saving effect. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 25, p. 2745–2752, 2015.

MCDANEL, Jennifer et al. Incidence of extended-spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *klebsiella* infections in the United States: A systematic literature review. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 38, n. 10, p. 1209–1215, 2017.

MERCK SHARP DOHME. Invanz. [Bula]. 2016.

MERMEL, Leonard. Short-term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 10, p. 1757–1762, 2017.

MICHAEL, Carolyn Anne; DOMINEY-HOWES, Dale; LABBATE, Maurizio. The antimicrobial resistance crisis: Causes, consequences, and management. **Frontiers in Public Health**, v. 2, n. SEP, p. 1–8, 2014.

MINAYO, Maria. Amostragem e saturação em pesquisa qualitativa: consensos e controvérsias. **Revista Pesquisa Qualitativa**, v. 5, n. 7, p. 1–12, 2017.

MIRANDA, Érique et al. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São**

Paulo, v. 56, n. 4, p. 313–324, 2014.

MOHER, David et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ**, v. 340, 2010.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)**. 5. ed. Bethesda: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2017.

NAYLOR, Cláudia et al. Survival of Women With Cancer in Palliative Care: Use of the Palliative Prognostic Score in a Population of Brazilian Women. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 39, n. 1, p. 69–75, jan. 2010.

NORIEGA, Oscar Duems; YARLEQUÉ LEÓN, Sulema N. Antibiotics by Subcutaneous Route: A Safe and Efficient Alternative. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 19, n. 6, p. 553–554, 2018.

NOSOVA, K et al. Urinary tract infections in meningioma patients: analysis of risk factors and outcomes. **Journal of Hospital Infection**, v. 83, p. 132–139, 2013.

OLIVEIRA, Livia Costa de. Pesquisa em Cuidado Paliativo no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 3, p. 1–3, 2021.

ORTIZ-ÁLVAREZ, Arturo et al. Outpatient ertapenem therapy in an ESBL-high-prevalence area: An efficacy, safety, and cost study. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 111–117, 2019.

PARK, Dae Won et al. Comparison of ertapenem and ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis and other complicated urinary tract infections in Korean adults: A randomized, double-blind, multicenter trial. **Journal of Korean Medical Science**, v. 27, n. 5, p. 476–483, 2012.

PEETERS, Olivier et al. Teicoplanin-Based Antimicrobial Therapy in Staphylococcus Aureus Bone and Joint Infection: Tolerance, Efficacy and Experience with Subcutaneous Administration. **BMC Infect Dis**, v. 16, n. 1, p. 622, 2016.

PEREIRA, Ivanyse. Hipodermóclise. **Cuid. Paliat.** 2. ed. São Paulo: ANCP, 2008. p. 259–272.

PEREIRA, Juliano et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Isolates from urinary tract infections in southern Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 2, p. 173–181, 2019.

PIAGGIO, Gilda et al. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials. Extension of the CONSORT 2010 Statement. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 308, n. 24, p. 2594, 2012.

PINTO, Valdair. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 9, n. 3, p. 145–151, 2010.

POUDEROUX, Cécile et al. Subcutaneous Suppressive Antibiotic Therapy for Bone and Joint Infections: Safety and Outcome in a Cohort of 10 Patients. **J Antimicrob Chemother**, v. 74, n. 7, p. 2060–2064, 2019.

RADBRUCH, Lukas et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. **Palliative Medicine**, v. 25, n. 5, p. 578–96, 2011.

REINBOLT, Raquel et al. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 30, n. 2, p. 175–182, 2005.

RIDYARD, Colin et al. A Systematic Review of Patients' Perspectives on the Subcutaneous Route of Medication Administration. **Patient**, v. 9, n. 4, p. 281–292, 2016.

RODRIGUES, Luciana de Oliveira Ramadas. **Uso de antimicrobianos em pacientes com câncer avançado: experiência da unidade de cuidados paliativos do Instituto Nacional de Câncer**. 2014. 77f f. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.

ROSENBERG, Joseph H et al. Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: a systematic review. **Journal of palliative medicine**, v. 16, n. 12, p. 1568–74, 2013.

ROSSI, Flavia; ANDREAZZI, Denise. Bacilos Gram-negativos: Beta-lactamases.

Resist. Bact. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 65–93.

ROUBAUD-BAUDRON, Claire et al. Is the subcutaneous route an alternative for administering ertapenem to older patients? PHACINERTA study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. September, p. 3546–3554, 2019.

_____. Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: A French national prospective study. **Age and Ageing**, v. 46, n. 1, p. 151–155, 2017.

ROWE, Theresa Anne; JUTHANI-MEHTA, Manisha. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 75–89, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.004>>.

SADER, Helio et al. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 25–79, 2004.

SANTOS, Cledy Eliana dos et al. Palliative care in Brasil: Present and future. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 6, p. 796–800, 2019.

SCHITO, Gian Carlo et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 34, n. 5, p. 407–413, 2009.

SCHWARTZ, Daniel; LELLOUCH, Joseph. Explanatory and Pragmatic Attitudes in Therapeutical Trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 62, n. 5, p. 499–505, maio 2009.

SEALED ENVELOPE LTD. **Power calculator for binary outcome non-inferiority trial**. Disponível em: <www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior>. Acesso em: 29 jul. 2019.

SHEKA, Adam; TEVIS, Sarah; KENNEDY, Gregory. Urinary tract infection after surgery for colorectal malignancy: risk factors and complications. **The American Journal of Surgery**, v. 211, n. 1, p. 31–39, 2016.

SLEEMAN, Katherine et al. The escalating global burden of serious health-

related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 7, p. e883–e892, 2019.

SLESÁK, Günther et al. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: A randomized trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, n. 2, p. 155–160, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. **O Uso da Via Subcutânea em Geriatria e Cuidados Paliativos**. Rio de Janeiro: SBGG, 2016.

SODRE, Celso; AZULAY, David; AZULAY, Rubem. Pele | Função, Estrutura, Fisiologia e Embriologia. **Dermatologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 35–64.

STONER, Kelly et al. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. **Patient**, v. 8, n. 2, p. 145–153, 2015.

TAKHAR, Sukhjit; MORAN, Gregory. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 33–48, 2014.

TEMEL, Jennifer et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. **The new england journal of Medicine**, v. 363, p. 733–742, 2010.

TOMERA, Kevin et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: Results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 9, p. 2895–2900, 2002.

TRAD, Mohamad Ali et al. Ertapenem in outpatient parenteral antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections. **Journal of Chemotherapy**, v. 29, n. 1, p. 25–29, 2017.

WALKER, Paul et al. Subcutaneous administration of cefepime. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 30, n. 2, p. 170–174, 2005.

WELLS, Wilbur et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults:

Combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. SUPPL. 2, p. 67–74, 2004.

WHITE, Patrick H. et al. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 25, n. 5, p. 438–443, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan on antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2017.

_____. **National Cancer Control Programmes**. Geneva: WHO, 2002.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **JAMA**, v. 310, n. 20, p. 2191–2194, 2013.

WORLD PALLIATIVE CARE ALLIANCE. **Global atlas of palliative care**. 2. ed. London: WHPCA, 2020.

ZOCCOLI, Thayana. Introdução aos Cuidados Paliativos. **Desmistificando Cuid. Paliativos**. Brasília: PublicaLivros, 2019. p. 17–32.

9 ANEXOS

ANEXO A: QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

Identificação

1.Número no estudo

2.Sexo

- Feminino
- Masculino

3.Data de Nascimento

4.Idade

Dados Clínicos e Oncológicos

5.Peso

6.Altura

7.Classificação Topográfica da Neoplasia

- Cabeça e Pescoço
- Trato gastrointestinal
- Ginecológico
- Torácico
- Mama
- Tecido Ósseo e conectivo
- Urológico
- Hematológico
- Neurológico

8.PaP Score

- A
- B
- C

9.Dispositivo relacionado ao trato urinário

- Sim
- Não

10.Qual?

- Nefrostomia
- Cistostomia
- Cateter Vesical de Demora

11.CVD trocado?

- Sim
- Não

12.KPS

- 10
- 20
- 30
- 40
- 50
- 60
- 70
- 80
- 90
- 100

13.DM

- Sim
- Não
- Não disponível

14.Uso de Corticostreioide atualmente

- Sim
- Não
- Não disponível

15.Uso de fenazopiridina

- Sim
- Não
- Não disponível

16.Terapia Renal Substitutiva

- Sim
- Não

17.ITU nos últimos 3 meses

- Sim
- Não
- Não disponível

Infecção do Trato Urinário

18.Disuria Inicial

19.Polaciúria Inicial

20.Urgência Inicial

21.Noctúria Inicial

22.Dor relacionada à micção Inicial

23.Febre não aferida

- sim
- não

24.Febre aferida

25.Classificação anatômica

- Alta
- Baixa

26.Complicação anatômica, disfuncional ou instrumentalização?

- Sim
- Não

Intervenção

27.Randomização

- IV
- SC

28.Entrada no estudo

29.Dose de ertapenem

- 1g
- 0,5g

30.Topografia do acesso

31.Efeito Adverso

- Sim
- Não

32.Microorganismo na URCT

33.Perfil de sensibilidade

Desfechos

34.KPS

- 10
- 20
- 30
- 40
- 50

- 60
- 70
- 80
- 90
- 100

35. Disuria final

36. Polaciuria final

37. Urgencia final

38. Nocturia final

39. Dor relacionada à micção final

40. Febre após início atb

- sim
- não

41. Quantas horas?

42. Fim do tratamento

43. Desfecho por

- Óbito
- Cura microbiológica
- Manutenção bactéria

Exames Complementares

44. PCR

45. Albumina

46. Creatinina

47. Leucometria

48. Porcentagem de Linfócitos

49. Clearance Creatinina

ANEXO B: QUESTIONÁRIO PARA A AVALIAÇÃO QUALITATIVA



Questionário para avaliação aplicado aos pacientes em cuidados paliativos que participaram da pesquisa com utilização do ertapenem subcutâneo ou venoso

Número na pesquisa: _____

Via de administração do medicamento: () Subcutânea () Venosa

I- Perfil do paciente

Nº	Dados Pessoais	Respostas
1	Local de nascimento	
2	Local em que reside	
3	Religião de origem	
4	Religião que segue	
Nº	Informações adicionais disponibilizadas pelo prontuário	Respostas
5	Serviço social	<p>a- Grau de escolaridade/ Formação () Analfabeto () 1º grau/ ensino fundamental/ alfabetização até 9º ano; () 2º grau/ ensino médio/ 1º, 2º, 3º ano; () 3º grau/ ensino superior/ faculdade;</p> <p>b- Profissão/ocupação () _____ / _____ () Aposentado;</p> <p>c- Renda familiar (1 salário-mínimo= R\$937; Fonte: Decreto 8.948/2016)</p> <p>d- Sistema de saúde oferece serviços necessários para auxiliar nas necessidades de saúde/ quais suas necessidades?</p>

		<input type="checkbox"/> Transporte; <input type="checkbox"/> Disponibilização de medicamentos; <input type="checkbox"/> Apoio à família e <input type="checkbox"/> ao indivíduo; <input type="checkbox"/> Outras necessidades: f- Situação conjugal g- Nº de filhos g- Possui cuidador? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim; _____
6	Enfermagem	a- História clínica

II- Percepções do paciente sobre a pesquisa

Nº	Perguntas	Respostas										
1	O que você está achando sobre sua participação nesta pesquisa?											
2	Relacionada à instalação do dispositivo	Circule o número de acordo com a intensidade do sinal ou sintoma, sendo 0 a sua ausência e 10 maior valor possível e NR não respondeu										
	- Local de punção hoje:	<table border="1"> <tr> <td>Ansiedade</td> <td>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR</td> </tr> <tr> <td>Medo</td> <td>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR</td> </tr> <tr> <td>Dor</td> <td>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR</td> </tr> <tr> <td>Hematoma local</td> <td>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR</td> </tr> <tr> <td>Outro:</td> <td>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR</td> </tr> </table>	Ansiedade	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	Medo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	Dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	Hematoma local	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	Outro:	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR
Ansiedade	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR											
Medo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR											
Dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR											
Hematoma local	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR											
Outro:	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR											
	- Tempo de punção:											

3	Relacionado à infusão do ertapenem	Circule o número de acordo com a intensidade do sinal ou sintoma, sendo 0 a sua ausência e 10 maior valor possível e NR não respondeu		
		Ansiedade	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Medo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Ardência	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Prurido	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Náusea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Vômito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Tontura/Hipotensão	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Aumento da PA/ Taquicardia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Dispneia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Elevação cutânea (infiltração ou extravasamento) / Edema	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
		Outro:	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR	
4	Relacionado à alteração local após a administração do ertapenem	Circule o número de acordo com a intensidade do sinal ou sintoma, sendo 0 a sua ausência e 10 maior valor possível e NR não respondeu		
		Edema	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Ardência	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Prurido	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Eritema	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Calor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Outro:	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
5	Relacionado ao período de utilização do ertapenem -No período de utilização do ertapenem, você notou o aparecimento de algum sintoma/intensificou algum sintoma preexistente?	Circule o número de acordo com a intensidade do sinal ou sintoma, sendo 0 a sua ausência e 10 maior valor possível e NR não respondeu		
		Náusea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Vômito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Dor abdominal	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Diarreia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Constipação	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Sonolência	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Fadiga	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Convulsões	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	
		Febre	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR*	

		Outro:	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NR
6	Qual a sua avaliação sobre a via em que foi administrada a medicação?	-Geral -Pontos positivos -Pontos negativos	
7	Como você se sentiu quando soube qual a via de administração seria utilizada? Justifique.		
8	Gostaria que a via de administração selecionada para seu tratamento tivesse sido outra? Caso sim, justifique.		
9	Tem alguma dúvida, pergunta ou sugestão referente à pesquisa?		
10	Você gostaria de falar alguma coisa?		

ANEXO C: REVISÃO SISTEMÁTICA A PUBLICAR

What is known about subcutaneous antimicrobial for bacterial infections? A systematic review of clinical response and side effects

Abstract

Background: subcutaneous use of antimicrobials can be essential when another route of administration is not available, what is a common problem in patients during palliative care and end of life. Most knowledge about administration of subcutaneous antimicrobials focus on the pharmacological characteristics of these medicines. Information concerning infection resolution and side effects of subcutaneous use of antimicrobial are very necessary. **Aim:** the goal of this study is to analyze clinical response and side effects of antimicrobial administered by subcutaneous route. **Design:** systematic review and narrative synthesis, registered on PROSPERO (CRD42019125528). **Data sources:** medline, The Cochrane Library, Embase, Web of Science and ClinicalTrials databases were searched in December 2020 for studies published since January 2000. No design or type of infection restriction were applied. The primary outcome observed is clinical and/or microbiological cure. **Results:** a total of 4,550 publications were identified. Eleven studies were selected for full text review and data extraction, including 3 case-series, 3 case-reports, 4 cohorts and 1 quasi experimental. Most of 704 episodes of infection were urinary (41.5%) and respiratory (37.5%) tract infections. Those were treated mostly with subcutaneous ceftriaxone (61.9%; n: 436), followed by ertapenem (22.9%; n: 161), teicoplanin (7.2%; n: 51) and amikacin (5.3%; n: 37). Two skin necrosis were cited. The overall frequency of cure varied from 57 to 100%. **Conclusion:** this systematic review suggests subcutaneous use of antimicrobials can be effective and safe in infection with mild severity.

Keywords: palliative care, infections, antimicrobial agents, systematic review, subcutaneous tissue, subcutaneous injections, side effects, drug administration routes

Background

Patients with advanced disease are predisposed to infections for several reasons, such as use of use of invasive devices, cachexia, low functionality, and immunosuppression¹. Although there is no consensus about the treatment of infectious conditions in patients in palliative care, the antimicrobial administration by intravenous route is frequently done along the days before the death of these patients². This practice can increase distress producing interventions such as the insertion of new venous catheter³. In this context, the use of subcutaneous route for antimicrobial administration can bring well-being to patients in palliative care.

The subcutaneous route is getting more habitual to administrate drugs, as patients have one or more prohibition to other routes. In palliative care, oral route can be blocked by consciousness reduction or severe digestive system obstructions⁴; a feasible intravenous access may be hard because of losing venous elasticity, due to previous use of sclerosing agents or aging⁵; intramuscular route is usually painful and has several contraindications such as severe cachexia and coagulopathies⁶. Several drugs such as opioids, haloperidol, dexamethasone, or midazolam are usually administered subcutaneously, especially in the setting of advanced cancer disease, geriatric patients, or palliative care⁷.

Subcutaneous route is not commonly used for antimicrobial administration, though it can be an alternative when the most usual routes are not available. Subcutaneous tissue, also called hypodermis, extends over the entire body surface, located between skin and deep fascia that covers muscles, functioning as a thermal insulation and energy storage⁸. It is composed by blood vessels, lymphatic capillaries, adipose and connective tissue, directly connected to epidermis by collagen and elastic fibers. Unlike other skin layers, hypodermis has few pain receptors. Additionally, it presents advantages like enabling early de-hospitalization, besides low risk of discomfort and local complications, such as infection and thrombosis⁹.

Most articles about administration of subcutaneous antimicrobials focus on the pharmacological characteristics of these medicines^{6,10-12}. Few is known concerning infection resolution and side effects with use of subcutaneous antimicrobial. Some reports described

absence of severe cutaneous reactions and a good successful response, particularly for subcutaneous administration of antimicrobials with time-dependent action.

The main goal of this systematic review is to study if there are evidences to support the treatment of infection episodes with subcutaneous antimicrobial. For that, studies concerning clinical outcomes of infections treated with subcutaneous antimicrobial and its side effects are analyzed.

Methods

Search strategy

Studies were identified by using a combination of medical subheadings terms. The following electronic databases were searched: Medline PubMed, The Cochrane Library, Embase, Web of Science and ClinicalTrials, from January 2000 until December 2020, when was the last search. We focused on more recent articles aiming to have an up-to-dated practice and scientific publications on SC use of antimicrobials in humans. No restriction of study design or language was applied. Reasons for excluding a full-text study are shown in the PRISMA flow chart (Figure 1). Included articles references were also reviewed.

Since subcutaneous administration of antimicrobials is poorly studied object, specially by clinical trials, a widespread searching terms was decided. The following search terms were used: infection; antibiotic; subcutaneous. The initial MEDLINE search terms were "subcutaneous" [All Fields] AND "anti-infective agents" [All Fields] OR "anti-infective agents" [MeSH Terms] OR antimicrobial [Text Word] AND "infections" [MeSH Terms] OR infections [Text Word] AND "humans" [MeSH Terms]. MEDLINE search strategy was adapted to other databases.

Eligibility criteria

Both observational and experimental studies were included, in order to achieve an in-depth research. Original articles in which participants used subcutaneous antimicrobial to successfully treat any bacterial infection were included, even when intravenous route was previously used. Prophylactic therapeutic and antiparasitic drugs was excluded. All native language and all status of publication were eligible for this review. Any age participants, with any underlying pathology and who used subcutaneous antimicrobials for any infectious treatment were considered among the publications' characteristics. The primary outcome observed is clinical and/or microbiological cure.

Studies selection and data extraction

Studies were selected by two reviewers independently, based on title and abstract, after the databases quest. Disagreements were resolved by consensus. Information from selected studies was extracted by one author, summarized in a specific form, and reviewed by another author. The following study variables were indexed: (1) study type, authors, publication year, language, country, setting; (2) participants' age, underlying pathologies, inclusion and exclusion criteria in study, infectious disease which motivated treatment; (3) prescribed antimicrobial, dose, dilution, and treatment duration; (4) if a standard treatment was used as a comparator and by which route; (5) clinical and microbiological cure and local adverse events. A narrative synthesis of the included studies was conducted.

Quality assessment

As exploratory research, no studies would be excluded based on quality appraisal. The National Institutes of Health's Quality Assessment Tool was chosen to be applied if a study type would predominate.

Results

A total of 4,550 studies were identified by literature search, and two additional articles were added through references review (Figure 1). Of these, 195 were removed due to duplication, remaining 4,355 studies. After applying inclusion and exclusion criteria at abstract and title level, 4,331 of these 4,355 studies were excluded. Full texts for the remaining 24 articles were retrieved for further review. Among these 24 studies, 10 met study design criteria and were included in the systematic review. Of two studies identified from citation searching, only one was included in the systematic review.

Overview of included studies

Study characteristics are summarized in Table 1. Two studies (18%) were written in French^{13,14}, but ten of them (90%) was performed in France. Most of the 11 studies selected were descriptive, including 3 case series^{13–15} and 3 case reports^{16–18}, as seen in Table 1. Four studies were cohorts^{7,19–21} and one was experimental²²; three of them were prospective^{15,21,22}. Due to the diversity of study design, no quality assessment was applied.

Figure 1: PRISMA 2020 flow diagram of eligibility screening and inclusion

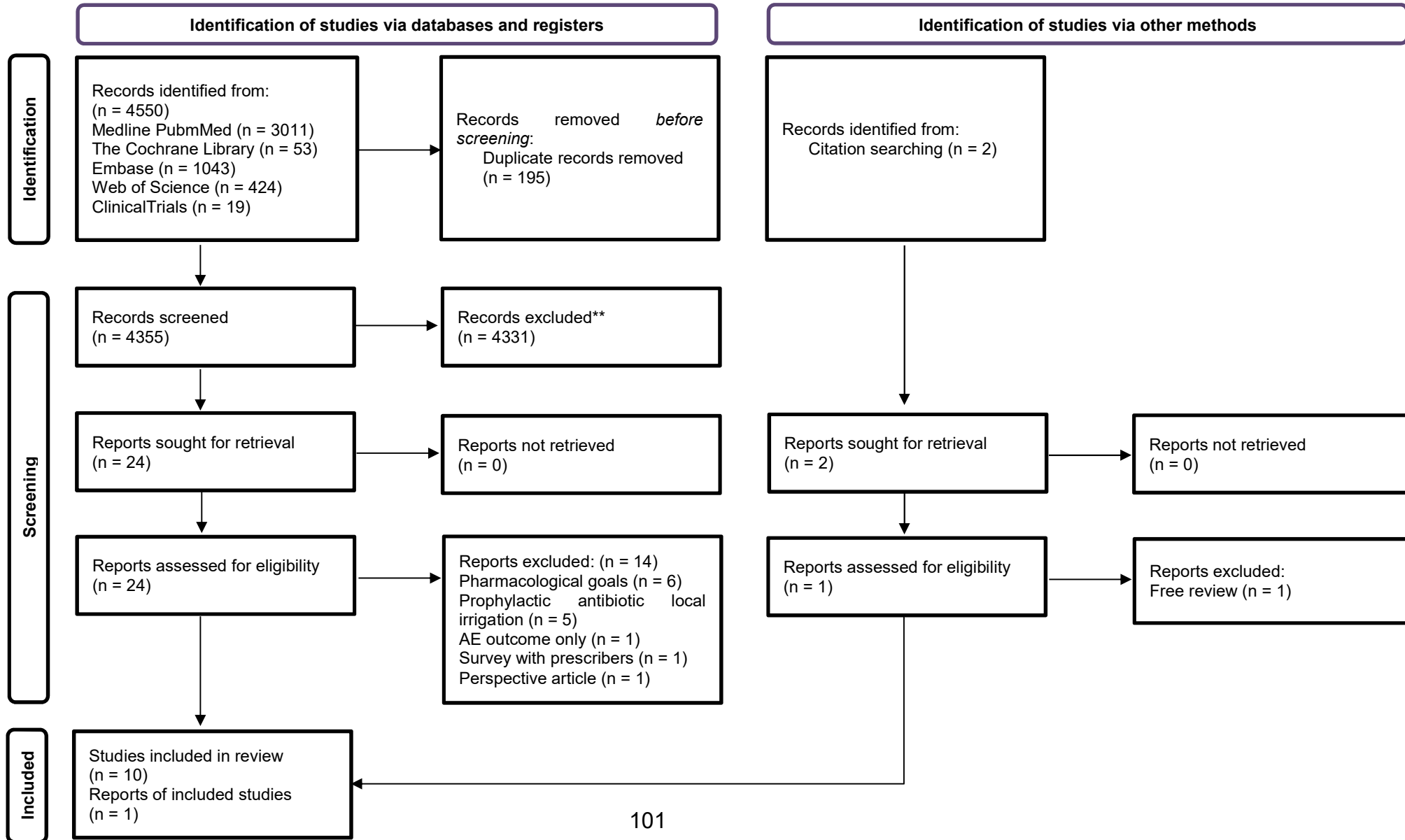


Table 1: Summary of studies selected

Author, year	Study design	Country, language	Infection	N°pts, age	Antibiotic	Clinical cure	Patients with local reactions	Skin necrosis	Plasma concentration avaluation
Michelon et al, 2020	Case report	France, english	UTI 1	1, 90yrs	ceftazidime 1	100%	None	No	Yes
Duron et al, 2019	Case report	France, english	RTI 1	1, 39yrs	ceftazidime and tobramycin 1	100%	None	No	Yes
Pouderoux et al, 2019	Case serie	France, english	BJI 10	10 pts, median 79yrs	Ertapenem 7, ceftriaxone 2 and ceftazidime 1	60%	1 (ceftriaxone)	1	Yes
Noriega et al, 2018	Retrospective single center cohort	Spain, english	RTI 176, UTI 158, DTI 24, NM 10	368, mean 87yrs	Ceftriaxone 233, ertapenem 98, amikacina 37	82%	11 benign (ceftriaxone 4, amikacin 6, ertapenem 1)	No	No
Roubaud-Baudron et al, 2016	Prospective multi center cohort	France, english	UTI 96, RTI 72, BJI 15, DTI 13, NM 23	219, mean 83yrs	Ceftriaxone 163, ertapenem 30, teicoplanin 10, NM 16	89%	50 benign (ceftriaxone 35, ertapenem 7, teicoplanin 7, other 1)	No	No
Peeters et al, 2016	Retrospective single center cohort	France, english	BJI 14	14, median 59yrs	Teicoplanin 14	57%	None	No	Yes
Samad et al, 2016	Quasi-experimental	France, english	BJI 25	25, mean 62yrs	Teicoplanin 25	72%	8 benign	No	Yes
Ferry et al, 2015	Case report	France, english	BJI 1	1, 30yrs	Ertapenem 1	100%	None	No	No

Gauthier et al, 2014	Retrospective single center cohort	France, english	RTI 15, UTI 12, 38, DTI 6, EI 1, SSTI 1, NM 3	mean 87yrs	Ceftriaxone	38	70%	None	No	No
Carpentier et al, 2013	Case serie	France, french	EI 2	2, 5 and 11yrs	Teicoplanin	2	100%	None	No	Yes
Forestier et al, 2012	Case serie	France, french	UTI 25	25, median 66yrs	Ertapenem	25	100%	1 (ertapenem)	1	No

UTI: urinary tract infection, RTI: respiratory tract infection, BJI: bone and joint infection, DTI: digestive tract infection, SSTI: skin and soft tissue infection, NM: not mentioned

Descriptions of infections

These eleven selected studies evaluated a total of 699 patients, totaling 704 episodes of infectious treated with subcutaneous antimicrobial in inpatients and outpatients. Most of them were females (59%); age statistics varied between studies, with descriptions of means and medians, ranging between 5 and 104 years old. The underlying diseases description, besides the infection, also varied among the studies and was not possible to assess more common conditions. Several types of infections were evaluated, including urinary tract infection (41.5%, n: 292), respiratory tract infection (37.5%, n: 264), bone and joint infection (9.2%, n: 65), digestive tract infection (6.1%, n: 43), infective endocarditis (0.4% n: 3), skin and soft tissue infection (0.1%, n: 1). Besides, 36 (5.2%) sites of infection were not mentioned.

Antimicrobials use

The most frequent subcutaneous antimicrobial used to treat the 704 episodes of infection was ceftriaxone (61.9%, n: 436), followed by ertapenem (22.9%, n: 161) and teicoplanin (7.2%, n: 51), cited by at least four articles, as shown in Table 1. Amikacin was used in 5.3% (n: 37) of the episodes, in only one study⁷ and ceftazidime was used in three infections. The treatment of 2.3% (n:16) of the episodes were not clarified. Antimicrobial serum concentration was evaluated by five articles, just to detect failure in achieving the target concentration, without description of pharmacodynamics and pharmacokinetics parameters. The length range of subcutaneous antibiotic therapy was large among studies, once different types of infection were included.

Clinical response and local adverse effects

All three case reports described therapeutic success of subcutaneous antimicrobials¹⁶⁻¹⁸. Besides these case reports, five studies described only one type of infection; three describing bone and joint infections^{15,20,22}, one describing two infectious endocarditis¹³ and one urinary tract infection¹⁴. Success rates for each infection were not informed by the multiple infection studies; they had an overall percentage of cure varying 70-89%^{7,15,19,21}. Exclusive bone and joint infections treatment articles were considered success after subcutaneous use in 67% (33/50). The study describing only urinary tract infection had all patients cured after subcutaneous antimicrobial use finishes, such as the infective endocarditis article. Only three severe local adverse effects were described; one pain and induration requiring new hospitalization and two skin necrosis (one due to ceftriaxone and the other to ertapenem diluted in lidocaine). Sixty-nine mild local reactions were cited (69/704, 9.8%).

Discussion

Main findings

In this systematic review, we found the subcutaneous administration of antimicrobials during treatment of infection was studied for urinary tract infection and respiratory infection, mainly. These infections were treated with subcutaneous beta-lactams antimicrobials mostly. The proportion of infections cured during treatment with subcutaneous antimicrobials has a large variation, from 57% to 100%, and the frequency of side effects is very low. The lack of well-designed studies to investigate security and efficacy of subcutaneous administration of antimicrobials was an important finding also. Probably, few information about the use of subcutaneous antimicrobial are available because most of the clinical trials and cohort studies usually focus on antimicrobial therapy in severe infections, when intravenous route must be used.

It is well-established life-threatening infections must be treated with intravenous antimicrobials, since other route of administration such as subcutaneous, intramuscular, or oral route cannot guarantee the best bioavailability. However, subcutaneous route can be a good alternative to treat mild infection in patients without a good venous net, as suggested by pharmacological studies^{6,10-12,23}. In additional, treatment of infection using sequential route of antimicrobial administration is described, with the initial treatment with intravenous antibiotic subsequently substituted by subcutaneous antibiotic. This strategy was described in six articles, three of them including bone and joint infections, usually infections with mild severity^{13-15,18,21,22}. Such approach can be useful for infections needing long-time treatment, allowing ambulatorial management of the patients.

The use of antimicrobials through subcutaneous rote compared to intravenous injections has a maximum serum concentration reduced, antimicrobial total time prolonged and similar area under curve^{6,10,23,24}. These pharmacodynamics and pharmacokinetics parameters could be associated with reduction in the action of concentration-dependent antibiotics when used by subcutaneous route. However, such characteristics do not seem to change the action of time-dependent antibiotics like beta lactams and glycopeptides once the best

pharmacodynamic pharmacokinetic parameter to this class of antimicrobials is the percentage of time concentration above the minimal inhibitory concentration ²⁵⁻²⁷. In this context, antimicrobial serum dosage would be an effective way to support the use of subcutaneous antimicrobial, adding an extra reliability factor, as described by five of the selected articles.

Concerning side effects, the evaluation of dermal side effects was focused on. The most severe side effect found was two skin necrosis in 704 treatment infections, resulting in a low prevalence of 0,3% ^{14,15}. Other cutaneous reactions were described (69/704, 9.8%), but all mild and did not require relevant interventions.

Strengths and limitations

The present study was able to summarize important data about efficacy and side effects of subcutaneous use of antimicrobial, suggesting its use during the treatment of less severe infection episodes in patients in palliative care can be safe. However, the limited number of well-designed studies about the use of subcutaneous antimicrobials we found brings out the huge gap in the knowledge about this topic. Most of the studies are case reports and case series which are the weakest study designs to answer a scientific question in the human population. Quality assessment tool was not possible to be used as the enormous variety study type. In addition, the studies are very heterogenous concerning objectives, setting, population, site of infection and clinical outcome. Besides, the definition of efficacy was not consistent; different words like "cured" and "improvement" were used to define outcomes in most articles. Although, clinical response and safety are described in most of these studies, none of them have design strong enough to analyze these issues. Only three studies are prospective, but they do not have comparison group for clinical response ^{15,21,22}, preventing robust conclusions. Thus, although, data we found suggest the use of subcutaneous antimicrobial is reliable, strength scientific evidence to support such use is necessary.

What this study adds

This study shows the subcutaneous administration of antimicrobials during treatment of infection has been studied for urinary tract infection and respiratory infection, mainly. Mostly, the use of beta-lactams antimicrobial by subcutaneous route has been studied up to now. Data here presented shown the proportion of infections cured during treatment with subcutaneous antimicrobials has a large variation, and the frequency of side effects is low, suggesting subcutaneous use of antimicrobial can be reliable. However, the limited number of well-designed studies about the use of subcutaneous antimicrobials we found brings out the huge gap in the knowledge about this topic and highlights the necessity of doing well-designed studies to better support subcutaneous use of antimicrobial.

Conclusion

The advantages of using antimicrobials subcutaneously are innumerable and cannot be underestimated, especially in scenarios of fragile patients such as palliative care. However, this route of administration must be based on well-designed scientific studies that ideally assess clinical outcomes. Thus, new studies with a clinical perspective in this population are necessary and strategic for good practice in terminal patients.

Registration and protocol: this systematic review has been registered in the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO) under the registration number: CRD42019125528.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval not required as this study retrieved data from published studies.

Competing interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

References:

1. Macedo, F. *et al.* Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. *Support. Care Cancer* **26**, 1361–1367 (2018).
2. Ramadas, L. & Feijó Barroso, P. High Frequency of Antimicrobials Use in Palliative Care: Are We Moving in the Right Direction? *J. Palliat. Med.* **20**, 218–219 (2017).
3. White, P. H., Kuhlenschmidt, H. L., Vancura, B. G. & Navari, R. M. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manag.* **25**, 438–443 (2003).
4. Broadhurst, D., Cooke, M., Sriram, D. & Gray, B. Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. *PLoS One* **15**, 1–31 (2020).
5. Bruno, V. G. Hypodermoclysis: a literature review to assist in clinical practice. *Einstein* **13**, 122–128 (2015).
6. Frasca, D. *et al.* Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 924–926 (2010).
7. Noriega, O. D. & Yarlequé León, S. N. Antibiotics by Subcutaneous Route: A Safe and Efficient Alternative. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **19**, 553–554 (2018).
8. Sodre, C., Azulay, D. & Azulay, R. Pele | Função, Estrutura, Fisiologia e Embriologia. in *Dermatologia* 35–64 (Guanabara Koogan, 2013).
9. Hernández-Ruiz, V. *et al.* Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **22**, 50-55.e6 (2021).
10. Barbot, A. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med.* **29**, 1528–1534 (2003).
11. Harb, G., Lebel, F., Battikha, J. & Thackara, J. W. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.* **26**, 279–288 (2010).
12. Walker, P. *et al.* Subcutaneous administration of cefepime. *J. Pain Symptom Manage.* **30**, 170–174 (2005).
13. Carpentier, E. *et al.* Teicoplanine par voie sous-cutanée chez l'enfant présentant une endocardite infectieuse. *Arch. Pediatr.* **20**, 775–778 (2013).
14. Forestier, E. *et al.* Ertapénem intraveineux ou sous-cutané pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie sécrétrice de BLSE. *Med. Mal. Infect.* **42**, 440–443 (2012).
15. Pouderoux, C. *et al.* Subcutaneous suppressive antibiotic therapy for bone and joint infections: safety and outcome in a cohort of 10 patients. *J Antimicrob Chemother* **74**, 2060–2064 (2019).
16. Duron, D. *et al.* A successful antibiotic treatment by a new administration route: a case report of a subcutaneous administration of ceftazidime and tobramycin. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **33**, 703–706 (2019).
17. Ferry, T. *et al.* Post-traumatic chronic bone and joint infection caused by *Butyrivibrio* spp, and treated with high doses of ertapenem administered subcutaneously in a 30-year-old obese man. *BMJ Case Rep.* **2015**, 1–2 (2015).
18. Michelon, H. *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous administration of ceftazidime as a salvage therapy in geriatrics: a case report. *Fundam. clin. pharmacol* (2019).
19. Gauthier, D., Schambach, S., Crouzet, J., Sirvain, S. & Fraise, T. Subcutaneous and intravenous

- ceftriaxone administration in patients more than 75years of age. *Med. Mal. Infect.* **44**, 275–280 (2014).
20. Peeters, O. *et al.* Teicoplanin-based antimicrobial therapy in Staphylococcus aureus bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration. *BMC Infect Dis* **16**, 622 (2016).
 21. Roubaud-Baudron, C. *et al.* Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: A French national prospective study. *Age Ageing* **46**, 151–155 (2017).
 22. El Samad, Y. *et al.* Tolerability and plasma drug level monitoring of prolonged subcutaneous teicoplanin treatment for bone and joint infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**, 6365–6368 (2016).
 23. Roubaud-Baudron, C. *et al.* Is the subcutaneous route an alternative for administering ertapenem to older patients? PHACINERTA study. *J. Antimicrob. Chemother.* **74**, 3546–3554 (2019).
 24. Muntendam, P., Myers, R. & Shearer, T. Pharmacokinetic response after subcutaneous administration of ceftriaxone. *Open forum Infect. Dis.* **3**, (2016).
 25. Andes, D., Anon, J., Jacobs, M. R. & Craig, W. A. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin. Lab. Med.* **24**, 477–502 (2004).
 26. Phe, K., Heil, E. L. & Tam, V. H. Optimizing pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial management in patients with sepsis: A review. *J. Infect. Dis.* **222**, S132–S141 (2021).
 27. Czock, D., Markert, C., Hartman, B. & Keller, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **5**, 475–487 (2009).

ANEXO D: ARTIGO ORIGINAL A PUBLICAR

Subcutaneous versus intravenous ertapenem for the treatment of urinary tract infections in patients with cancer in palliative care: a pragmatical, randomized, open-label, non-inferiority clinical trial

Abstract

Introduction: accessing conventional hydration and nutrition routes in patients with cancer in palliative care can be a challenge. It is common for them to require an alternative route for clinical support. Few studies have evaluated the use of subcutaneous route for the administration of antimicrobials, and these studies are mostly observational and with pharmacological objectives. The objective of this study is to compare the microbiological cure of ertapenem intravenously and subcutaneously for the treatment of UTI. **Method:** a non-inferiority, randomized, open-label clinical trial carried out in oncology palliative care patients admitted to Hospital do Câncer IV, Brazilian National Cancer Institute, between April 2017 and February 2021. Adult patients with urinary tract infection (UTI) were randomized to receive either intravenous or subcutaneous ertapenem. The non-inferiority limit was set at 10%. **Results:** A total of 29 patients were recruited and allocated into two subgroups, 13 in the active control subgroup and 16 in the intervention subgroup. Four deaths were recorded, all related to cancer, with equal distribution between subgroups. Demographic and clinical variables were similar between comparison groups. The most frequent sex was female (69%), and the median age was 55 years. Among the 29 patients, 17% had diabetes mellitus; 62% used some corticosteroid at the beginning of treatment, 52% had UTI in the last three months; 48% had some invasive device in the urinary tract at the beginning of treatment; 45% had PaPScore A; and 90% had KPS less than or equal to 40%. Most of the patients (76%) included had low UTI; and 72% had complicated UTI. *Escherichia coli* was the most frequently detected bacteria in both subgroups. Uni and multivariate analyzes did not demonstrate determining factors for microbiological cure. Microbiological cure was 81% and 93% in the SC ertapenem subgroup and 85% and 100% in the IV ertapenem subgroup, with a risk difference of -3.4% (-30.8-24.0) and -7.1% (-20.6-6.3) in the intention-to-treat and per-protocol analysis, respectively. Adverse events were more common in the intervention subgroup. However, no serious local adverse effects related to antibiotic infusion were observed in either subgroup, with arduousness being the most common symptom. **Conclusion:** high microbiological cure was observed among patients who used SC ertapenem, suggesting the effectiveness of this route for treatment of UTI in oncology palliative care patients, even though the study was not able to prove the non-inferiority of SC ertapenem in comparison to IV. The local tolerability reinforces the possibility of this alternative route for the use of ertapenem.

Keywords: palliative care, urinary tract infection, subcutaneous tissue, subcutaneous injections, side effects, drug administration routes, ertapenem

Introduction:

The need of palliative care is increasing worldwide due to ageing of the world's population and increases in cancer and other noncommunicable diseases incidence¹. Accessing conventional hydration and nutrition routes in patients with these conditions can be a challenge. The intravenous (IV) route may be very difficult to obtain in patients in palliative care, whose underlying disease has already been the target of chemotherapy and radiotherapy, worsen by cachexia and dehydration. Additionally, the use of oral route can be prevented by consciousness reduction or severe digestive system obstructions². Thus, the availability of an alternative route for clinical support can be of greatest importance. Therefore, subcutaneous (SC) therapy can be used as an alternative route to provide fluid, electrolyte and medication replacement, adding advantages such as enabling early de-hospitalization with lower risk of discomfort and local complications, including infection and thrombosis³.

The SC route has already been evaluated as a possible route for the administration of ertapenem in descriptive studies, a time dependent action antimicrobial, largely used for urinary tract infections (UTI)⁴⁻⁶. The knowledge about antimicrobial use by SC route is mainly on pharmacological characteristics of these medicines, and suggests a feasibility of use^{5,7-9}. Few is known concerning microbiological cure and clinical response.

The main goal of this clinical trial (CT) is to evaluate if microbiological cure of SC ertapenem is non-inferior to IV ertapenem for UTI in patients with cancer in palliative care and safety. In addition, symptom control was analyzed also. To our knowledge, this is the first CT developed in this issue.

Methods

Study Design and Local

This pragmatical, randomized, open-label clinical trial was conducted from April 2017 to February 2021, at Hospital do Câncer IV. It is a 56-bed hospital of National Institute of Cancer (INCA), the only Brazilian cancer palliative care exclusive hospital, located in the city of Rio de Janeiro, Brazil, maintained only with public resources. The trial was approved by INCA local institutional review boards and were done in accordance with Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. All randomized patients or their legal guardian provided written informed consent. This study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT03218800.

Study Population

Eligible patients were aged 18 years or older, with cancer disease in exclusive palliative care, who had been admitted to hospital for symptom control and had clinical UTI. Clinical UTI was defined as pyelonephritis (fever, flank pain, nausea or vomiting) or lower UTI (symptoms as suprapubic pain, dysuria, urinary frequency, or urgency without sensory or vital signs changes or vomiting). Pyuria (10 white blood cells per μL) and a positive pretreatment baseline urine culture obtained within 48h before the first dose of study drug was also necessary. Complicated UTI was defined as use of indwelling urinary catheter, current obstructive uropathy, or any functional or anatomical urogenital-tract abnormality. Patients with clinical UTI, with a negative urine culture or UTI caused by an ertapenem-resistant pathogen, were censored from the study. Patients were excluded if they had concomitant infections that required treatment with other antimicrobial, absolute neutrophil count $< 1,000/\mu\text{L}$ or was not able to inform symptoms.

Randomization

Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive intravenous (control subgroup) or subcutaneous (intervention subgroup) ertapenem. A spreadsheet was generated on the free website www.randomization.com, with the patient number in the study and the proposed treatment for each patient. To maintain confidentiality and randomness, the data from this spreadsheet were transcribed onto forms placed in opaque envelopes, numbered sequentially. Each envelope was opened only after inclusion of the patient in the study.

Microbiological Assessments

For patients who already had an indwelling vesical catheter, for more than 24 hours, it was requested to change the device before urine sample collection, unless it was considered unsafe or contraindicated. Urine was collected directly from the catheter without aspiration for patients who had percutaneous nephrostomy (the collection from the urine bag was forbidden). For patients with spontaneous urination, midstream collection was indicated, preceded by hygiene of the perineal region.

A positive baseline quantitative urine culture from the local laboratory was required to continue study treatment. Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines and breakpoints were used as standard. Urine samples that had a growth greater than or equal to 10^3 colony-forming units per mL collected by spontaneous urination or in catheterized patients were considered positive. For patients with percutaneous nephrostomy, urine cultures with any microbiological growth were considered positive.

The identification of the microorganism and its susceptibility test were performed by automation (Vitek®). The bacteria causing UTI were classified as sensitive or not to ertapenem. Enterobacterales organisms were classified as having an ESBL phenotype if they were resistant to third or fourth generation cephalosporin. CESP group Enterobacterales organisms were also a classification of interest, as AmpC producer.

Intervention procedure

Patients received intravenous or subcutaneous ertapenem 1g once a day, unless creatinine clearance was under 30ml/min, when they would receive 0.5g/day. The drug was dissolved in 50ml saline solution and was administered in 30 minutes. Creatinine clearance was measured at baseline to assess ertapenem dose adjustment if necessary. If the patient was randomized to receive SC ertapenem, the access was exclusive for this drug, in order to exclude confounders in case of local adverse effects. The suggested total duration of the treatment was 7-10 days.

Clinical assessments and endpoints

Clinical visits were done at least every two days to evaluate infectious progress and local side effect. Microbiological response (primary endpoint) was defined as microbiological eradication (a test of end of treatment with fewer than 10^3 colony-forming units per mL of the baseline uropathogen) and infectious cure at the end of the treatment. Infectious cure was defined as complete resolution, substantial improvement (ie, reduction in severity of all baseline signs and symptoms) or return to preinfection signs and symptoms of UTI without any additional antibiotic therapy. Clinical response (secondary endpoint) was also quantified at the beginning and the end of treatment in order to evaluate the urinary symptoms reduction. If there was a reduction in this sum greater than or equal to 75% of the initial value a total response to the treatment was considered. Severe adverse event was defined as the presence of any new sign or symptom requiring additional drug to solve them or the necessity of premature discontinuation of ertapenem.

Analysis populations

All patients who received at least one dose of ertapenem comprised the intention-to-treat (ITT) and safety analysis populations. All patients in the ITT population had growth of at least one uropathogen. Patients in the ITT population who had received all treatment protocol and had a clinical assessment and interpretable urine culture at the end of treatment (at least 7 days) comprised the per-protocol (PP) population. Patients with missing or indeterminate outcome data were classified as lost-of follow up (including deaths by oncological causes) and excluded from PP analysis. The symptoms evaluation population comprised patients in PP analysis who was able to inform urinary tract symptoms at the end of treatment.

Statistical analysis

The primary objective was to assess non-inferiority of subcutaneous ertapenem compared with intravenous ertapenem, based on the difference risk in microbiological response rates at the end of the treatment in ITT and PP population. The secondary objective was to evaluate the clinical response. Subcutaneous ertapenem would be declared non-inferior if the lower bound of the one-sided 95% CI was greater than -10% (FDA). As a pragmatic and exploratory clinical trial, we used the cure rate of 92% to intravenous studies (Tomera, Wells and Park) and 100% to subcutaneous group, according to previous observational studies (Forestier). A sample size of 40 patients in ITT population ensured at least 90% power to show non-inferiority at a margin of 10%.

Proportions and median values were reported for categorical and continuous variables, respectively. The χ^2 or Fisher's exact tests were used for comparison of categorical variables and Student's t-tests or Mann-Whitney test for comparison of continuous variables, as appropriate. The intravenous and the subcutaneous subgroups were compared for the covariates to assess the distribution of randomization. The odds ratio (OR), percentage difference, confidence interval of 95% (IC 95%) and *P*-value were calculated. *P*-values less than 0.05 were considered significant. Univariate analysis was performed to evaluate the potential variables associated with microbiological response. Those variables presenting *P*-value ≤ 0.25 in univariate analysis or considered of clinical relevance were included for multivariate analysis using logistic regression. The backward stepwise strategy was performed, using the likelihood test with *P* value < 0.05 level to determine which covariates remained in the final model. Data were collected using Magpi® Advanced Mobile Data Collection and analyzed using EpiInfo® version 7.2.3.1.

Results:

Of 30 patients included in this clinical trial, 14 patients were randomized to the control subgroup (ertapenem IV) and 16 to the intervention subgroup (ertapenem SC). One patient allocated to the control subgroup was excluded after randomization because the diagnosis of UTI was not confirmed (urine culture was negative). From 29 patients eligible for intention-to-treat analysis four had lost follow-up due to death, with equal distribution between subgroups. All these deaths were related to the progression of the cancer. Figure 1 describes the allocation and follow-up of the patients in the trial.

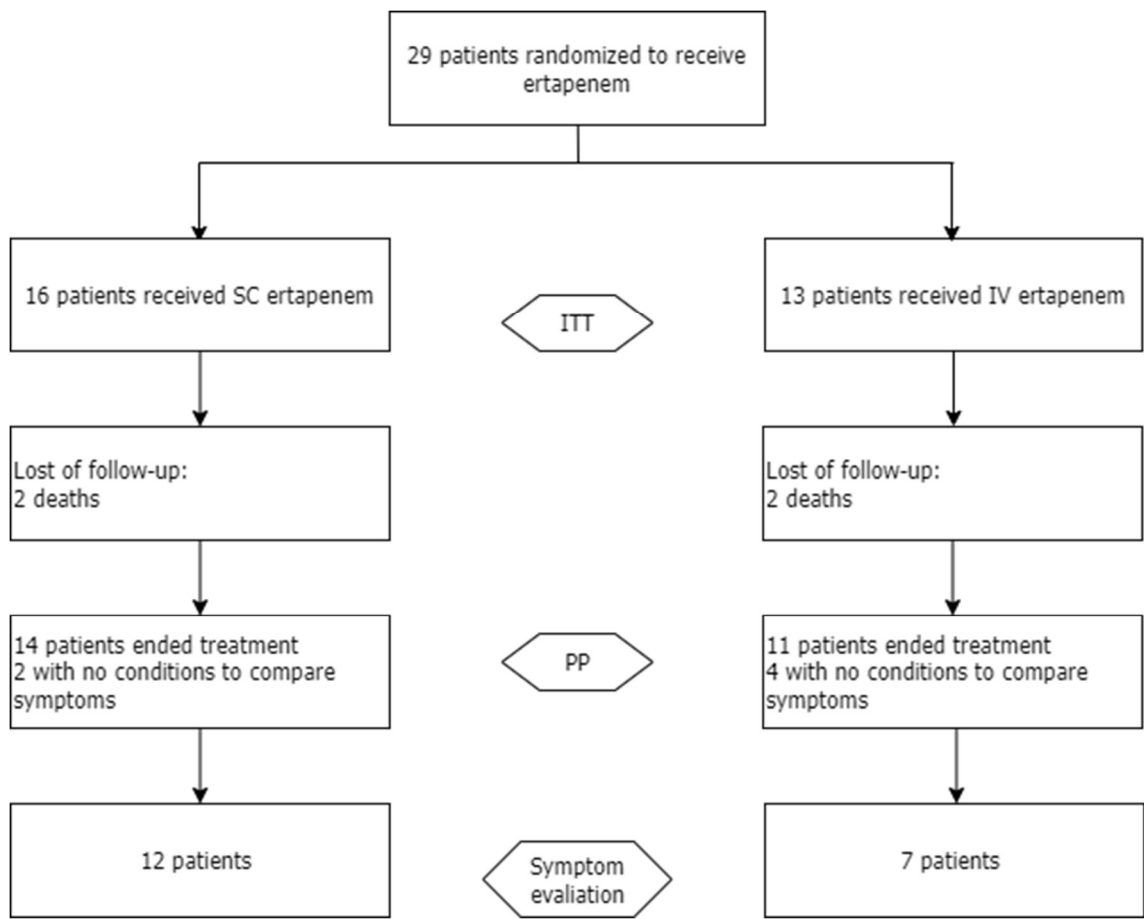


Figure 1: Flow of patients in the trial.

Most of the patients was female (69%), the median age was 55 years old. The most frequent oncological disease was gynecological cancer (28%) with PaPScore group A and KPS $\leq 40\%$ observed in 40% and 90% of the patients, respectively. Of 29 patients, 17% had diabetes mellitus; 52% have had UTI in the last three months; 62% were using corticosteroid and 48% had some invasive device in the urinary tract at randomization.

Regarding the site of infection, 72% of the patients had complicated UTI and 66% had UTI without systemic symptoms. The median time of treatment was 7 days. *Escherichia coli* was the most frequent bacteria detected in both subgroups; 31% of the *Enterobacteriales* isolated were resistant to 3^a/4^a generation cephalosporin (ESBL phenotype) and 14% *Enterobacteriales* of CESPM group. Demographic, clinical and laboratory characteristics were similar between comparison groups, as shown in Table 1.

Table 1: Demographic, clinical and laboratory baseline patient characteristics by treatment group

Characteristic, N (%) [*]	Subcutaneous Ertapenem N = 16	Intravenous Ertapenem N = 13
Female	10 (62)	10 (77)
Age (years) ¹	56.5 (52.5-65.5)	54 (49-66)
> 60 years	10 (62)	8 (62)

Cancer diagnosis		
Gynecological	4 (25)	4 (31)
Gastrointestinal	2 (13)	5 (38)
Head and neck	2 (13)	1 (8)
KPS ≤ 40	15 (94)	11 (85)
PaP Score A	8 (50)	5 (38)
Diabetes Mellitus	4 (25)	1 (8)
Corticosteroid use	10 (62)	8 (62)
Fever	5 (31)	5 (38)
UTI without systemic symptoms	15 (94)	7 (54)
Complicated UTI	11 (69)	10 (80)
Presence of urethral indwelling catheter	5 (31)	4 (31)
Presence of percutaneous nephrostomy	1 (6)	6 (46)
UTI in the last 3 months	7 (44)	8 (62)
Duration of ertapenem use (days) ¹	7 (6-7)	7 (6-7)
White blood cell count (cell/μl) ¹	9150 (8550-11750)	13000 (11200-19900)
Lymphocytes (%) ¹	10 (7-19,5)	9 (6-11)
Albumin (g/dl) ¹	2.95 (2.75-3.45)	2.7 (2.3-2.8)
C-reactive protein serum level (mg/dl) ¹	7 (3.5-20.5)	11 (7-24)
Creatinine clearance, ml/min ¹	94.5 (64-147)	62 (28-91)
<i>Escherichia coli</i> in urine culture	11 (69)	8 (62)
<i>Enterobacteriaceales</i> R to 3 ^a /4 ^a GC	4 (25)	5 (38)
<i>Enterobacteriaceales</i> of CESP group	1 (6)	3 (23)

* Otherwise differently described beside the variable. ¹ Median (interquartile interval)

KPS: Karnofsky Performance Status, PaP Score: Palliative Prognostic Score, UTI: urinary tract infection, ESBL: extended spectrum beta-lactamase, CESP: *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Providencia spp*, *Morganella spp*; R: resistant; GC generation cephalosporin

In the univariate analysis, age, Pap Score C, UTI in the last three months and subcutaneous administration of ertapenem were selected for multivariate analyzes. After multivariate analyses, none of these variables remained associated with microbiological cure. These analyses are presented in Table 2.

Among the 29 patients, 83% had microbiological cure. Percentage difference of microbiological response between SC ertapenem and IV ertapenem in the intention-to-treat and per protocol groups were -3.4 and -7.1, respectively. The assessment of clinical response could not be performed in six patients besides the four patients who had lost follow-up: one patient with oncological disease progression followed by disorientation at the end of the study and five patients with invasive urinary devices, preventing the evaluation of urinary tract symptoms. Outcomes for microbiological and clinical response are shown in Table 3.

Table 2: Univariate analysis of epidemiological, clinical, microbiological, laboratory and treatment characteristics for the microbiological response outcome of urinary tract infections of the 29 patients randomized to the study

Variable, n (%)*	Total n: 29	Microbiological response n: 24	Another outcome n: 05	OR	95%IC	P-value
Male	9 (31)	7 (29)	2 (40)	0.62	0.08-4.53	0.64
Age (years), median (IQR)	55 (51-66)	54.5 (50-60.5)	68 (67-69)	0.88	0.77-0.99	0.04
Age >60 years	11 (38)	6 (25)	5 (100)			
Primary cancer diagnosis						
Gynecologic	8 (28)	6 (25)	2 (40)	0.50	0.07-3.74	0.50
Gastrointestinal	7 (24)	6 (25)	1 (20)	1.33	0.13-14.38	0.81
Head and neck	3 (10)	3 (13)	0 (0)			
Breast	3 (10)	3 (13)	0 (0)			
Chest	3 (10)	3 (13)	0 (0)			
Urologic	3 (10)	2 (8)	1 (20)	0.36	0.03-5.03	0.45
Osteoconnective tissue	1 (3)	1 (4)	0 (0)			
Hematologic	1 (3)	1 (4)	0 (0)			
Pap Score						
A	13 (45)	11 (46)	2 (40)	1.27	0.18-9.03	0.81
B	14 (48)	12 (50)	2 (40)	1.50	0.21-10.64	0.69
C	2 (7)	1 (4)	1 (20)	0.17	0.009-3.38	0.25
Urethral indwelling catheter use	9 (31)	8 (33)	1 (20)	2.00	0.19-20.88	0.56
Percutaneous nephrostomy	7 (24)	6 (25)	1 (20)	1.33	0.12-14.38	0.81
Diabetes Mellitus	5 (17)	4 (80)	1 (20)	0.80	0.07-9.18	0.86
Corticoid use	18 (62)	15 (83)	3 (17)	1.11	0.16-7.98	0.92
KPS						
30	17 (59)	13 (54)	4 (80)	0.30	0.03-3.05	0.31
40	9 (31)	8 (33)	1 (20)	2.00	0.19-20.88	0.56
50	2 (7)	2 (8)	0 (0)			
60	1 (3)	1 (4)	0 (0)			
KPS>50	3 (10)	3 (100)	0 (0)			
UTI in the last 3 months	15 (52)	11 (73)	4 (27)	0.21	0.02-2.18	0.19
Pyelonephritis	7 (24)	5 (71)	2 (29)	0.39	0.05-3.04	0.37
Complicated UTI	21 (72)	17 (81)	4 (19)	0.61	0.06-6.44	0.68
Subcutaneous ertapenem	16 (55)	13 (81)	3 (19)	0.78	0.11-5.60	0.81
<i>E. coli</i> in baseline urine culture	19 (66)	15 (79)	4 (21)	0.42	0.04-4.33	0.46
ESBL <i>Enterobacteriaceae</i>	9 (31)	8 (89)	1 (11)	2.00	0.19-20.88	0.56
CESPM <i>Enterobacteriaceae</i>	4 (14)	3 (75)	1 (25)	0.57	0.05-6.97	0.66

White blood cell count (cell/ μ l), median (IQI)	11200 (8700-14100)	10800 (8650-13600)	11700 (9200-15900)	1.00	0.99-1.01	0.56
Lymphocytes (%), median (IQI)	10 (7-12)	10 (7-12)	7 (6-11)	103	0.86-1.22	0.78
Albumin (g/dl), median (IQI)	2.8 (2.4-3.1)	2.8 (2.4-3.1)	3.2 (2.9-3.6)			
C-reactive protein (mg/dl), median (IQI)	10 (5-24)	10.5 (5-24)	10 (7-12)			
Creatinine clearance (ml/min), (g/dl), median (IQI)	84 (30-120)	86 (40.5-125.5)	37 (20-84)	1.03	0.86-1.22	0.78

* Otherwise differently described beside the variable

OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; IQI: interquartile interval; PaPScore: Palliative Prognostic Score, KPS: Karnofsky Performance Status, UTI: urinary tract infection, ESBL: extended spectrum beta-lactamase, CESP: *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Providencia spp*, *Morganella spp*.

Table 3: Summary of primary and secondary endpoints

Endpoint	Subcutaneous		Intravenous		Percentage difference (95%CI)
	Number of patients/total	% of response (95%CI)	Number of patients/total	% of response (95%CI)	
Microbiological response (ITT analysis)	13/16	81.2 (54.4-95.6)	11/13	84.6 (54.6-98.1)	-3.4 (-30.8 to 24.0)
Microbiological response (PP analysis)	13/14	92.9 (66.1-99.8)	11/11	100 (71.5-100)	-7.1 (-20.6 to 6.3)
Clinical response >75%	8/12	66.7(34.9-90.1)	4/7	57.1 (18.4-90.1)	9.6 (-35.8 to 54.9)
Any clinical response	12/12	100 (73.5-100)	7/7	100 (59-100)	

95%CI: 95% confidence interval; ITT: intention to treat; PP: per-protocol.

Among the 29 patients selected for the study, 59% had adverse effect, as shown in Table 4. There were no adverse effects related to ertapenem infusion that led to discontinuation of the drug use. Adverse events were more common among the SC subgroup, mainly ardeny.

Table 4: Infusion related reaction reported

Local adverse event reported, N (%)	SC Ertapenem N = 16	IV Ertapenem N = 13	P-value
Severe adverse event	-	-	
Any infusion related reaction	13 (81)	4 (31)	0,0095
Ardeny	9 (56)	1 (8)	0,0084
Skin elevation	7 (44)	2 (15)	0,13
Pain	4 (25)	1 (8)	0,34
Itch	3 (19)	2 (15)	0,99

SC: subctaneous, IV: intravenous

Discussion

In this pragmatic clinical trial, the high frequency of microbiological cure of UTI (92.9%), associated with infectious cure, in palliative cancer patients treated with subcutaneous ertapenem, without serious adverse effects related to this route of administration is the main finding. Despite the high percentage of cure, this study was not able to prove the non-inferiority of subcutaneous ertapenem in comparison to intravenous. To our knowledge, this is the first randomized clinical trial to compare the use of subcutaneous antimicrobial to the use of the same intravenous antimicrobial in patients in oncology palliative care^{3,10}There are retrospective studies⁴ and studies analyzing pharmacological parameters, without focusing on clinical parameters^{5,7-9}.

Previous data showed elevated probability of ertapenem SC reaching serum concentration higher than the bacteria MIC for more than 40% of the time, which is associated to microbiological cure⁶. In addition, AUC ertapenem SC values were similar to AUC ertapenem IV infusion values^{5,6}. These results support the clinical results of high microbiological and infectious cure found in the present study once such PKPD characteristics guarantees a high concentration of ertapenem in the site of infection after SC administration of this antibiotic. The data we show are similar to those described in a case series of 25 patients with UTI treated with SC ertapenem, with all cured⁴.

The present study shows an excellent local tolerability of subcutaneous ertapenem. Despite being significantly more frequent in the intervention subgroup, adverse events were classified as mild, without clinical relevance that would justify the subcutaneous suspension or the inclusion of new drugs to control such symptoms. Local ardeny was the most reported adverse effect, predominating in the intervention subgroup. Similarly, other studies that used subcutaneous ertapenem also demonstrated mild adverse effects^{5,11,12}, with only one report in the literature of cutaneous necrosis⁴. This data supports ertapenem is safe to be used by SC route.

In the present study, clinical and microbiological characteristics, as well as ertapenem route of administration, in patients with advanced cancer and UTI were not associated with microbiological cure. These data suggest that even in patients who are supposed to have more unfavorable outcomes, subcutaneous ertapenem has a high frequency of cure for non-severe UTI. In addition, it is unlikely that clinical or microbiological variable influenced the microbiological cure outcome, since after adjusting for possible confounding, none of them remained associated with this outcome. Patients enrolled in the study was very debilitated/fragile as shown by the high frequencies of KPS less than or equal to 40% (90%), presence of invasive devices in the urinary tract (48%), PAPScore B (48%) and age over 60 years (38%). These data suggest subcutaneous ertapenem can be useful in the treatment of non-severe UTI in the elderly and frail population, without prejudice to efficacy since there was no association between such factors and the absence of microbiological cure.

As a study in cancer palliative care population, clinical response is another relevant finding. This data is extremely important in daily practice, since the impact of uncontrolled symptoms is known to be related to functionality in various issues, such as family, social, financial, spiritual, and existential, which may indirectly reflect on a worsening of the patient's quality of life as demonstrated of others¹³. In this study, all patients that could be evaluated reported a high reduction in the sum of symptoms related to

UTI (63.2% reported improvement of more than 75% prior symptoms: 66.7% in the SC subgroup versus 57.1% in the IV subgroup), suggesting a potential improvement in quality of life.

The non-inferiority of SC ertapenem in comparison to IV was not proven. Since it is the first analytical study about SC ertapenem, comparisons with results of others were not possible. However, the low power of 75% could prevent this study to find the non-inferiority of SC ertapenem in comparison to IV. The sample size for the study was lower than initially planned, which we believe compromised the final results. At least two causes can justify the low recruitment. First, the impossibility of enrolling patients in palliative care hospitalized with presumed UTI, due to their debilitated and fragile general condition, near terminality and low functionality. Second, the COVID19 pandemic reduced hospital beds for elective hospitalizations, favoring patients who needed urgent hospitalization and who could not be monitored remotely. In this way, palliative care inpatients during this period became shorter, with early discharge whenever possible, making it even more difficult to recruit patients for the study. Thus, data of the present study were not able to reject the inferiority of SC ertapenem, despite the high percentage of cure in the intervention subgroup. In addition, it was not possible to analyze subgroups that have a greater failure possibility, such as high and complicated UTIs, renal failure and lower KPS. Another limitation is this is a single center study, with very specific characteristics patients that could compromise the external validity of the results. Besides these limitations, this study describes the feasibility of using ertapenem by the subcutaneous route for the treatment of UTIs without severity criteria, with a high rate of microbiological success in oncological palliative care patients. It provides unprecedented information on clinical response of antimicrobials via the SC route, adding knowledge to this topic. Finally, this study corroborates the importance of robust evidence in palliative care for decision making, what is even more important with international projections showing the rising demand for palliative care¹.

References:

1. World Palliative Care Alliance. *Global atlas of palliative care*. (WHPCA, 2020).
2. Broadhurst, D., Cooke, M., Sriram, D. & Gray, B. Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. *PLoS One* **15**, 1–31 (2020).
3. Hernández-Ruiz, V. *et al.* Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **22**, 50-55.e6 (2021).
4. Forestier, E. *et al.* Ertapénem intraveineux ou sous-cutané pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie sécrétrice de BLSE. *Med. Mal. Infect.* **42**, 440–443 (2012).
5. Frasca, D. *et al.* Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 924–926 (2010).
6. Roubaud-Baudron, C. *et al.* Is the subcutaneous route an alternative for administering ertapenem to older patients? PHACINERTA study. *J. Antimicrob. Chemother.* **74**, 3546–3554 (2019).
7. Barbot, A. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med.* **29**, 1528–1534 (2003).
8. Harb, G., Lebel, F., Battikha, J. & Thackara, J. W. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.* **26**, 279–288 (2010).
9. Walker, P. *et al.* Subcutaneous administration of cefepime. *J. Pain Symptom Manage.* **30**, 170–174 (2005).
10. Colin, E., Baldolli, A., Verdon, R. & Saint-Lorant, G. Subcutaneously administered antibiotics. *Médecine Mal. Infect.* (in Press. (2019) doi:10.1016/j.medmal.2019.06.007.
11. Ferry, T. *et al.* Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection. *J. Infect.* **65**, 579–582 (2012).
12. Roubaud-Baudron, C. *et al.* Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: A French national prospective study. *Age Ageing* **46**, 151–155 (2017).
13. Ingham, J., Moore, H., Phillips, J. & Portenoy, R. The measurement of, and tools for, pain and other symptoms. in *Oxford Textbook of Palliative Medicine* 376–390 (University Press, 2015).