



**CATÓLICA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

---

LISBOA · PORTO

**O USO DE ANTIBIÓTICO EM DOENTES QUE FALECERAM  
NO HOSPITAL**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de mestre em  
Cuidados Paliativos

Corinna Lohmann

Lisboa, 2023





**CATÓLICA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

---

LISBOA · PORTO

**O USO DE ANTIBIÓTICO EM DOENTES QUE  
FALECERAM NO HOSPITAL**

**PRACTICE OF ANTIBIOTIC USE IN PATIENTS  
WHO DIED IN THE HOSPITAL**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de mestre em Cuidados Paliativos

Corinna Lohmann

Sob Orientação de Professor Doutor João Gonçalves Pereira

Lisboa, 2023



## **Resumo**

### **Introdução**

A prática de uso de antibiótico até a morte é uma prática hospitalar comum para doentes terminais em fase de fim de vida (FdV). No entanto, em muitos casos a eficácia e o benefício desta terapia é duvidosa, e o uso indiscriminado e indevidamente prolongado de antibiótico nesta população contribui para a emergência de bactérias multirresistentes (MDR).

### **Objetivos**

Determinar a prevalência de utilização de antibiótico nos últimos dias de vida de doentes com e sem doença terminal no hospital, em particular a sua classe, duração, benefícios observados e o envolvimento das equipas de Cuidados Paliativos (CP) no tratamento.

### **Métodos**

Incorporado num estudo multicêntrico, realizámos um estudo longitudinal, retrospectivo, analítico e observacional, focado na utilização de antibioterapia na amostra de 300 doentes que faleceram no hospital, nomeadamente no Serviço de Medicina (SdM) e nas unidades do Serviço de Medicina Intensiva (UCI).

### **Resultados**

No conjunto dos dois serviços, 62,6% dos doentes falecidos apresentavam condições terminais associadas a patologias crónicas avançadas.

Entre os pacientes terminais que faleceram, 55,3% receberam antibióticos até à morte, frequentemente de largo espectro. No SdM, doentes terminais receberam menos antibiótico do que não-terminais (40,7 versus 56,8%), ao contrário da UCI onde essa relação era semelhante (69,2% versus 75%). A duração média de terapia antibiótica era semelhante entre os doentes terminais e não-terminais (5,2 e 5,6 dias)

Uma resposta clínica positiva ao tratamento foi documentada em 12 doentes.

Foi pedido consultoria à equipa dos CP a 16 doentes.(5,3%).

Aproximadamente 70% dos doentes faleceram sob a decisão de Não-Resuscitação (DNR), dos quais 48,1% estavam sob antibioterapia nos últimos dias de vida. O tempo médio de tratamento foi semelhante entre os com e sem ordem de DNR. Um número considerável de doentes em FdV e sob ordem de DNR (26 doentes no SdM e 8 na UCI) recebeu antibiótico durante um período excessivamente prolongado.

### **Discussão e Conclusão**

Observámos uma elevada prevalência na prescrição de antibióticos de largo espectro nos doentes em FdV, tanto no SdM quanto na UCI. Além disso, identificámos um prolongamento excessivo na administração desses antibióticos, apesar do estado avançado da doença e da decisão prévia de DNR tomada nesta população

Não pondo de parte a subdocumentação nos processos clínicos, o número escasso de doentes com melhoria clínica levanta dúvidas sobre a eficácia e os benefícios da terapia com antibióticos em muitos doentes em FdV.

Verificou-se uma participação das equipas de Cuidados Paliativos muito restrita. Uma solução para mitigar o uso indiscriminado de antibióticos em doentes em FdV, com contextos clínicos e éticos tão singulares, reside numa abordagem especializada e centrada no paciente, a qual não pode ser alcançada sem a contribuição ativa dos CP.

Palavras chaves: Cuidados paliativos, cuidados em fim-de-vida, tratamento com antibiótico, bactérias multirresistentes



## **Abstract**

### **Introduction**

The use of antibiotic until death is a common hospital practice for terminally ill patients at the end-of-life (EOL). However, in many cases, the effectiveness and benefit of this therapy are questionable, and the indiscriminate and improperly prolonged use of antibiotics in this population contributes to the emergence of multidrug-resistant bacteria (MDR).

### **Objectives**

The objective of this study was to determine the prevalence of antibiotic use in the last days of life for both patients with and without terminal illnesses in a hospital setting, including its class, duration, observed benefits, and the involvement of Palliative Care (PC) teams in the treatment.

### **Method**

Embedded within a multicenter study, we conducted a longitudinal, retrospective, analytical, and observational study focused on the use of antibiotic therapy in 300 patients who died in the hospital, specifically in the Internal Medical Department (IMD) and the Intensive Care Department (ICU).

### **Results**

In both departments, 62.6% of deceased patients had terminal conditions associated with advanced chronic diseases. Among terminal patients who died, 55.3% received antibiotics until death, many of which had broad-spectrum activity. In the IMD, terminal patients received fewer antibiotics than non-terminal patients (40.7% versus 56.8%), unlike the ICU where this relationship was similar (69.2% versus 75%). The average duration of antibiotic therapy was alike between terminal and non-terminal patients (5.2 and 5.6 days).

A positive clinical response to treatment was documented in 12 patients.

Consultation was requested from the PC team for 16 patients (5.3%).

Approximately 70% of patients died with a Do Not Resuscitate (DNR) order in effect, of which 48.1% were under antibiotic therapy in the last days of life. The average duration of treatment was comparable between patients with and without DNR orders. A considerable number of EOL patients under DNR orders (26 patients in the SdM and 8 in the ICU) received antibiotics for an excessively prolonged period.

### **Discussion and Conclusion**

We observed a high prevalence of broad-spectrum antibiotic prescription in EOL patients, both in the IMD and the ICU. Furthermore, we observed an unnecessary extension in the administration of these antibiotics, despite the advanced state of the disease and the prior DNR decision made in this population.

Notwithstanding potential underdocumentation in clinical records, the limited number of patients with clinical improvement raises doubts about the efficacy and benefits of antibiotic therapy in many EOL patients.

There was limited participation of the PC teams. A solution to mitigate the indiscriminate use of antibiotics in EOL patients, given their unique clinical and ethical contexts, lies in a specialized and patient-centered approach, which cannot be achieved without the active involvement of PC.

Keywords: Palliative care, end-of-life care, antibiotic therapy, multidrug-resistant bacteria



## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor João Gonçalves Pereira,  
pela oportunidade, pela orientação e pelo vasto conhecimento partilhado.

Ao Professor Doutor Manuel Luís Capelas,  
que me ensinou, inspirou, orientou e encorajou de forma exemplar.

Ao Nuno Caires,  
companheiro do mestrado e apoiante infalível.

Às minhas colegas Dr<sup>a</sup> Joana Correia de Oliveira Lopes e Dr<sup>a</sup> Joana de Sousa Varela,  
pela valiosa contribuição no preenchimento da base de dados.

Aos meus fabulosos sobrinhos Paul, Lisa e David,  
facilitadores e salvadores no mundo da informática e estatística.



## **Lista de siglas, abreviaturas e acrónimos**

Em Português:

CP: Cuidados Paliativos

DNR: Decisão de Não-Resuscitação

EPIC II: European Prevalence of Infection in Intensive Care Study

FdV: Fim de Vida

MDR: Bactérias Multiresistentes

PAC: Pneumonia adquirida na Comunidade

PM: Pseudomonas aeruginosa

SAMR: Staphylococcus aureus resistente à meticilina

SdM: Serviço de Medicina

SNC: Sistema nervoso central

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

VRE: Enterococcus resistente à Vancomicina

Em Inglês:

ESBL: Extended Spectrum of Beta-Lactamase

EOL: End-Of-Life

IMD: Internal Medical Department

MDR: Multidrug resistant bacteria

ICU: Intensive Care Unit

DNR: Do Not Resuscitate

# Índice

Introdução:.....	1
1. Enquadramento Teórico dos Problemas em Estudo.....	3
1.1. A Infecção no Meio Hospitalar .....	3
1.2. Infecção em FdV e o Papel dos CP .....	3
1.3. Fatores de Risco para a Infecção em Doentes Paliativos .....	4
1.4. O Diagnóstico de Infecção e as suas Dificuldades nos Doentes em FdV .....	5
1.5. A Prescrição de Antibioterapia em Doentes em FdV.....	7
1.7. Infecção por MDR e Antibióticos de Espectro Largo .....	7
1.8. Principais Argumentos a Favor e Contra a Prescrição de Antibióticos em FdV.....	8
2. Metodologia.....	12
2.1. Descrição do Estudo.....	12
2.2. Variáveis Seleccionadas .....	13
2.3. Questões e Objetivos de Investigação e Aplicação das Variáveis Seleccionadas.....	15
3. Resultados.....	19
3.1. Colheita dos dados .....	19
3.2. Caracterização dos Doentes, Prevalências de Infecção e Antibioterapia .....	19
3.3. Estatística descritiva dos MDR, Antibioterapia e Estado terminal dos Doentes nos dois Serviços ..	22
3.4. Resultados atendendo às Questões de Investigação com a Aplicação das Variáveis Seleccionadas .....	26
3.4.1. Questão de Investigação Primária .....	26
3.4.2. Primeira Questão de Investigação Secundária: .....	35
3.4.3. Segunda Questão de Investigação Secundária .....	38
3.4.4. Terceira Questão de Investigação Secundária .....	40
3.4.5. Quarta Questão de Investigação Secundária .....	41
3.4.6. Quinta Questão de Investigação Secundária .....	42
4. Discussão .....	43
5. Limitações e Conclusões do Estudo.....	53
Referências Bibliográficas.....	55
Anexos.....	62



## Índice de Figuras

<i>Figura 1: Prescrição de Antibiótico nos dois serviços na altura da morte</i> .....	28
<i>Figura 2: Prescrição de Antibiótico no SdM na altura da morte</i> .....	29
<i>Figura 3: Prescrição de antibiótico na UCI na altura da morte</i> .....	30
<i>Figura 4: Prevalência dos subtipos de infeção pré-morte nos doentes terminais e não-terminais nos dois serviços</i> .....	35
<i>Figura 5: Dias de antibioterapia nos últimos dias de vida no SdM e na UCI</i> .....	39
<i>Figura 6: Antibioterapia antes da morte em doentes sob ordem de DNR nos dois serviços</i> .....	40

## **Índice de Tabelas**

<i>Tabela 1: MDR, antibioterapia e estado terminal em doentes nos SdM e na UCI.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabela 2: Prevalência, caraterísticas e benefício dos antibióticos antes da morte em doentes terminais e não-terminais no SdM e na UCI .....</i>	<i>27</i>



## **Introdução:**

Os antibióticos são uma ferramenta vital e decisiva na medicina moderna para o tratamento de infecções bacterianas, diminuindo a mortalidade e melhorando a qualidade de vida dos doentes. Porém o excesso e a instituição inadequada dos antibióticos contribuem para o aumento da resistência microbiana aos mesmos, quer a nível regional quer mundial.

A infecção é uma das formas mais comuns de apresentação dos doentes terminais em todos os contextos de prestação de cuidados de saúde, especialmente nos últimos dias e semanas de vida <sup>1</sup>. Diferentes estudos demonstraram uma utilização elevada de antimicrobianos em doentes em situação de fim-de-vida (FdV), admitindo que a sua utilização é controversa por várias razões:

- A infecção pode ser difícil de diagnosticar em doentes terminais, com múltiplos estádios que a mimetizam. Tal pode levar a um excesso de presunção diagnóstica.
- A ocorrência de infecção pode ser um marcador de gravidade da doença terminal, não um problema em si.
- Os antimicrobianos não prolongam a sobrevida e não aliviam os sintomas nas infecções nos últimos dias, exceto em situações específicas. Quando instituídos, são utilizados muitas vezes durante períodos prolongados apesar de não se verificar uma resposta clínica eficaz.
- O objetivo principal de tratamento no doente terminal deve dirigir-se sobretudo ao conforto e alívio de sintomas, não ao prolongamento da vida. A utilização de antibióticos pode aumentar o desconforto do doente, quer pelos seus efeitos adversos, quer pela necessidade de acesso endovenoso ou por sonda nasogástrica.
- A prescrição inadequada e prolongada de antibiótico contribui para o aumento de resistências microbianas a nível global.

Para o médico paliativista, é urgente o desenvolvimento de mais conhecimento e investigação neste tema, pois está diretamente envolvido no cuidado dos doentes em FdV. Com a consciência crescente da complexidade e das consequências da antibioterapia nesta situação, aumenta também o apelo imperioso de assegurar que os conceitos dos Cuidados Paliativos (CP) sejam incluídos na decisão terapêutica

Realizámos um estudo longitudinal, retrospectivo, analítico e observacional, focado na utilização de antibioterapia nos doentes que faleceram no hospital, nomeadamente no Serviço de Medicina (SdM) e no Serviço de Medicina Intensiva (UCI).

O objetivo principal foi determinar a prevalência de utilização de antibióticos nos últimos dias de vida, em particular a sua classe farmacológica, duração de tratamento e benefícios observados, em doentes com e sem doença terminal.

Estabeleceu-se ainda objetivos secundários:

1. Determinar a prevalência da infecção e dos seus subtipos em doentes com e sem doença terminal nos últimos dias antes da morte;
2. Determinar o tempo de exposição a antibioterapia nos últimos dias de vida nesta população;

3. Identificar a prevalência de organismos multirresistentes e a sua relação com o uso de antibióticos, em doentes com e sem doença reconhecidamente terminal.
4. Conhecer o número de doentes com doença terminal observados pela equipa de CP
5. Explorar diferenças entre doentes internados nas enfermarias de Medicina Interna ou nas unidades de Medicina Intensiva.

A finalidade do estudo consistiu em identificar a prevalência e as implicações do uso excessivo de antibióticos em doentes com patologia médica que se encontravam em FdV, no SdM e na UCI. Adicionalmente, este trabalho contribuirá para o debate acerca das estratégias que poderiam melhorar a situação das resistências aos microbianos e realçar o papel crucial que os CP podem desempenhar. .

A dissertação encontra-se dividida em cinco partes que correspondem ao enquadramento teórico dos problemas em estudo, materiais e métodos, resultados, discussão e conclusão.

# 1. Enquadramento Teórico dos Problemas em Estudo

## 1.1. A Infecção no Meio Hospitalar

A infecção é um dos mais frequentes motivos para admissão nos hospitais ocorrendo em cerca de 40-50% dos doentes internados. Soma-se a isto um número significativo de infecções adquiridas durante o internamento, maioritariamente como complicações da instrumentação invasiva realizada, tornando esta questão um dos mais importantes problemas de saúde no doente internado.

Esta realidade reflete-se nas admissões para as UCIs: Um estudo português multicêntrico <sup>2</sup>, realizado em Medicina Intensiva, mostrou que 43,9% dos doentes admitidos em UCIs tinha uma infecção na admissão, sendo que um terço fora adquirida em regime de internamento. Além disso 22,4% dos doentes com ou sem infecção à entrada, adquiriram uma infecção durante o internamento em UCI <sup>3</sup>.

Campanhas como a Surviving Sepsis Campaign, lançada em 2002 pela Society of Critical Care Medicine em parceria com a European Society of Intensive Care of Medicine têm como objetivo principal melhorar a sobrevivência de doentes em sépsis, uma condição infecciosa potencialmente fatal, fornecendo diretrizes (*guidelines*) sobre o reconhecimento, tratamento precoce e prevenção desta emergência médica.<sup>4</sup>

Como os antimicrobianos desempenham um papel crucial para o tratamento e prevenção de infecções causadas por microrganismos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, a criação e implementação de *guidelines* baseadas em evidência são fundamentais para garantir o uso adequado e eficaz dos mesmos, nomeadamente a indicação apropriada, escolha do antibiótico, o espectro da ação, dose, duração de tratamento e a monitorização da resposta e ocorrência de complicações.

## 1.2. Infecção em FdV e o Papel dos CP

A infecção é ainda mais prevalente em doentes em FdV em todos os contextos de prestação de cuidados de saúde, especialmente nos últimos dias e semanas de vida. <sup>1</sup> Muitos doentes morrem com um antibiótico em curso, o que levanta a questão sobre o impacto e a utilidade de antimicrobianos neste contexto.<sup>5</sup>

Há múltiplos estudos, na sua maioria retrospectivos, que utilizam os termos *doença terminal* ou *fim-de-vida* de forma equivalente mas não idêntica, baseando-se em aspetos logísticos, tais como a admissão final ou um número arbitrário de dias, semanas ou meses antes da morte.

À título de exemplo, em Singapura Kai CHee Hung *et al* identificaram que os doentes classificados como em FdV tipicamente têm uma sobrevida máxima de seis meses apresentando concomitantemente uma doença em estadio avançado limitante da sobrevivência. <sup>6</sup>

Na República de Coreia, Dayeong Kim, utilizou no Journal of Microbiology, Immunology and Infection, o termo “a falecer ativamente”, doentes cujos sintomas se têm agravado rapidamente sem possibilidade de reversão apesar de tratamento agressivo, e em doentes previstos a falecer num período de dias ou semanas ou que desenvolvem sinais de morte eminente. <sup>7</sup>

Num estudo brasileiro, realizado por Crispim et al, doença terminal foi definida como a presença duma doença incurável em estadio avançado, e o FdV como a presença de uma doença incurável e irreversível, com compromisso funcional grave ou escassa resposta ao tratamento da patologia de base.<sup>5</sup>

Independentemente destas diferentes formulações os autores levantam as mesmas dúvidas sobre o efeito benéfico dos antibióticos neste grupo de doentes quer em relação ao conforto quer ao prolongamento da sobrevida. Questiona-se ainda, sobre os seus efeitos nocivos a longo prazo, como o aumento da resistência aos antimicrobianos.

Porém, não há dúvidas na literatura de que estas questões éticas e clínicas não podem ser dissociadas de outras que também se manifestam nos cuidados de FDV e que as mesmas não podem ser resolvidas sem o envolvimento de equipa de CP.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as equipas de CP desempenham um papel fundamental no cuidado aos doentes em FDV, ajudando a implementar estratégias que proporcionem suporte e qualidade de vida àqueles que enfrentam doenças graves, progressivas e incuráveis. Os principais objetivos são o alívio de sintomas, a promoção do bem-estar emocional, espiritual, social, e a oferta de suporte ao doente e à sua família.

8

É progressivamente reconhecido que as decisões terapêuticas em situação de FdV como a instituição de antibioterapia deve procurar aumentar o conforto e a qualidade de vida do doente e estar em concordância com os interesses e vontades expressas pelo doente. É também reconhecido que o diagnóstico de infeção em doentes terminais pode ser difícil e que o seu tratamento é frequentemente ineficaz e associado a complicações, a nível individual e comunitário. Estas questões se enquadram nos princípios e práticas clínicos dos CP, por isso o envolvimento precoce das equipas de CP pode ajudar a ultrapassar essas dificuldades, contribuir para o bem-estar dos doentes, das suas famílias e dos próprios profissionais de saúde.<sup>9</sup> A longo prazo o envolvimento das equipas de CP na utilização mais judiciosa dos antimicrobianos pode contribuir para a redução do desenvolvimento e propagação da resistência aos antimicrobianos .

### **1.3. Fatores de Risco para a Infeção em Doentes Paliativos**

A infeção é comum em doentes em fase paliativa e apresenta em muitas situações o evento final que determina a morte. Um estudo realizado em doentes em FdV, institucionalizados num hospício, revelou uma incidência de infeção muito elevada, cerca 40%. Tal demonstra um risco acrescido para infeção nesta população associado à perda de robustez e resistência geral, imunossenescência, múltiplas comorbilidades e exposição frequente a instituições de saúde.<sup>10</sup> Num outro estudo, este sobre autópsias realizadas em doentes que morreram num hospício, identificou pneumonia em 79% dos casos, aos quais teria sido a causa de morte em 44% dos mesmos.

11,12

Lukas Radbruch *et al.* descreveram uma incidência de infeção em 5-55% dos doentes com neoplasias em estadio avançado ou outras doenças incuráveis, enumerando vários mecanismos que aumentam a suscetibilidade à infeção:<sup>11,13</sup>

- Em doentes com neoplasias malignas o ambiente inflamatório sistémico resulta na supressão de atividades imunológicas como a deteção de antígenos, a ativação de células imunológicas e a citólise.
- Diferentes fatores podem contribuir para a imunossupressão nestes doentes como a libertação de citocinas, prostaglandinas e outras substâncias endógenas, a destruição medular devido à infiltração maligna ou ao compromisso da resposta humoral do hospedeiro com hipogamaglobulinémia associada à caquexia. A neutropenia induzida por quimioterapia ou radioterapia pode ser outra causa de infeção, bem como a terapêutica crónica com corticoide.
- Como exemplo de fator de risco para infeções em doentes paliativos não neoplásicos é referido o compromisso ventilatório crónico em doentes com patologias progressivas do foro neurológico como a esclerose lateral amiotrófica <sup>11</sup>.

A mesma noção é válida para a população geriátrica, já que indivíduos com idade avançada são mais propensos à infeção. Um estudo espanhol de 2019 relata que a causa principal da sépsis em doentes muito idosos foi a pneumonia, com uma mortalidade de 54%. <sup>14</sup>

Vários fatores de risco, como comorbilidades, o estado geral prévio à admissão, a desnutrição, a fragilidade e a imunossenescência, são responsáveis para a maior predisposição à sépsis no doente idoso. <sup>15</sup> A imunossenescência manifesta-se de expressão variável em todos os adultos idosos, existindo uma correlação entre esta e o grau de fragilidade. <sup>16</sup>

Cerca de 50% dos casos de pneumonia adquiridas na comunidade (PAC), um problema importante de saúde pública com morbidade e mortalidade elevadas além de sequelas a curto e longo prazo, - ocorre atualmente em adultos acima de 65 anos, <sup>17</sup> sendo que a incidência em doentes muito idosos (> 80 anos) continua a subir. Isto reflete-se no número de internamento de idosos nas UCIs por pneumonia, o qual se multiplicou por um fator de 2,7 entre 2006 e 2015. <sup>18</sup>

Segundo o estudo internacional sobre a prevalência e o outcome dos doentes com infeção em UCIs, EPIC II, 48,7% dos doentes com infeção tinham mais que 65 anos e a idade igual ou acima de 85 anos era um fator de risco independente para a mortalidade hospitalar. <sup>19</sup>

#### **1.4. O Diagnóstico de Infeção e as suas Dificuldades nos Doentes em FdV**

O diagnóstico de infeção como a pneumonia, pode ser difícil em doentes muito idosos, terminais e/ou imunocomprometidos. Como a imunossenescência reduz a capacidade de desenvolver uma resposta a infeções, a sua ausência pode levar a uma subestimação da severidade da pneumonia na população de idade avançada. <sup>20</sup>

Sintomas clássicos da pneumonia como a tosse, febre e dor torácica podem estar ausentes e a mesma pode manifestar-se de forma atípica. De facto os sintomas de pneumonia mais frequentes nos muito idosos são quedas, alterações do estado de consciência como o delírio, fadiga, letargia, anorexia, taquipneia e taquicardia. Outros sintomas podem ser causados pela agudização ou descompensação de comorbilidades crónicas, por exemplo do foro cardíaco ou pulmonar, as quais podem sobrepor-se ao quadro clínico do doente.

Admitindo o facto da infeção ser comum em FdV, esta constelação de alterações constitui muitas vezes um marcador de gravidade do estado do doente, não um problema em si. <sup>9</sup>

Em contrapartida, devido à apresentação atípica e pauci-sintomática da pneumonia no doente em FdV, ocorre em muitos casos um excesso de presunção do diagnóstico de infecção.

As dificuldades do diagnóstico de infecção nestes doentes são diversos: <sup>9</sup>

1. Muitos doentes terminais apresentam alterações cognitivas de origem multifatorial que não permitem uma anamnese e um exame objetivo detalhado. A febre, letargia ou o delírio acabam por ser interpretados como sintomas dum quadro infeccioso e não como expressão clínica da patologia subjacente. Contudo é notório que a febre pode relacionar-se com fármacos, lesões do sistema nervoso central, neoplasias ou eventos trombóticos.
2. Os biomarcadores de inflamação podem estar cronicamente elevados e a distinção entre colonização e infecção aguda pode ser difícil, mesmo quando um agente é isolado.
3. Por fim, muitos doentes paliativos, devido ao seu estado geral e patologia avançados, já não são submetidos a exames e procedimentos considerados invasivos ou desconfortáveis. Desta forma, não existe confirmação microbiológica e conseqüente orientação ou suspensão, e os antimicrobianos podem ser iniciados ou mesmo escalados, sendo comum a utilização de fármacos de segunda ou terceira linha, nesta população, especialmente em doentes hospitalizados. <sup>21,22</sup>

### 1.5. Tipos de Infecção no FdV

Têm sido feitos diferentes estudos sobre a prevalência e o tipo de infecções nesta população, particularmente em doentes com neoplasias malignas, os quais têm demonstrado a dificuldade no seu diagnóstico.

Um estudo recente revelou que 64,6% do total de 461 doentes com neoplasia avançada, já sob medidas de conforto, tiveram um ou mais episódios de infecção durante a hospitalização, incluindo pneumonia em 25% e infecção urinária em 14%, com o um diagnóstico concomitante de sépsis em 35%. É de salientar que 93% destes doentes colheram amostras para culturas microbiológicas, na sua maioria hemoculturas e uroculturas. <sup>23</sup>

Noutro estudo, igualmente realizado em doentes paliativos, sem neutropenia, Macedo *et al.* identificaram uma taxa de infecção de 50 – 55%. <sup>24</sup> Guiado apenas pela evidência clínica, Reinbolt *et al.* encontraram prospetivamente uma incidência de infecção em 39% dos 1598 doentes institucionalizados num hospício. A infecção urinária foi a mais prevalente com 41.9%, seguido pela infecção respiratória em 34,9% e a infecção oral em 10%. Não ficou esclarecido se a forma de avaliação nesse estudo, que se baseava mais na impressão clínica do médico do que em critérios objetivos, possa ter resultado numa sobre – ou subestimativa da prevalência real de infecção. <sup>10,25</sup>

Também a prevalência de infecção adquirida em meio hospitalar pode estar aumentada nesta população. Num estudo retrospectivo, realizado por Vitetta *et al.*, os diferentes dispositivos inseridos, como algálias ou cateteres, associaram-se a taxas elevadas de infecção, nomeadamente a infecção urinária em 35 a 45 %, pneumonia nosocomial em 20%, em menor frequência foram descritas bacteriemias e infecções nosocomiais da pele e dos tecidos moles. <sup>26</sup>

### 1.5. A Prescrição de Antibioterapia em Doentes em FdV

Na maioria das áreas de medicina a utilização de antibióticos é definida segundo *guidelines* e protocolos baseados na evidência; a prescrição dum antibiótico é considerado *standard medical procedure* e associado a um melhor *outcome*. Estes critérios não são tão claros na área dos CP e de fato não há *guidelines* robustas sobre a utilização adequada de antibióticos nos doentes em situação de FdV. <sup>1,9,24</sup> Esta incerteza resulta numa variabilidade ampla da prática clínica, revertendo num provável excesso de tratamentos com antibióticos, muitas vezes não-benéficos para os doentes e com consequências adversas, para estes, para as suas famílias e para a sociedade. <sup>1</sup>

A percentagem de doentes medicados com um antibiótico em situação em FdV varia nos diferentes estudos. Em doentes com neoplasia maligna, a população mais amplamente estudada nesta matéria, a utilização de antibiótico pode variar entre os 19% dos doentes, 48% ou mesmo acima dos 85 %. <sup>21,25,27-30</sup> Esta taxa pode alternar, de acordo com os diversos *settings* de cuidados de saúde, variando entre os 4 e os 97,5% para doentes paliativos internados em serviços hospitalares, <sup>28,29,31</sup> o que difere de estudos realizados em hospícios onde a prevalência reportada da antibioterapia variou entre os 8,6 e os 37% . <sup>25</sup> Já num estudo que envolve residentes com demência avançada num lar, 42% receberam um antibiótico durante as suas últimas duas semanas de vida. <sup>22</sup>

Em relação à prescrição de antibióticos em cuidados intensivos, é crucial o seu uso adequado, especialmente numa era de crescente resistência e falta de novos fármacos. É crítico a gestão rigorosa de antibióticos (*antibiotic stewardship*) na medicina intensiva, nomeadamente a identificação rápida de infeções, a seleção criteriosa de tratamento empírico, a desescalação e ao encurtamento da duração da terapia, assim como a redução do número de pacientes tratados desnecessariamente. Apesar disso, estudos indicam que 30% a 60% dos antibióticos prescritos nas unidades são desnecessários, inadequados ou subóptimos. <sup>32,33</sup>

Embora as taxas de mortalidade em algumas patologias tenham diminuído drasticamente nas últimas décadas, por evolução da medicina intensiva, uma proporção substancial de pacientes admitido nestas unidades, não sobreviverá ou será referenciado para cuidados de FdV. No entanto, ao contrário de numerosos estudos realizados sobre antibioterapia em doentes em FdV em diferentes *settings* como enfermarias, hospícios ou lares, não há muitos estudos sobre esta matéria em doentes terminais em medicina intensiva.

Um estudo português sobre fragilidade e suporte paliativo em UCIs portuguesas, mostrou que 74,3% dos doentes que não sobreviveram à UCI receberam antibióticos por uma infeção, incluindo 48,6% com o diagnóstico de sépsis. No mesmo estudo foi identificado que doentes com a decisão de não-reanimação ou limitação do esforço terapêutico foram medicados com pelo menos um antibiótico durante o internamento. <sup>2</sup>

### 1.7. Infeção por MDR e Antibióticos de Espetro Largo

Os agentes bacterianos mais frequentemente isolados em infeções em fase de FdV são a *E.coli*, o *S.aureus* e outros *Enterobacteriaceae* . <sup>21,26,28,34</sup>

MDR apresentam resistência natural ou adquirida a uma ou mais classes de antibióticos, resultando na resistência a grande parte dos antimicrobianos disponíveis na atualidade. Os mais prevalentes na prática clínica incluem o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SAMR), os enterococci resistentes à Vancomicina (VRE), e as bactérias gram-negativas produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) como a

*Escherichia coli* ou a *Klebsiella pneumoniae*, além da *Pseudomonas aeruginosa*, a qual pode desenvolver uma vasta variedade de mecanismos de resistência. Estes patógenos são altamente transmissíveis, causam doença invasiva e se associam ao aumento da morbidade e mortalidade.<sup>23</sup>

A prevalência de resistência antimicrobiana em situações de FdV tem variado em diferentes estudos. Um *scoping review* realizado por Fairweather *et al.* em 2020, que abordou a utilização de antimicrobianos em situações de final de vida, relatou que a incidência de agentes multirresistentes na população em final de vida variou entre 8,5% e 29,9%. Essa variação teve um impacto significativo no desfecho clínico dos doentes.<sup>1</sup>

Um estudo retrospectivo realizado por Kwak *et al.* em uma população coreana comparou 303 doentes que faleceram em enfermarias de medicina com um grupo equivalente de doentes que sobreviveram. Neste estudo, 51,2% dos falecidos estavam a receber tratamento para uma infecção na altura da morte. Observou-se que o isolamento de agentes multirresistentes foi mais frequente nos doentes falecidos (25,7% versus 10,6%). De forma interessante, 89,7% dos pacientes falecidos nos quais foram identificados MDR tinham recebido tratamento com antibióticos durante o internamento, ao contrário dos pacientes infetados sem MDR, onde apenas 47,7% tinham recebido essa terapêutica.<sup>29</sup>

Os doentes falecidos com MDR foram submetidos a algaliação em 64%, foi lhes colocado um cateter venoso central em 37% e sonda nasogástrica em 39,7%. Dos 25,7% que tiveram MDR, foi isolado MRSA em 10,6%, VRE em 12%, bactérias resistentes aos Carbapenemes em 6,9%, Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de 3ª geração em 10,9%. Os antibióticos mais prescritos foram as Cefalosporinas de terceira geração (43,9%) e os carbapenemes (26,7%).

Num outro estudo retrospectivo, este realizado na Suécia,<sup>21</sup> foram analisados 160 doentes seguidos pela equipa de CP, falecidos em hospícios e unidades paliativas. Foi feito o diagnóstico de infecção e iniciada antibioterapia na última semana de vida em 48% dos falecidos. Houve documentação microbiológica em 25,6 % dos doentes, na sua maioria *S.aureus* e *E.coli*. Os MDR foram isolados em 2 de 41 culturas positivas (4,8%). Não houve informação sobre a presença de dispositivos. Os antibióticos, mais utilizados neste estudo foram cefalosporinas de 3ª geração (Ceftriaxone e Cefotaxima) em 40% , Piperacilina-Tazobactam em 20%.<sup>21</sup>

Nos doentes internados em cuidados intensivos as infeções por MDR são mais frequentes do que em outras áreas de internamento, com uma incidência que pode chegar aos 40%. De facto as UCIs são consideradas por muitos como o epicentro de desenvolvimento, amplificação e disseminação de MDR, porque o doente crítico é particularmente suscetível à infecção devido à exposição a múltiplos procedimentos invasivos, à disfunção de mecanismos de proteção como o reflexo de tosse ou o ambiente gástrico ácido, além do compromisso da resposta imunológica induzida por trauma, cirurgia ou sépsis.<sup>35</sup>

### **1.8. Principais Argumentos a Favor e Contra a Prescrição de Antibióticos em FdV**

Crispim *et al* considera que em geral a utilização de antibióticos perto da morte não altera nem o percurso clínico natural das doenças nem o controle sintomático, exceto em grupos ou situações específicas. O autor realizou um estudo em forma de um questionário online que se focava na decisão dos clínicos em cuidados paliativos a iniciar um antibiótico e a mantê-lo apesar de não haver resposta ao tratamento inicial. A conclusão principal do estudo era que a maioria dos médicos trabalhando em CP decidem iniciar antibiótico em doentes

em FdV em todos os tipos de infecção e mantêm-no mesmo sem resposta favorável depois de 72 horas de tratamento.<sup>5</sup>

Os objetivos principais encontrados em estudos, que motivam um médico ou uma médica a prescrever um antibiótico a doentes em FdV, são a redução de *burden* sintomática e o prolongamento da sobrevida. Porém os dados que suportam uma melhoria da sintomatologia nos doentes são divergentes e o alívio nos estudos é medido de forma inconsistente, sendo utilizados conceitos de medição de melhoria díspares como a resolução de febre, o facto de ter impedido o desenvolvimento duma sepsis ou a aplicação de uma escala de bem-estar para quantificação.<sup>21,36,37</sup>

Melhorias em relação às condições clínicas e/ou à sintomatologia depois da administração de antimicrobianos, segundo uma revisão sistemática de Rosenberg et al, variam entre 21,4 a 56,7% dos casos. Dois estudos que incluíam apenas doentes com antibioterapia parentérica, mostraram melhoria em 52,9% dos casos.<sup>37</sup>

Alguns estudos que encontraram um benefício na *burden* sintomática, o maior alívio foi objetivados em doentes em FdV com uma infecção urinária, em 60 – 90% dos casos.<sup>10,25,36–38</sup> Dados sobre essa correlação benéfica são menos claros em relação à pneumonia, variando em dois estudos entre 0% e 53%, e nenhuma resposta favorável à antibioterapia ficou evidente em situação de bacterémias<sup>37</sup>. Do outro lado um estudo sueco em doentes com neoplasias relata melhoria na sintomatologia em 37% dos doentes nas últimas duas semanas de vida<sup>21</sup>, especialmente em doentes com sépsis, definindo como melhoria o facto de ter evitado com a antibioterapia a evolução de um choque séptico.

Estudos que utilizaram a resolução de febre como indicador de melhoria sintomática relataram uma resposta favorável em 47,9 e 54,4%.<sup>28,39</sup>

Pelo contrário um estudo encontrou em doentes com demência e pneumonia um agravamento paradoxal dos sintomas com a instituição de antibiótico.<sup>6,40</sup> Uma explicação dada é que uma infecção grave pode ter um efeito sedativo que possibilita uma morte mais pacífica, enquanto a antibioterapia pode prolongar o processo do falecimento, aumentando a experiência de sofrimento. Os autores desse estudo acabam por assinalar que o tratamento com antimicrobianos nestes doentes para uma pneumonia presumida pode tornar-se uma faca de dois gumes, porque associava-se com maior sobrevida e maior desconforto.<sup>40</sup>

O prolongamento da sobrevida que pode resultar da instituição de antibióticos em doentes paliativos é um assunto controverso e complexo, exemplificada num outro estudo sobre doentes em lares com demência grave e pneumonia que morreram. A mortalidade a curto prazo, nomeadamente a de 10 dias, estava significativamente mais alta em doentes que não receberam um antibiótico. Porém a diferença da mortalidade a médio prazo, (a 1 e 6 meses) se revelou como estatisticamente marginal entre os doentes tratados e não-tratados, de fato a maioria dos doentes faleceu independentemente do antibiótico no prazo de um mês. Os autores concluíram que houve benefício de sobrevida sobre vários meses para 1 em 10 doentes, ao passo que o processo de falecimento se prolongou durante vários dias por cerca de 15% dos doentes.<sup>41</sup>

Leigh Vaughan<sup>36</sup> reflete sobre o tratamento de infecção em FdV a respeito de considerações clínicas e éticas e constata que até à data, nenhum estudo rigorosamente conduzido relatou *outcomes* de sobrevida em doentes em situação terminal que receberam ou não receberam antimicrobianos para uma infecção presumida. Observa que

médicos consideram muitas vezes a prescrição de um antibiótico como uma medida de prolongar a vida (*life-prolonging therapy*) menos agressiva e *burdensome*, em comparação com medidas como ventilação mecânica, hemodiálise transfusão ou nutrição parentérica. De facto tendem utilizar, perante a discussão com o doente ou os familiares sobre a transição para medidas de conforto, a antibioterapia como “moeda de troca” contra outras medidas a ser suspensas como hemodiálise ou suporte ventilatório.<sup>36</sup>

Porém as consequências da antibioterapia acabam por ser frequentemente menosprezadas. Efeitos adversos de antimicrobianos são diarreia, náusea, anorexia, reações alérgicas e toxicidade hepática, renal e neurológica, condições possivelmente mais ampliadas e experienciadas nesta população de doentes frágeis e idosos, podendo aumentar o desconforto significativamente. A utilização de um acesso venoso para aplicação é outro fator de desconforto e de risco iatrogénico indesejado. Além disso, existe um potencial importante de interações medicamentosas entre antibióticos e outra medicação utilizada em FdV. Por último o risco de desenvolvimento de infeção secundária bacteriana como a *Clostridium difficile* além das preocupações relacionadas com o *antibiotic stewardship* não podem ser ignoradas.<sup>1,9,42,43</sup>

Um outro aspeto que pode se associar ao uso inadequado de antibiótico em FdV é a continuação do antimicrobiano em situação de não-resposta e/ou de morte eminente. A descontinuação de medidas de suporte vital como um antimicrobiano são eticamente aceitáveis quando a intenção é de terminar um tratamento fútil. Um estudo em Taiwan<sup>44</sup> observa além da inutilidade que antibioterapia nos dois últimos dias de vida pode ser deletéria para o doente, justificando a consideração ética de pará-la perto da morte. Outros contextos que podem levar à suspensão de um antibiótico incluem a efetividade limitada em controlar sintomas, a inconsistência com o plano de cuidado do doente e da instituição, o risco de aumento de agentes multirresistentes e o possível prolongamento do processo de morte.<sup>9,44</sup> A autora salienta a importância em reconhecer a presença da morte iminente e nomeia os sinais e sintomas característicos como o estertor, afundamento do estado de consciência, acamamento, perda de via oral ou ingestão de apenas pequenos golo.<sup>44</sup>

Porém na prática os antibióticos são prescritos durante demasiado tempo nos hospícios e nos hospitais e frequentemente continuados até à morte apesar do doente ter já convertido para medidas de conforto. Thompson *et al* relatam num estudo retrospectivos que 86,9% dos doentes com neoplasias malignas receberam um antibiótico durante uma média de cerca 12,5 dias e que 35,4% dos doentes que transitaram para medidas de conforto continuaram a recebê-lo até a morte, de forma que o antibiótico foi descontinuado em média em < 1 dia prévio ao falecimento.<sup>45</sup>

As UCIs funcionam num ambiente particular em que decisões são realizadas perante incerteza diagnóstica e as consequências suportam um alto risco. Médicos intensivistas parecem preferir ser cautelosos e errar, ao prescrever ou continuar empiricamente um antibiótico em situações de incerteza, para proteger-se de eventuais consequências de subtratamento (“*undertreatment*”).<sup>46</sup>

Contudo, é importante destacar que na medicina intensiva, as decisões que envolvem a não-instituição (*withholding*) ou a suspensão (*withdrawing*) de medidas de prolongamento de vida, incluindo a antibioterapia em doentes em fase de FdV, são eticamente e clinicamente aceites e baseiam-se em diretrizes em muitos países.<sup>47-49</sup> O que pode ser difícil nesta matéria é a capacidade do médico de reconhecer e encarar o doente que de facto está a morrer nas UCIs e instaurar a transição de terapia de suporte para medidas de conforto.<sup>49</sup>

Pelos motivos mencionados, numerosos artigos e estudos sugerem uma abordagem multidisciplinar para doentes críticos em FdV, com um maior envolvimento das equipas de CP nas unidades.<sup>30,50,51</sup> O estudo recente realizado por Kim *et al.* sustenta esta ideia, demonstrando que a consultoria de CP pode minimizar a prescrição excessiva de antibiótico nos últimos dias de vida de doentes com neoplasia avançada.<sup>52</sup>

## **2. Metodologia**

### **2.1. Descrição do Estudo**

Esta tese está integrada no estudo “ *Multicenter study of the practices of antibiotic use in patients who died in the Hospital*” do qual a autora participa, e apresenta a análise e interpretação dos dados colhidos no Hospital Garcia de Orta, em Almada, Portugal.

As parcerias do estudo constituem:

- Hospital Vila Franca de Xira
- Centro Hospitalar de Lisboa Central
- Hospital Fernando da Fonseca
- Hospital Garcia de Orta

A coordenação geral está a cargo de investigadores que integram o *Steering Committee* do estudo designadamente, o Professor Doutor João Gonçalves Pereira, a Dr<sup>a</sup> Iuri Correia e a Dr<sup>a</sup> Liliana Dias, coordenadora do GCL-PPCIRA do Centro Hospitalar de Lisboa Central

A equipa de investigação no Hospital Garcia de Orta é constituída pela investigadora principal Dr<sup>a</sup> Corinna Lohmann, autora desta tese, e as médicas, Dr<sup>a</sup> Joana Correia de Oliveira Lopes e a Dr<sup>a</sup> Joana de Sousa Varela.

### **Tipologia**

Trata-se dum estudo longitudinal, retrospectivo, analítico e observacional. Para o mesmo é feita uma análise de dados observados retrospectivamente, a partir de dados registados nos processos clínicos, sem qualquer forma de intervenção, centrado num fator (a utilização de terapêutica antibiótica), ao longo de um tempo determinado (dias de antibioterapia durante o internamento e antes da morte), num grupo de doentes pré-determinado (os que faleceram no hospital com mais de 72h de internamento).

### **População e amostra**

No Hospital Garcia de Orta o SdM é composto por quatro enfermarias de Medicina e uma unidade de internamento médico e cirúrgico, sendo que desta última foram selecionados os doentes com patologias médica, os quais se encontravam a aguardar vaga no Serviço de Medicina, após terem sido internados pelo Serviço de Urgência. O Serviço de Medicina Intensiva é constituído por três unidades polivalentes, incluindo áreas de cuidados intensivos e intermédios.

### **Procedimento de colheita**

Os dados foram recolhidos a partir dos processos clínicos, não tendo sido feito qualquer esforço adicional para encontrar informação omissa.

A identificação do doente foi restrita ao ambiente hospitalar e para cada doente foi gerado um código numérico interno.

Só foram incluídos doentes com pelo menos 72h de internamento (após triagem ou a decisão de internamento eletivo), selecionadas de forma consecutiva, até ao total de 250 doentes em Medicina Interna e 50 doentes em Medicina Intensiva.

Com recurso a critérios de anonimização, a informação foi registada numa base de dados desenvolvida para o efeito, em Microsoft Excel®, sendo preenchida pelos três investigadores.

### **Considerações éticas**

A realização do estudo neste centro foi autorizada pelo Conselho de Administração do Hospital Garcia de Orta segundo parecer da Comissão de Ética e investigação clínica do mesmo Hospital.

Toda a colheita e armazenamento de dados cumpre os requisitos do Regulamento Geral de Proteção de Dados, em vigor. Para assegurar a confidencialidade dos dados adquiridos e garantir o anonimato dos doentes incluídos, foram tomados no processamento dos dados os seguintes passos:

- Remoção dos elementos identificativos da base de dados (nomeadamente nome, número do processo ou outro). Cada doente apenas foi identificado pelo número de ordem atribuído aleatoriamente em cada centro;
- Categorização da idade do doente apenas pelo seu escalão etário;
- As datas de admissão e alta foram omitidas, apenas sendo referida a duração do internamento;

Os dados do estudo estarão acessíveis durante o período legal, de 10 anos, sendo toda a base de dados posteriormente destruída. A base de dados do estudo está encriptada e não disponível em meios eletrónicos acessíveis. Em anexo, encontra-se o protocolo do estudo com a folha de registo de dados. Tendo em atenção que este estudo é observacional, apenas incluindo doentes falecidos, foi dispensado o consentimento informado.

### **Processamento dos dados**

Foi realizada estatística descritiva. As variáveis discretas são apresentadas como N, % e as contínuas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (p25-p75) conforme a sua distribuição. Para comparação estatística foi utilizado o *Chi-Square Test*, um *standard statistical test* que compara diferenças em proporção entre dois ou mais grupos (variáveis discretas), e o *Student' T-Test*, *standard statistical test* para comparar diferenças em médias em variáveis contínuas. Um erro inferior a 5% ( $p < 0,05$ ) foi considerado suficientemente para a diferença encontrada ser considerada estatisticamente significativa.

Os dados foram analisados com recurso aos seguintes softwares: Microsoft Excel®, IBM SPSS® versão 29, STATA versão 18.

## **2.2. Variáveis Seleccionadas**

### **Variáveis de caracterização dos cuidados de saúde:**

O local de internamento foi categorizado como SdM ou UCI (variável nominal).

### **Variáveis de caracterização demográfica**

#### **Idade e género**

Foram selecionadas variáveis independentes de caracterização demográfica, designadamente a idade (categorizada em grupos etários de 10 em 10 anos, variável ordinal) e o género (masculino ou feminino, variável nominal).

### **Variáveis de caracterização clínica do doente**

#### **Estado funcional prévio:**

Para caracterização do estado funcional dos doentes antes do internamento definiram-se três variáveis nominais: Acamado; Dependente; Independente

#### **Presença de doença ou circunstâncias prévias classificadas de mau prognóstico:**

Investigou-se a existência de patologias ou situações terminais crónicas consideradas de mau prognóstico (variáveis nominais), designadamente, neoplasia não controlada ou em progressão; insuficiência cardíaca refratária; doença hepática avançada; insuficiência respiratória refratária; demência grave; institucionalização para cuidados terminais; presença de escaras.

Doentes que apresentavam uma ou mais destas condições ou patologias, foram classificados como 'terminais', (variável nominal) ao contrário de doentes sem esses fatores de mau prognóstico, classificados como 'não-terminais'.

### **Variáveis relacionadas com o internamento**

#### **Diagnóstico de admissão**

Definiu-se o diagnóstico de admissão principal que motivou o internamento (variável nominal) categorizando-o como neoplasia; doença cardíaca; doença renal; doença cerebrovascular; infeção; doença metabólica; outro.

#### **Observação pela equipa de CP**

Explorámos a observação ou seguimento dos doentes pela equipa de CP (variável nominal).

### **Variáveis relacionadas com infeção e utilização de antibióticos**

#### **Antibiótico:**

Quanto à caracterização dos antibióticos utilizados, a duração da antibioterapia nos dias consecutivos prévios ao evento terminal (variável quantitativa) assim como o tipo de antibiótico prescrito nessa altura.

O tipo de antibiótico ficou categorizado em três grupos (variáveis nominais), segundo o seu espectro bacteriano, definindo um grupo 1: antibiótico de largo espectro com atividade contra Pseudomonas e bactérias produtoras ESBL (Extended-spectrum-beta-lactamase); grupo 2: vários tipos de antibióticos com diferentes espectros de atividade, geralmente de primeira e segunda linha de tratamento, grupo 3 :antibióticos de largo espectro com atividade anti-estafilocócica e anti-enterocócica alargada; .

#### **Infeção:**

A presença e localização de infecção nos dias prévios ao evento final ficaram categorizadas com base nas seguintes variáveis nominais: Respiratória; no Sistema Nervoso Central (SNC); Renal; Cutânea/Tecidos moles; Endovascular; Urinária; Sepsis; Outras.

O isolamento de agentes microbaterianos com padrão de resistência alargada aos antibióticos (variável nominal), foi categorizado como *Staphylococcus aureus* metilicino-resistente (SAMR); Enterobactérias gram-negativas portadoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL); *Enterococcus* resistente à Vancomicina (VRE); *Pseudomonas aeruginosa* (PM).

### **Resposta favorável ao antibiótico**

A presença da variável nominal: resposta clínica favorável, foi identificada através da verificação nos processos clínicos.

## **2.3. Questões e Objetivos de Investigação e Aplicação das Variáveis Seleccionadas**

### **2.3.1. Questão e Objetivo Primário:**

A questão primária de investigação foi levantada da seguinte forma:

- I. Qual a prevalência, as características e o benefício da utilização de antibiótico nos últimos dias de vida em doentes com e sem doença terminal, que faleceram no hospital em serviços de Medicina (SdM), no Serviço de Cuidados Intensivos (UCI) e no conjunto dos dois serviços (AMBOS)?**

O objetivo primário do estudo destina-se a descrever a prevalência, as características e o benefício da utilização de antibiótico nos últimos dias de vida em doentes com e sem doença terminal, que faleceram no hospital nos SdM e na UCI.

Nesse contexto procurámos resposta para as seguintes perguntas relacionadas:

#### **PREVALÊNCIAS:**

- 1. Com que frequência os doentes são medicados com antibiótico nos dias que antecedem a morte? Os doentes na UCI são mais frequentemente medicados com antibiótico nestas circunstâncias do que no SdM?**
- 2. Quantos doentes terminais e não-terminais faleceram no dois serviços? Havia uma proporção maior de doentes não-terminais do que terminais medicados com Antibiótico no SdM e na UCI?**
- 3. Quantos doentes terminais e não-terminais estavam medicados com antibiótico no dia da sua morte nos dois serviços? Esta prevalência era diferente em doentes não-terminais e terminais?**

#### **BENEFÍCIO**

- 4. Houve melhoria sintomática do tratamento com antibiótico nos dias a antecipar a morte no SdM e na UCI ou mesmo em AMBOS?**

## CARACTERÍSTICAS:

5. **Quantos doentes sob antibioterapia tinham uma prescrição de antibióticos do grupo 1 no momento da morte no SdM e na UCI? E quantos doentes sob antibioterapia tinham uma prescrição de antibióticos do grupo 3 no momento da morte nos dois serviços?**
6. **Houve diferença significativa entre a prescrição do grupo 1 nos terminais e nos não terminais entre os serviços?**
7. **Houve diferença significativa entre a prescrição do antibiótico do grupo 3 nos doentes terminais e não terminais, no SdM e na UCI?**
8. **Quantos doentes terminais estavam medicados com um antibiótico do grupo 1 no FdV em ambos os serviços? Houve maior taxa de prescrição na UCI em comparação com o SdM?**
9. **Analisando o grupo de doentes terminais, quantos estavam medicados com antibióticos do grupo 3 nos últimos dias de vida em ambos os serviços? Houve uma maior taxa de prescrição na UCI em comparação com o SdM?**

Para definir o estado “terminal” utilizámos a variável nominal: doença prévia considerada de mau prognóstico. A questão da duração e classe da antibioterapia foi tratada com base na duração de antibioterapia prévia ao evento final (variável quantitativa); tipo de antibiótico segundo o seu espectro bacteriano (variável nominal). A verificação de benefício na utilização do antibiótico se definiu pela variável nominal: resposta clínica favorável.

### 2.3.2. Questões e Objetivos Secundários

A primeira questão secundária de investigação se define da seguinte forma:

- I. **Qual era a prevalência de infeção e dos seus subtipos nos últimos dias de vida em doentes com doença terminal e sem doença terminal no SdM, na UCI e no conjunto dos dois serviços, AMBOS?**

O primeiro objetivo secundário se define como a determinação da prevalência de infeção e dos seus subtipos nos últimos dias de vida em doentes terminais e não-terminais nos SdM, na UCI e no AMBOS.

**Perguntas específicas relacionadas são:**

10. **Analisando o grupo de doentes terminais, quantos estavam medicados com antibióticos do grupo 3 nos últimos dias de vida em ambos os serviços? Houve uma maior taxa de prescrição na UCI em comparação com o SdM?**
11. **Entre os doentes terminais, a infeção nos dias que antecedem a morte é mais prevalente na UCI do que no SdM? Como é esta diferença nos doentes não-terminais?**
12. **Quais foram os subtipos de infeção mais prevalentes nos dias que antecederam o óbito nos doentes terminais, tanto no SdM quanto na UCI?**

As variáveis nominais seleccionadas foram as seguintes: serviços, doença prévia considerada de mau prognóstico, presença e subtipo de infeção nos últimos dias de vida.

A segunda questão secundária de investigação se formula da seguinte forma

**II. Qual era a duração da exposição de doentes terminais e não-terminais à antibioterapia antes da morte no SdM e na UCI?**

O objetivo correspondente se dedica à determinação e caracterização da duração de antibioterapia antes da morte em doentes terminais e não-terminais nos SdM, na UCI e em ambos os serviços.

**As seguintes são perguntas específicas relacionadas:**

**13. Na UCI, os doentes foram expostos a antibióticos durante menos tempo nos FdV do que no SdM?**

**14. Comparando o grupo dos doentes terminais nos dois serviços juntos (AMBOS) com os não-terminais, houve diferença no tempo de exposição antibiótica no FdV?**

**15. A quantos dos doentes terminais em FdV o antibiótico foi alterado ou iniciado durante os últimos três dias de vida nos dois serviços?**

A terceira questão secundária de investigação a ser abordada é:

**III. Quantos dos doentes sob ordem de não-resuscitação (DNR) estavam medicados com antibiótico na altura da morte e durante quantos dias, em comparação com doentes sem ordem de DNR?**

O objetivo correspondente consiste na caracterização e comparação de doentes com e sem estatuto de DNR que receberam tratamento com antibióticos no momento da morte.

**Pergunta específica relacionada se apresentam da seguinte forma:**

**16. Quantos dos doentes com ou sem ordem de DNR estavam medicados com antibiótico na altura da morte e durante quantos dias? Quantos estavam medicados com antibiótico há mais que três dias?**

As variáveis nominais seleccionadas foram as seguintes: serviços, doença prévia considerada de mau prognóstico, ordem de DNR, antibiótico na data da morte (variável quantitativa).

A quarta questão de investigação é expressa da seguinte maneira:

**IV. A quantos dos doentes do Estudo foi pedido consultoria à equipa de Cuidados Paliativos e quais eram as suas características ?**

O objetivo correspondente é determinar a prevalência e características dos doentes observados pela equipa dos CP antes de falecer no SdM e na UCI.

**A pergunta relacionada específica é a seguinte:**

**17. A quantos dos doentes foi pedida consultoria de CP? Quantos eram doentes em FdV e quantos estavam sob antibiótico na altura da morte?**

As variáveis levantadas foram as nominais: serviços, observação pelos cuidados paliativos, doença prévia considerada de mau prognóstico.

A quinta questão de investigação é a seguinte:

- V. **Como se caracterizavam os doentes com isolamento de MDR em relação ao seu estado terminal e tratamento com antibiótico na altura da morte?**

O objetivo secundário correspondente destina-se à caracterização do perfil dos doentes terminais com isolamento de MDR que estavam medicados com antibióticos na altura da morte

**As perguntas específicas relacionadas se apresentam como:**

- 18. Qual o tempo médio de antibiótico nos doentes em que foi isolado organismo multi-resistente?**

- 19. Qual eram as características dos MDR? Doentes em FdV tinham mais MDR do que não-terminais?**

As variáveis levantadas foram as nominais serviço, doença prévia considerada de mau prognóstico, antibiótico na data da morte, agentes isolados

### **3. Resultados**

#### **3.1. Colheita dos dados**

O período de recrutamento teve início em 1 de Janeiro de 2022 e decorreu até Junho, a fim de alcançar o número desejado de doentes em ambos os serviços. No entanto, devido a um ataque informático ocorrido no Hospital Garcia de Orta em 25 de abril de 2022, que resultou na completa interrupção das operações informáticas na instituição durante seis semanas, os doentes que faleceram durante esse período não foram incluídos no estudo.

#### **3.2. Caracterização dos Doentes, Prevalências de Infecção e Antibioterapia**

##### **Género**

Nos Serviços de Medicina (SdM), 135 doentes falecidos (54,0%) eram do sexo masculino, enquanto na unidade de Cuidados Intensivos (UCI), eram 28 doentes (56,0%).

##### **Idade**

Nos SdM, 179 doentes (71,6%) foram considerados muito idosos quando faleceram, uma vez que tinham mais de 80 anos. Seis doentes (2,4%) faleceram com menos de 50 anos de idade. Na UCI, 11 doentes (22%) tinham mais de 80 anos e 6 doentes (12%) tinham 50 anos ou menos no momento do óbito.

##### **Estado funcional prévio ao internamento**

Nos SdM, 134 doentes (53,6%) dos que faleceram apresentavam um estado funcional de dependência antes do internamento, e 62 (24,8%) estavam acamados. Na UCI, 66% dos doentes eram independentes antes do internamento, enquanto 34% eram classificados como dependentes. É importante notar que nenhum dos doentes que faleceu na UCI estava acamado antes do internamento.

##### **Patologias crónicas prévias e condições consideradas de mau prognóstico**

Dos 250 doentes que faleceram nos Serviços de SdM, 162 (64,8%) apresentavam critérios de doença terminal devido a uma ou mais patologias prévias consideradas de mau prognóstico: Cinquenta doentes (20,0%) tinham neoplasias, 50 doentes tinham demência, 24 doentes (9,6%) tinham insuficiência cardíaca congestiva refratária, 24 doentes tinham insuficiência respiratória refratária, 46 doentes (18,4%) estavam institucionalizados e 30 (12,0%) tinham escaras.

Na UCI, dos 50 falecidos, 26 doentes (52%) apresentavam uma ou mais condições ou patologias consideradas de mau prognóstico. Destes, 13 (26,0%) tinham neoplasias, 6 doentes (12,0%) tinham insuficiência cardíaca congestiva crónica e 5 (10%) tinham insuficiência respiratória refratária. Quatro estavam institucionalizados, e nenhum deles sofria de demência avançada ou tinha escaras.

##### **Observação pela equipa de Cuidados Paliativos**

Houve consultoria pelos Cuidados Paliativos em 16 doentes (5,3%) nos dois serviços. Dos 250 doentes falecidos nos SdM, 14 (5,6%) foram observados pelos Cuidados Paliativos. Estes doentes tinham neoplasia avançada em 4 casos, enquanto os restantes apresentavam quadros de demência, insuficiência cardíaca refratária ou escara.

Na UCI, 2 doentes (4%) foram consultados pelos CP, ambos com neoplasias avançadas.

### **Infeção como motivo de internamento**

Cento e dezoito doentes (47,2%) falecidos nos SdM tinham como primeiro motivo de internamento um quadro infeccioso. Em relação aos 50 doentes falecidos na UCI, 30 (60,0%) tinham sido internados principalmente devido a uma infeção.

### **Antibioterapia utilizada durante todo o internamento**

Nos SdM, 182 (73%) dos doentes receberam pelo menos um antimicrobiano durante o internamento, com uma duração que variou de 1 a 38 dias, resultando em uma mediana de 7 dias e uma média de 7,9 dias de tratamento.

Na UCI, 43 doentes (86%) foram tratados com um ou mais antimicrobianos durante a sua estadia hospitalar, seja antes ou durante o internamento na UCI. A duração da terapia variou de 1 a 36 dias, com uma mediana de 7 dias e uma média de 9,2 dias de tratamento.

### **Presença de infeção e subtipos nos dias prévios ao evento final**

A infeção nos dias a antecipar a morte foi diagnosticada em 151 doentes (60,4%) falecidos no SdM. Os subtipos de infeção mais frequentemente diagnosticados eram a infeção respiratória, em 95 doentes (38% dos falecidos) e a infeção urinária em 22 (8,8%).

A infeção na UCI nos últimos dias de vida foi diagnosticada em 37 doentes (74,0%) dos falecidos. A infeção mais prevalente era a respiratória - em 22 doentes (44,0%) - e a sépsis em 11 doentes (22,0%); a infeção urinária constatou-se em 1 doente (2,0%).

### **Duração e tipos de antibióticos utilizados nos últimos dias de vida**

No SdM, dos 250 doentes falecidos, 134 (53,6%) não estavam a receber tratamento com antibióticos no momento da morte. Entre os 116 doentes que estavam a ser tratados com antibióticos (46,4%), a duração do tratamento variou de 1 a 38 dias, com uma média de 5,7 dias e uma mediana de 4 dias.

Na UCI, 14 doentes (28%) não estavam a receber antibióticos no momento da morte. Entre os 36 doentes que estavam a ser tratados com antibióticos (72%), a duração do tratamento variou de 1 a 16 dias, com uma média de 4,2 dias e uma mediana de 2 dias.

### **Tipos de antibiótico utilizados**

Para uma melhor caracterização da antibioterapia prescrita, os antibióticos foram divididos em três grupos:

#### **Grupo 1**

Este grupo engloba antibióticos com um amplo espetro de atividade, particularmente eficazes contra bactérias gram-negativas, incluindo bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa* e aquelas que produzem enzimas beta-lactamases de espetro estendido (ESBL), responsáveis pela resistência a antibióticos beta-lactâmicos. Este grupo inclui a Piperacilina-Tazobactam e os carbapenemes, Meropenem, Imipenem e Ertapenem.

#### **Grupo 2**

Antibióticos neste grupo, de primeira ou segunda linha, pertencem a diferentes classes de antibióticos, eficazes no tratamento a uma variedade de infeções, cada um com seu mecanismo de ação específico. Com diferentes espetros de atividade, desde bactérias gram-positivas até gram-negativas, pertencem a classes de antibiótico, como beta-lactâmicos (que incluem as penicilinas, a ceftriaxona, a cefuroxima, a ampicilina e o aztreonam),

flucloxacilina, aminoglicosídeos (gentamicina), quinolonas (levofloxacina), metronidazol, macrólidos (claritromicina) e fosfomicina.

### **Grupo 3**

O grupo 3 consiste em antibióticos de amplo espectro eficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas, incluindo estirpes resistentes a outros antibióticos. Isso engloba patógenos como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e o *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE). Neste grupo estavam incluídos os antibióticos Vancomicina, Linezolid e Daptomicina.

No SdM, foram prescritos 136 antibióticos no momento da morte, dos quais 60 (44,1%) pertenciam ao grupo 1, 58 (42,6%) ao grupo 2 e 18 (13,2%) ao grupo 3.

Na UCI, dos 52 antibióticos prescritos antes da morte, 23 (44,2%) faziam parte do grupo 1, 16 (30,7%) do grupo 2 e 13 (25,0%) do grupo 3.

A Fosfomicina foi o único antibiótico exclusivamente administrado por via oral, enquanto os restantes foram administrados por via endovenosa

### **Resposta clínica ao antibiótico antes da morte**

Analisando retrospectivamente os processos dos doentes que receberam tratamento com antibióticos antes do óbito, observou-se que em 12 casos houve evidência de melhoria clínica ou laboratorial, indicando uma resposta favorável à antibioterapia. Destes doentes, seis estavam na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e os outros seis nas enfermarias de Medicina (SdM).

### 3.3. Estatística descritiva dos MDR, Antibioterapia e Estado terminal dos Doentes nos dois Serviços

*Tabela 1: MDR, antibioterapia e estado terminal nos doentes na SdM e na UCI*

	AMBOS		SdM		UCI	
	n=300	%	n=250	%	n=50	%
<b>Doentes com Agente isolado</b>	<b>57</b>	<b>19</b>	<b>38</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>38</b>
ESBL	04	7,0	02	5,3	02	10,5
SAMR	02	3,5	02	5,3	00	
PM	09	15,8	03	7,9	06	31,6
Outros agentes	42	73,7	31	81,5	11	57,9
Doentes terminais Agentes	30 2 SAMR,1 ESBL,2PM	52,6	19 2 SAMR,1 ESBL,	50	11 2PM	57,9
Abx durante o internamento	49	86	30	78,9	19	100
Com Abx antes da morte	42	73,7	23	61	19	100
Abx grupo1	24	57,1	11		13	
Abx grupo 2	19	45,2	13		06	
Abx grupo 3	13	31,0	06		07	
Doentes Terminais	21	50,0	10		11	57,9
Sem Abx antes da morte	15		15	39	0	
Doentes terminais	09	60	09	60	0	
<b>Doentes sem Agente isolado</b>	<b>243</b>	<b>81,0</b>	<b>212</b>	<b>84,8</b>	<b>31</b>	<b>62</b>
Doentes Terminais	158	65,0	143	67,5	15	48,4
Abx durante o internamento	176	72,4	152	71,6	24	77,4
Com Abx antes da morte	110	45,3	93	43,9	17	54,8
Abx grupo1	57	51,8	48	51,6	09	52,9
Abx grupo 2	51	46,4	41	44,0	10	58,8
Abx grupo 3	17	15,5	10	10,8	07	41,2
Doentes Terminais	63	57,3%	56	60,2	7	41,2
Sem Abx antes da morte	133	54,7	119	56,1	14	42,2
Doentes Terminais	95	71,4	87	73,2	8	57,1

MDR: bactéria multirresistente; SAMR:Staphylococcus aureus metilicilino-resistente; ESBL:bactérias gram-negativas com espectro extendido de beta-lactamase, PM:Pseudomonas, Abx: Antibiótico

**AMBOS:**

Em 300 doentes falecidos nos serviços de Medicina Interna (SdM) e na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), ocorreu o isolamento de agentes infecciosos nos dias anteriores ao óbito em 57 doentes (19%). Esses isolamentos foram obtidos a partir de hemoculturas, uroculturas, exsudado ou secreções respiratórias.

Dentro desse grupo de 57 doentes, 30 eram considerados terminais (52,6%). Em relação ao tratamento com antibióticos, 49 doentes (86%) haviam recebido antibioterapia durante o período de internamento, e 42 doentes (73,7%) estavam sob tratamento com antibióticos no momento do óbito, dos quais 21 eram doentes em FdV.

Em 15 doentes (26,3%) foram isolados 4 casos de Enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), 2 casos de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (SAMR) e 9 casos de *Pseudomonas* (todos sensíveis à Piperacilina-Tazobactam e/ou cefalosporinas da 3ª geração). Desta forma, a prevalência de MDR entre os 57 com isolamento equivale 10,5% e a prevalência no total dos 300 doentes do estudo 2%.

Em 51 casos (89,5%), os agentes isolados não eram multirresistentes. Por outro lado, em 15 casos (26,3%) nos quais se isolou algum agente, os doentes não estavam a receber tratamento antibiótico no momento do óbito.

Os antibióticos utilizados foram, em 24 doentes (57,1%), do grupo 1; em 19 doentes (45,2%), do grupo 2; e em 13 doentes (31,0%), do grupo 3.

No grupo composto por 243 doentes nos quais não se isolou nenhum agente, 158 (65,0%) eram considerados terminais. Durante o período de internamento, 176 (72,4%) destes doentes tinham recebido tratamento com antibióticos, e 110 (45,3%) estavam sob tratamento com antibióticos no momento do óbito, sendo que 63 destes doentes (57,3%) eram considerados terminais.

No que diz respeito aos antibióticos utilizados neste grupo sem agente isolado nos últimos dias de vida, 57 doentes (51,8%) pertenciam ao grupo 1, em 51 doentes (46,4%) ao grupo 2, e em 17 doentes (15,5%) ao grupo 3.

**SdM:**

No grupo de 250 doentes que faleceram nos SdM, foi identificado um agente infeccioso em 38 casos (15%) antes do óbito.

Dos 38 doentes, 19 (50,0%) eram considerados terminais. Durante o período de internamento, 30 destes doentes (78,9%) receberam tratamento com antibióticos ao longo de todo o internamento, e 23 doentes (61%) estavam a receber antibióticos no momento do óbito, sendo que 10 destes doentes (43,5%) eram terminais.

Dos 212 doentes nos quais não se identificou o agente infeccioso, 152 casos (71,6%) fizeram tratamento com antibióticos durante o internamento.

Em relação aos 38 doentes com identificação do agente infeccioso, em 34 casos (89,5%), os agentes isolados não eram multirresistentes. Em dois doentes foram isolados agentes gram-negativos portadores de ESBL e em 2 um SAMR, detetados em escara ou úlcera.

Verificou-se ainda que 15 (39%) não estavam a receber tratamento com antibiótico no momento do óbito.

Dos 23 doentes que estavam a receber antibióticos no momento do óbito, 11 (48%) estavam medicados com antibióticos do grupo 1, 7 doentes com Piperacilina- Tazobactam e 4 com Meropenem. Entre os dois doentes com isolamento de agentes portadores de ESBL, um estava a tomar Meropenem.

Treze doentes (56,5%) estavam a tomar antibióticos do grupo 2, enquanto seis doentes (26,1%) estavam a tomar antibióticos do grupo 3, nomeadamente 5 com Vancomicina e 1 com Linezolid.

Sete doentes (30,4%) tinham iniciado ou alterado o tratamento com antibiótico há menos de ou igual a três dias. Três desses doentes eram considerados terminais.

Por outro lado, dezasseis doentes (69,6%) estavam a fazer tratamento com antibióticos há mais de 3 dias antes do óbito. Esse grupo incluía os dois casos de bactérias portadoras de ESBL e 3 casos de Pseudomonas, enquanto os restantes 11 apresentavam outros agentes. Neste grupo 7 eram doentes terminais.

### **UCI:**

Em 19 doentes (38%), foram identificados agentes infecciosos antes do óbito através de hemocultura, urocultura, exame de exsudado ou análise de secreções respiratórias. Destes 19 doentes, em 11 deles (57,9%), os agentes identificados não demonstraram resistência alargada aos antibióticos dos grupos 1 ou 3.

Em dois casos foram isolados bactérias gram-negativas produtoras de ESBL, ambos não-terminais. Também foram isolados em seis doentes Pseudomonas, que eram sensíveis à Piperacilina-Tazobactam ou a uma cefalosporina da terceira geração.

Entre os 19 doentes com identificação de agente, todos eles haviam recebido tratamento com antibióticos durante o internamento e continuavam a fazê-lo antes do óbito. Dos 31 doentes sem identificação de agente, 24 deles (77,4%) haviam recebido antibióticos durante o internamento, e 17 deles (54,8%) ainda estavam sob tratamento com antibióticos no momento da morte.

### **Bactérias identificadas em doentes terminais e não-terminais nos dois serviços**

No SdM, entre os 38 pacientes com agentes infecciosos identificados, 19 (50%) foram classificados como terminais. Três dos 4 pacientes com MDR eram terminais (2 SAMR e 1 ESBL), todos haviam recebido tratamento com antibióticos durante o internamento, com uma duração de 3 a 4 dias. Um dos pacientes com SAMR estava a ser tratado com Amoxicilina/Ácido Clavulânico há 4 dias até a morte, enquanto o outro não estava a tomar antibiótico. O doente terminal com ESBL tinha iniciado tratamento com um Carbapenem 4 dias antes de falecer. O doente não-terminal com ESBL estava medicado com um antibiótico não-eficaz, Cefuroxima, há 5 dias, até morrer.

Na UCI, onze dos 19 pacientes (57,9%) com agentes identificados apresentavam fatores classificados terminais. Em dois destes doentes foi isolado uma Pseudomonas. Estes dois haviam recebido tratamento com antibióticos durante 10 e 6 dias durante o internamento, e estavam a ser medicados com antibiótico antes de falecer, com Meropenem e Linezolid há 3 dias em um caso, e Ceftriaxona há 6 dias no outro

Dos seis doentes não terminais, isolou-se em dois Enterobacteriaceae produtoras de ESBL no tracto respiratório. Estes 2 doentes tinham recebido antibióticos durante 11 e 4 dias antes de falecerem, e estavam sob tratamento

com Carbapenem nos dois dias anteriores ao óbito. Nos restantes quatro não-terminais tinham sido isolados Pseudomonas e tinham sido tratados com antibióticos durante um período de 10 a 16 dias. Nos dias a antecipar o óbito, estes quatro tinham iniciado novo tratamento antibiótico 1 a 3 dias antes de falecerem, 2 destes pacientes receberam Tazobactam, os outros dois Meropenem.

### **3.4. Resultados atendendo às Questões de Investigação com a Aplicação das Variáveis Seleccionadas**

Neste capítulo, serão apresentados os resultados, considerando tanto as questões primárias quanto as secundárias do estudo, com base na aplicação das variáveis seleccionadas. Inicialmente, será realizada uma apresentação e descrição dos dados relacionados aos serviços em foco, ou seja, o SdM e a UCI.

Em seguida, procederemos a uma apresentação concisa e seletiva dos dados que abordarão as 19 questões específicas desenvolvidas a partir das questões de investigação.

Para comparação estatística foi utilizado o *Chi-Square Test*, um *standard statistical test* que compara diferenças em proporção entre dois ou mais grupos (variáveis discretas), e o *Student' T-Test*, *standard statistical test* para comparar diferenças em médias em variáveis contínuas.

#### **3.4.1. Questão de Investigação Primária**

- **Qual a prevalência, as características e o benefício da utilização de antibiótico nos últimos dias de vida dos doentes, que faleceram no hospital em serviços de Medicina (SdM), no Serviço de Cuidados Intensivos (UCI) e no conjunto dos dois serviços (AMBOS), com e sem doença terminal?**

**Tabela 2: Prevalência, características e benefício dos antibióticos antes da morte em doentes terminais e não-terminais no SdM e na UCI**

	AMBOS		SdM		UCI	
	n=300	%	n=250	%	n=50	%
<b>Com antibiótico antes de morrer</b>	<b>152</b>	<i>50,7</i>	<b>116</b>	<i>46,4</i>	<b>36</b>	<i>72</i>
Antibiótico grupo1	81	<i>53,3</i>	59	<i>50,9</i>	22	<i>61,1</i>
Antibiótico grupo2	70	<i>40,0</i>	54	<i>46,5</i>	16	<i>44,4</i>
Antibiótico grupo3	30	<i>19,7</i>	16	<i>13,8</i>	14	<i>38,9</i>
Melhoria sintomática	12	<i>07,9</i>	06	<i>5,2</i>	06	<i>16,6</i>
<b>Doentes Terminais</b>	84	<i>55,3</i>	66	<i>56,9</i>	18	<i>50</i>
Antibiótico grupo1	45	<i>53,6</i>	34	<i>51,5</i>	11	<i>61,1</i>
Antibiótico grupo 2	38	<i>45,2</i>	30	<i>45,5</i>	08	<i>44,4</i>
Antibotico grupo 3	17	<i>20,2</i>	08	<i>12,1</i>	09	<i>50,0</i>
Melhoria sintomática	04	<i>04,7</i>	02	<i>03,0</i>	02	<i>11,1</i>
<b>Doentes Não - Terminais</b>	68	<i>44,7</i>	50	<i>43,1</i>	18	<i>50</i>
Antibiótico grupo1	36	<i>52,9</i>	25	<i>50,0</i>	11	<i>61,1</i>
Antibiótico grupo 2	32	<i>47,1</i>	24	<i>48,0</i>	08	<i>44,4</i>
Antibiótico grupo 3	13	<i>19,1</i>	8	<i>16,0</i>	05	<i>27,8</i>
Melhoria sintomática	08	<i>11,8</i>	4	<i>08,0</i>	04	<i>22,2</i>
<b>Sem antibiótico antes de morrer</b>	<b>148</b>	<i>49,3</i>	<b>134</b>	<i>53,6</i>	<b>14</b>	<i>28</i>
<b>Doentes Terminais</b>	104	<i>70,3</i>	96	<i>71,6</i>	8	<i>57,1</i>

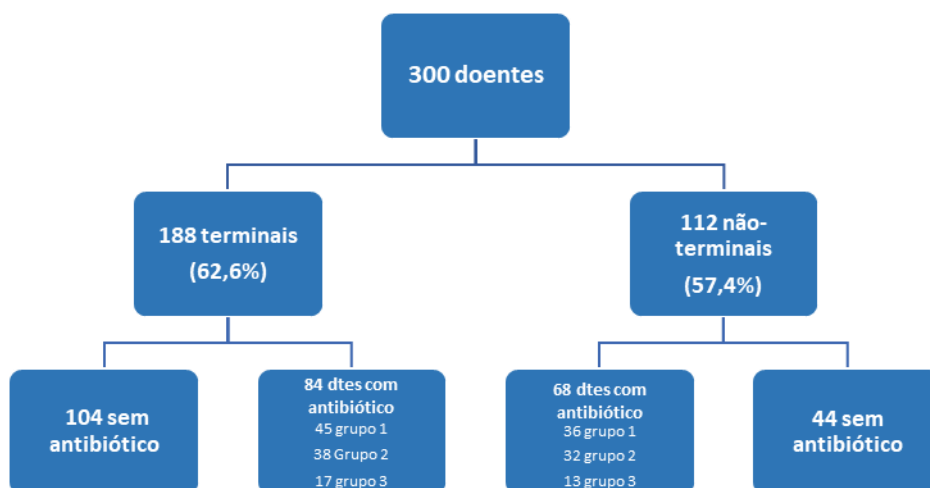


Figura 1: Prescrição de Antibiótico nos dois serviços na altura da morte

#### AMBOS:

No universo de 300 doentes que faleceram no SdM e na UCI, 188 (ou seja, 62,6%) foram categorizados como terminais devido à presença de comorbilidades consideradas de mau prognóstico, enquanto os 112 restantes foram classificados como não-terminais.

Cento e cinquenta e dois doentes (ou seja, 50,7%) estavam sob tratamento com antibióticos. Desses doentes medicados, 84 casos (representando 55,3%) eram terminais. No grupo de 148 doentes que não receberam tratamento com antibióticos, 104 (ou seja, 70,3%) eram doentes terminais.

Dentro dos 152 que estavam medicados, 81 (53,5%) estavam usando antibióticos do grupo 1, 70 (40,0%) do grupo 2 e 30 (19,7%) do grupo 3.

Dos 188 doentes terminais, 84 receberam tratamento com antibióticos, o que corresponde a 44,7%. No grupo dos 112 não-terminais, 68 (ou seja, 60,7%) foram tratados com antibióticos. Essa diferença foi estatisticamente significativa ( $\chi^2(1, N=300) = 7.2185, p=0.007$ ).

Analisando em detalhe a antibioterapia no grupo dos 84 doentes terminais, 45 (53,6%) estavam medicados com um antibiótico do grupo 1 (34 Tazobac, 11 Carbapenem), 38 (45,2%) com um do grupo 2 e 17 (20,2%) do grupo 3 (11 Vancomicina, 6 Linezolid).

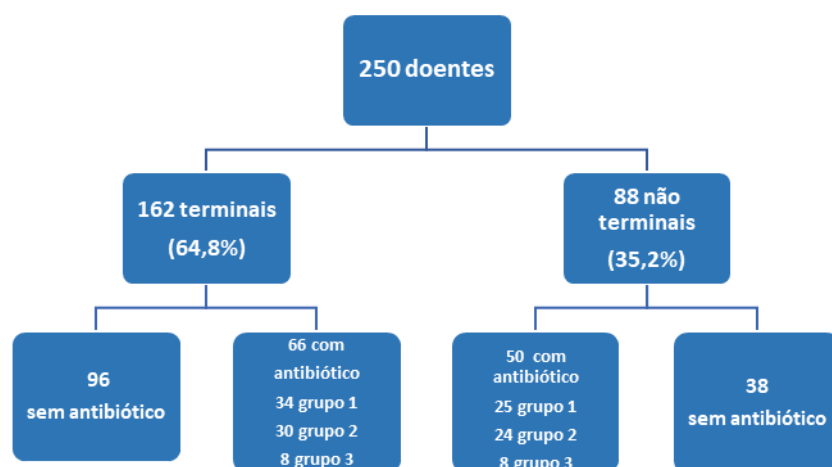
Ao analisar em detalhe o uso de antibióticos nos 68 doentes não terminais, 36 (52,9%) estavam usando antibióticos do grupo 1 (12 Carbapenem e 24 Tazobac), 32 (47,1%) do grupo 2 e 13 (19,1%) do grupo 3 (9 Vancomicina e 4 Linezolid).

A diferença na utilização de antibióticos do grupo 1 entre os doentes terminais (53,6%) e os não-terminais (52,9%) não demonstrou significância estatística ( $\chi^2(1, N=152) = 0.0060, p=0.938$ ).

Da mesma forma, a diferença na terapia com antibióticos do grupo 3 entre os não-terminais (19,1%) e os terminais (20,2%) não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2(1, N=152) = 0.0298, p=0.863$ ).

Nos registos de melhoria clínica, foi documentada a utilização de antibióticos em 12 casos (7,9%) no total de 152 doentes, sendo 4 doentes terminais e 8 doentes não-terminais.

**SdM:**



*Figura 2: Prescrição de Antibiótico no SdM na altura da morte*

No conjunto de 250 doentes que vieram a falecer no SdM, 162 (ou seja, 64,8%) foram categorizados como terminais, enquanto os restantes 88 doentes (35,2%) foram classificados como não terminais.

No momento do óbito, 116 doentes (46,4%) estavam a receber tratamento com antibióticos. Entre os doentes medicados, 66 casos (ou seja, 57%) eram terminais. No grupo de 134 doentes que não estavam sob tratamento com antibióticos, 96 (ou seja, 71,6%) eram doentes terminais.

Dos 116 doentes que estavam medicados, 59 (ou seja, 50,9%) estavam a utilizar antibióticos do grupo 1, 54 (ou seja, 46,5%) do grupo 2 e 16 (ou seja, 13,8%) do grupo 3.

No universo dos 162 doentes terminais, a antibioterapia foi prescrita para 66 doentes (40,7%). No dos 88 doentes não terminais, a mesma terapia foi prescrita para 50 doentes (56,8%).

A diferença na prescrição entre os doentes terminais e os doentes não terminais foi estatisticamente significativa a um nível de 5% ( $\chi^2(1, N=250) = 5,9266, p=0,015$ ).

Ao analisar minuciosamente a antibioterapia no grupo dos 66 doentes terminais, verificou-se que 34 doentes (51,5%) estavam a ser tratados com um antibiótico do grupo 1 (25 Tazobac e 9 Carbapenem), enquanto 30 (45,5%) estavam a usar antibióticos do grupo 2 e 8 doentes (12,1%) estavam a receber antibióticos do grupo 3 (6 Vancomicina e 2 Linezolid).

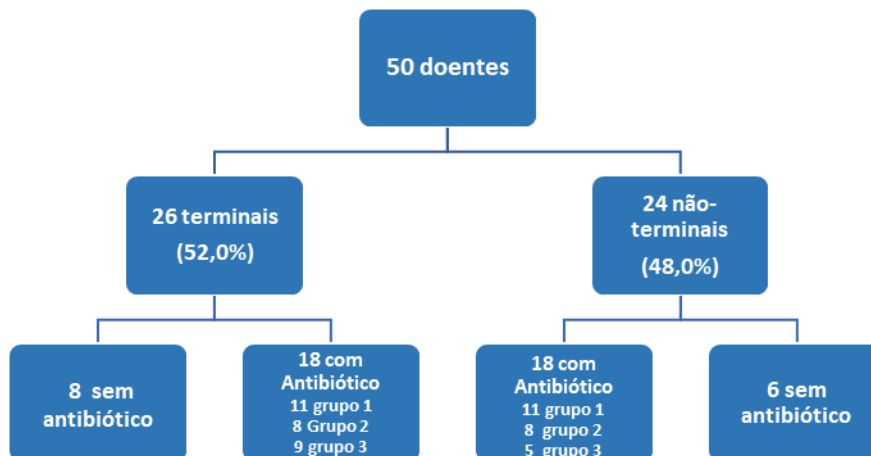
Ao examinar detalhadamente os 50 doentes não terminais sob antibioterapia, constatou-se que 25 doentes (50,0%) estavam a utilizar um antibiótico do grupo 1 (18 com Tazobac e 7 com Carbapenem), 24 (48%) estavam a tomar antibióticos do grupo 2 e 8 doentes (16%) estavam a ser tratados com antibióticos do grupo 3 (6 com Vancomicina e 2 com Linezolid).

Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os 51,5% de doentes terminais e os 50% de doentes não terminais na utilização do antibiótico do grupo 1 ( $\chi^2(1, N=116) = 0,0261, p=0,872$ ).

Da mesma forma, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os 12,1% de doentes terminais e os 16% de doentes não terminais na utilização do antibiótico do grupo 3 ( $\chi^2(1, N=36) = 1,8701$ ,  $p=0,17$ ).

Registou-se melhoria com a antibioterapia documentada em 6 casos (5,2%) no total de 116 doentes, sendo 2 doentes terminais e 4 doentes não terminais.

**UCI:**



*Figura 3: Prescrição de antibiótico na UCI na altura da morte*

No grupo de 50 doentes que vieram a falecer na UCI, 26 (ou seja, 52%) foram categorizados como terminais, enquanto os restantes 24 doentes (48%) foram classificados como não terminais.

No momento do óbito, 36 doentes (72%) estavam sob tratamento com antibioterapia. Entre os doentes medicados, 18 casos (ou seja, 50%) eram terminais. No grupo de 14 doentes que não estavam a receber tratamento com antibioterapia, 8 (ou seja, 57,1%) eram terminais e 6 (ou seja, 42,9%) eram não-terminais.

Dentre os 36 doentes que estavam a receber antibioterapia, 22 estavam a fazer uso de um antibiótico do grupo 1 (61,1%), 16 do grupo 2 (44,4%) e 14 do grupo 3 (38,9%).

No universo dos 26 doentes terminais, a antibioterapia foi prescrita para 18 doentes (69,2%). No universo dos 24 doentes não terminais, a mesma terapia foi prescrita para 18 doentes (75,0%). Essa diferença na prescrição não apresentou significância estatística ( $\chi^2(1, N=50) = 0,2060$ ,  $p=0,650$ ).

Analisando em detalhe a antibioterapia nos 18 terminais medicados, encontrou-se em 11 casos (61,1%) um antibiótico do grupo 1 (Tazobac em 9, Carbapenem em 2 casos), em 8 doentes (44,4%) um antibiótico do grupo 2 e em 9 doentes (50%) um antibiótico do grupo 3 (Vancomicina em 5, Linezolid em 4 doentes).

Na análise dos 18 doentes não terminais, foi prescrito um antibiótico antes do evento final em 11 casos (61,1%) do grupo 1 (Tazobac em 6 casos, Carbapenem em 5 doentes), em 8 doentes foi administrado um antibiótico do grupo 2, e em 5 doentes (27,8%) foi prescrito um antibiótico do grupo 3 (Vancomicina em 3 casos e Linezolid em 2 doentes).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na prescrição de antibióticos do grupo 1 entre os doentes terminais (61,1%) e os não terminais (61,1%) ( $\chi^2(1, N=50) = 0,0000, p=1$ ).

Da mesma forma, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa na prescrição de antibióticos do grupo 3 entre os doentes terminais (50,0%) e os não terminais (27,8%) ( $\chi^2(1, N=36) = 1,8701, p=0,171$ ).

Houve melhoria documentada com o uso da antibioterapia em 6 casos (16,7%) no total de 36 doentes, incluindo 2 doentes terminais e 4 doentes não terminais.

### **Comparação entre SdM e UCI**

No total de doentes falecidos em ambos os serviços (AMBOS), 62,6% eram doentes terminais, sendo 64,8% no SdM e 52% na UCI. A diferença entre os 52% de doentes terminais na UCI e os 64,8% no SdM é estatisticamente significativa (com significância fraca ao nível de 10%).  $\chi^2(1, N=300) = 2,9179, p=0,088$ .

No SdM, 46,4% do total de doentes receberam tratamento com antibióticos antes do óbito, enquanto na UCI esse número foi de 72%. Esta diferença é estatisticamente significativa.  $\chi^2(1, N=300) = 10,9246, p=0,001$ .

Em relação aos doentes terminais, no serviço de SdM, 40,7% receberam antibióticos, enquanto na UCI foram 69,2%. A diferença é estatisticamente significativa.  $\chi^2(1, N=188) = 7,3573, p=0,007$ .

No que diz respeito aos doentes não terminais, no SdM, 56,8% foram tratados com antibióticos, enquanto na UCI esse número foi de 75%. No entanto, essa diferença não apresentou significância estatística.  $\chi^2(1, N=112) = 2,6135, p=0,106$ .

Ao analisar a prescrição de antibióticos do grupo 1, verificou-se que 61,1% dos doentes terminais na UCI estavam sob este tratamento, enquanto no SdM, esse número foi de 51,2%. Essa diferença não foi estatisticamente significativa.  $\chi^2(1, N=84) = 0,5236, p=0,469$ .

No caso da prescrição de antibióticos do grupo 3, 50% dos doentes terminais na UCI estavam sob este tratamento, enquanto no SdM esse número foi de 12,2%. Essa diferença foi estatisticamente significativa.  $\chi^2(1, N=84) = 12,5708, p=0,000$ .

No conjunto de doentes atendidos em ambos os serviços (AMBOS), registrou-se uma resposta clínica positiva à antibioterapia nos últimos dias de vida em 12 dos 152 doentes (7,9%). Seis destes doentes estavam no SdM (o que equivale a 5,2% dos doentes medicados), enquanto os outros 6 estavam na UCI (representando 16,6% dos doentes medicados). No entanto, esta diferença não atingiu significância estatística ( $\chi^2(1, N=152) = 2,5343, p=0,111$ ).

Devido ao tamanho reduzido da amostra e à conseqüente limitação do poder estatístico, a análise não foi conduzida separadamente para os SdM e a UCI.

## Respostas às perguntas relacionadas

### PREVALÊNCIAS:

- 1. Com que frequência os doentes são medicados com antibiótico nos dias que antecedem a sua morte? Os doentes na UCI são mais frequentemente medicados com antibiótico nestas circunstâncias do que no SdM?**

A diferença entre a percentagem de doentes medicados com antibióticos nos últimos dias de vida no SdM (46,4%) e na UCI (72%) é estatisticamente significativa, indicando que na UCI uma proporção maior de doentes recebe tratamento com antibióticos antes de falecer em comparação com o SdM.

- 2. Quantos doentes terminais e não-terminais faleceram nos dois serviços? Havia uma proporção maior de doentes não-terminais do que terminais no SdM e na UCI?**

No grupo de doentes falecidos em ambos os serviços (AMBOS), 62,6% eram classificados como doentes terminais. No SdM, essa proporção era de 64,8%, enquanto na UCI era de 52%. A diferença entre a UCI e o SdM é estatisticamente significativa.

- 3. Quantos doentes terminais e não-terminais estavam medicados com antibiótico no dia da sua morte nos dois serviços? Esta prevalência era diferente em doentes não-terminais e terminais?**

No AMBOS, a diferença entre os 60,7% dos doentes não-terminais e os 44,7% dos doentes terminais medicados com antibióticos é estatisticamente significativa, indicando que uma maior proporção de doentes não-terminais estava sob tratamento com antibióticos antes de falecer.

No SdM, essa diferença entre os doentes não-terminais (56,8%) e terminais (40,7%) era estatisticamente significativa, traduzindo que uma proporção maior de doentes não-terminais estava sob tratamento com antibióticos em comparação com os doentes terminais.

Na UCI, a diferença entre os 75% dos doentes não-terminais e os 69,2% dos doentes terminais medicados com antibióticos não era estatisticamente significativa. Os doentes terminais e não-terminais estavam a ser tratados em proporção semelhante com antibióticos na altura do óbito.

No SdM, 40,7% dos doentes terminais receberam tratamento com antibióticos, enquanto na UCI esse número foi de 69,2%. Essa diferença foi estatisticamente significativa.

Em relação aos doentes não terminais, 56,8% receberam tratamento com antibióticos no SdM, enquanto na UCI foram 75%. A diferença não atingiu significância estatística, sugerindo que os doentes terminais e não terminais foram medicados com antibióticos em proporções semelhantes.

### BENEFÍCIO

- 4. Houve melhoria sintomática do tratamento com antibiótico nos dias a antecipar a morte no SdM e na UCI ou mesmo em AMBOS?**

No conjunto dos serviços, AMBOS, uma resposta positiva à antibioterapia foi documentada em 12 dos 152 doentes (7,9%) nos últimos dias de vida. Seis destes doentes estavam no SdM (o que equivale a 5,2% dos doentes medicados), e 6 na UCI (16,6% dos doentes medicados). A diferença em relação à resposta entre os serviços não foi estatisticamente significativa. Quando comparada a resposta entre os doentes terminais (4 doentes) e os não-terminais (8 doentes), também não se verificou uma diferença estatisticamente significativa.

Devido ao pequeno número de doentes com melhoria sintomática, não foi possível explorar a diferença entre o SdM e a UCI.

#### **CARATERÍSTICAS:**

##### **5. Quantos doentes sob antibioterapia tinham prescrição de antibióticos do grupo 1 no momento da morte no SdM e na UCI? E quantos doentes sob antibioterapia tinham uma prescrição de antibióticos do grupo 3 no momento da morte nos dois serviços?**

No conjunto dos serviços, AMBOS, 53,5% dos doentes sob antibioterapia tinham prescrito um antibiótico do grupo 1, nos SdM eram 50,9% e na UCI eram 61,1%.

Em relação à prescrição de antibióticos do grupo 3, no AMBOS eram 19,7% dos doentes sob antibioterapia, no SdM eram 13,8% e na UCI eram 38,9% na altura da morte.

##### **6. Houve diferença significativa entre a prescrição do grupo 1 nos terminais e nos não terminais entre os serviços?**

No SdM e na UCI, não foi encontrada uma diferença significativa na prescrição de antibióticos do grupo 1 entre doentes terminais e não-terminais. Ambos os grupos receberam tratamento com um antibiótico do grupo 1 em proporções semelhantes antes de falecer

##### **7. Houve alguma diferença significativa entre a prescrição do antibiótico do grupo 3 nos terminais e nos não terminais, no SdM e na UCI?**

No SdM e na UCI não foi encontrada uma diferença significativa na prescrição do antibiótico do grupo 3 entre doentes terminais e doentes não-terminais. Antibióticos do grupo 3 foram administrados em proporções semelhantes em doentes terminais e não-terminais antes de falecer.

##### **8. Quantos doentes terminais estavam medicados com um antibiótico do grupo 1 no FdV em ambos os serviços? Houve maior taxa de prescrição na UCI em comparação com o SdM?**

A prescrição de antibióticos do grupo 1 foi observada em 51,2% dos pacientes terminais no SdM e em 61,1% dos pacientes terminais na UCI, sem diferença estatisticamente significativa. Em resumo, a administração de antibióticos do grupo 1 foi semelhante em ambos os serviços, quando consideramos a proporção de pacientes terminais que os receberam.

**9. Analisando o grupo de doentes terminais, quantos estavam medicados com antibióticos do grupo 3 nos últimos dias de vida em ambos os serviços? Houve uma maior taxa de prescrição na UCI em comparação com o SdM?**

Ao comparar os 12,2% dos doentes terminais sob tratamento com um antibiótico do grupo 3 nos SdM com os 50% dos doentes terminais na UCI, a diferença é estatisticamente significativa. Os doentes terminais na UCI estão mais frequentemente expostos ao tratamento com um antibiótico do grupo 3 em comparação com os doentes no SdM.

### 3.4.2. Primeira Questão de Investigação Secundária:

- Qual era a prevalência de infeção e dos seus subtipos nos últimos dias de vida em doentes com doença terminal e sem doença terminal no SdM, na UCI e no conjunto dos dois serviços?

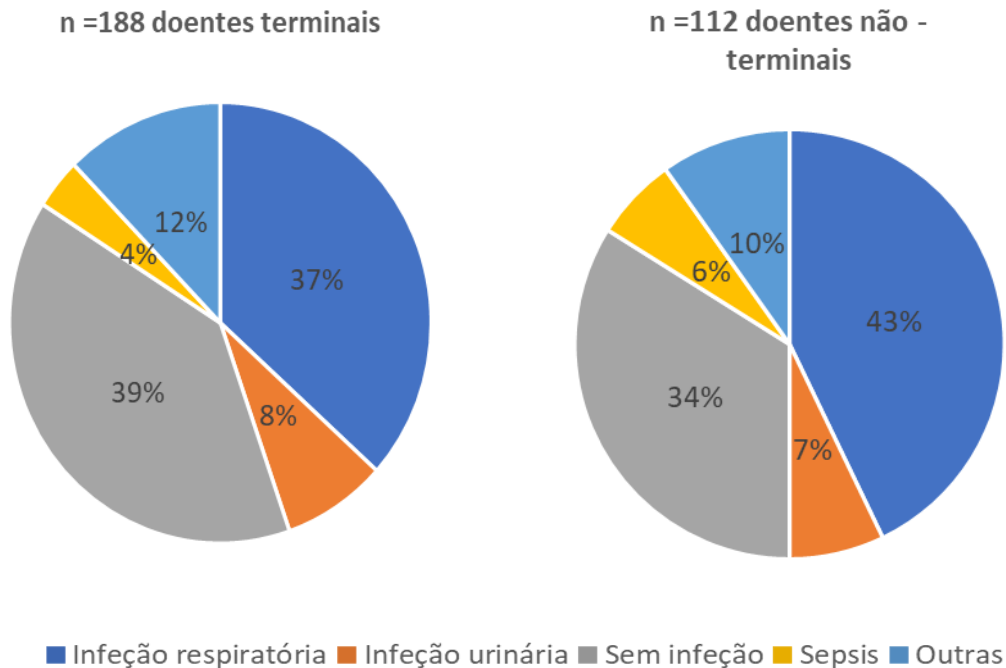


Figura 4: Prevalência dos subtipos de infeção pré-morte nos doentes terminais e não-terminais nos dois serviços

#### AMBOS:

Dos 300 doentes no estudo, 188 foram classificados como terminais. Entre esses, 114 (ou seja, 66,6%) apresentaram uma infeção antes de falecer, sendo que 69 destes casos (36,7% de todos os doentes terminais e 60,5% dos doentes infetados) foram diagnosticados com infeções respiratórias. Além disso, 15 doentes (8% de todos os doentes terminais e 13,1% dos infetados) desenvolveram infeções urinárias nos últimos dias de vida. Sete doentes (3,7% de todos os pacientes terminais e 6,1% dos pacientes infetados) foram diagnosticados com uma sepsis, enquanto cinco doentes (2,7% de todos os doentes terminais e 4,4% dos doentes infetados) apresentaram infeções na pele/tecidos moles. Os demais 18 doentes (9,6% de todos os terminais e 15,8% dos infetados) foram diagnosticados com outros tipos de infeções.

No universo dos 112 doentes não terminais no estudo, 74 (ou seja, 66,1%) estavam infetados nos últimos dias de vida. Dentre esses, 48 doentes (42,9% de todos os não terminais e 64,9% dos doentes com infeções) apresentavam uma infeção respiratória. Oito doentes (7,3% de todos os não terminais e 10,8% dos doentes com infeções) tinham uma infeção urinária, enquanto sete doentes (6,3% de todos e 9,4% dos doentes com infeções) foram diagnosticados com sépsis. Houve um caso de infeção da pele/tecidos moles, e outros dez casos (8,9% de todos e 13,5% dos doentes com infeções) envolveram outros tipos de infeção.

No que diz respeito às infecções respiratórias, 36,7% dos doentes terminais e 42,9% dos não terminais as apresentaram nos últimos dias de vida. Importante destacar que essa diferença não alcançou significância estatística, conforme demonstrado pelo teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) realizado ( $\chi^2(1, N=300) = 1.1177, p=0,290$ ). A infecção urinária era a segunda mais prevalente nos últimos dias de vida, acontecendo em 6,1% dos doentes terminais infetados e em 9,4% dos doentes não terminais

## **SdM**

Dos 250 doentes nos SdM, 162 foram classificados como terminais. No grupo dos doentes terminais, 94 (58,0%) apresentaram uma infecção antes de falecer. Destes, 58 tinham uma infecção respiratória, o que representa 35,8% de todos os doentes terminais e 61,7% dos doentes terminais com infecções.

Além disso, 14 doentes terminais tinham uma infecção urinária, o que equivale a 8,6% de todos os doentes terminais e 14,9% dos doentes terminais infetados. Cinco doentes foram diagnosticados com uma infecção da pele/tecidos moles, o que corresponde a 3,1% de todos os doentes terminais e 5,3% dos doentes terminais infetados. Um doente recebeu o diagnóstico de sepsis, e 16 doentes apresentaram uma infecção de outra origem. Esses últimos representam 9,9% de todos os doentes terminais e 17% dos doentes terminais infetados.

Dos 250 doentes nos SdM, 88 não eram terminais. Dentre esses doentes, 57 (64,7%) apresentaram uma infecção nos últimos dias antes da morte. Destes, 37 tinham uma infecção respiratória, o que corresponde a 42,0% de todos os doentes não-terminais e 64,9% dos doentes não-terminais infetados.

Além disso, oito doentes não-terminais apresentavam uma infecção urinária antes de falecer, o que equivale a 9,0% de todos os doentes não-terminais e a 14% dos doentes não-terminais infetados. Em 2 doentes, foi diagnosticada uma sepsis, e em 1 doente, uma infecção cutânea/tecidos moles. Nove doentes (10,2% de todos os doentes não-terminais e 15,7% dos doentes não-terminais infetados) tinham outro tipo de infecções.

A prevalência de infecção respiratória antes da morte, de 35,8% no grupo dos doentes terminais e de 42,0% nos doentes não-terminais, não apresentou significância estatística.  $\chi^2(1, N=250) = 0,9433, p=0,331$ .

A prevalência de infecção urinária foi de 8,6% nos doentes terminais e de 9% nos doentes não-terminais. O diagnóstico de sépsis no SdM antes da morte foi estabelecido em 1 doente entre os terminais e em 2 doentes entre os não-terminais.

## **UCI**

Dos 50 doentes, 26 eram terminais. Entre eles, 20 (76,1%) estavam infetados antes de falecer, e 11 desses casos (42,3% de todos os doentes terminais e 55% dos doentes terminais infetados) receberam o diagnóstico de uma infecção respiratória

Além disso, uma infecção urinária foi diagnosticada em 1 caso terminal. Sépsis foi o diagnóstico realizado em 6 casos (23,1% de todos os doentes terminais e 30% dos doentes terminais infetados), enquanto outras infecções foram encontradas em 2 casos (10% dos doentes terminais infetados).

No universo dos 24 doentes não terminais, 17 (70,8%) estavam infetados antes da morte. Entre eles, 11 doentes (45,8% de todos os doentes não terminais e 64,7% dos doentes não terminais infetados) tinham uma infecção

respiratória. Cinco doentes (20,8% de todos os doentes não terminais e 29,4% dos doentes não terminais infetados) apresentavam sépsis, não houve casos de infeção urinária, e foi diagnosticada uma outra infeção em 1 caso.

A prevalência de infeção na altura do óbito nos doentes terminais na UCI era de 77%, enquanto nos doentes não terminais era de 70,8%. A infeção mais prevalente, a respiratória, foi diagnosticada em 42,3% dos doentes terminais e em 45,8% dos doentes não terminais. A diferença não apresentou significância estatística, com um valor de  $\chi^2(1, N=50) = 0,0630$  e  $p=0,802$ .

O segundo diagnóstico de infeção mais frequente na UCI foi o de sépsis, presente em 23,1% dos doentes terminais e em 20,8% dos doentes não terminais

### **Comparação SdM e UCI**

A prevalência do diagnóstico de infeção antes da morte na UCI era de 77% nos doentes terminais e de 70,8% nos doentes não-terminais. Nos SdM, a prevalência era de 58% nos doentes terminais e de 64,7% nos doentes não-terminais.

Ao comparar a prevalência de infeção entre doentes terminais na UCI e no SdM, encontramos uma diferença estatisticamente significativa, com um nível de significância de 10%. O valor de  $\chi^2(1, N=188)$  foi de 3,3524, com  $p=0,067$ .

No entanto, em relação à prevalência de infeção entre doentes não-terminais na UCI e no SdM, a diferença não foi significativa, com um valor de  $\chi^2(1, N=112)$  de 0,1105 e  $p=0,740$ .

A infeção respiratória era prevalente na UCI, presente em 42,3% dos doentes terminais e em 45,8% dos doentes não-terminais. No SdM, a infeção respiratória era prevalente em 35,8% dos doentes terminais infetados e em 42,0% dos doentes não-terminais.

Ao analisar a prevalência da infeção respiratória antes da morte em doentes terminais nos dois serviços, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, com um valor de  $\chi^2(1, N=112)$  de 0,3090 e  $p=0,578$ .

O diagnóstico de sépsis foi estabelecido em 11 doentes na UCI e em 3 doentes no SdM.

Nos SdM, a infeção urinária foi encontrada em 14,9% dos doentes terminais e em 14% dos doentes não-terminais. Na UCI, encontrou-se um caso de infeção urinária.

### **Respostas às Perguntas relacionadas:**

#### **10. Qual foi a prevalência de infeção nos doentes terminais e não-terminais na UCI e no SdM nos últimos dias de vida?**

Nos doentes terminais, a prevalência de infeção nos últimos dias de vida era de 58% no SdM e de 77% na UCI. Nos não-terminais era de 64,7% no SdM e de 70,8% na UCI.

#### **11. Entre os doentes terminais, a infeção nos dias que antecedem a morte é mais prevalente na UCI do que nos SdM? Como é esta diferença nos doentes não-terminais?**

Ao comparar a prevalência de infecção entre os doentes terminais na UCI e nos SdM, observa-se que a diferença é estatisticamente significativa. A diferença na prevalência de infecção entre os doentes não-terminais nos dois serviços não é estatisticamente significativa, uma vez que a proporção de doentes não-terminais que falecem com infecção é semelhante na UCI e no SdM.

## **12. Quais foram os subtipos de infecção mais prevalentes nos dias que antecederam o óbito nos doentes terminais, tanto no SdM quanto na UCI?**

A infecção respiratória foi a mais prevalente entre os doentes em FdV, afetando 42,3% dos terminais na UCI e 35,8% no SdM.

No SdM, a segunda infecção mais frequente antes do óbito foi a urinária, ocorrendo em 8,9% dos doentes terminais. Na UCI, a sepsis foi diagnosticada em 23,1% dos casos.

### **3.4.3. Segunda Questão de Investigação Secundária**

#### **➤ Qual era a duração da exposição de doentes terminais e não-terminais à antibioterapia antes da morte no SdM e na UCI?**

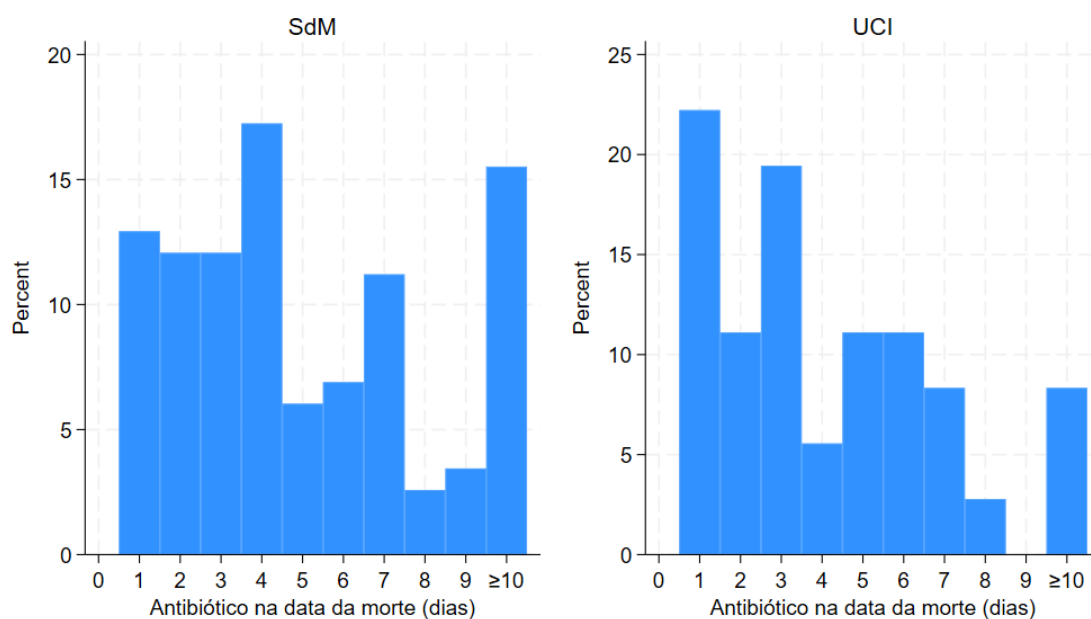
A média de duração do tratamento com antibióticos no conjunto de ambos os serviços antes da morte era de 5,4 dias, com uma mediana de 4 dias (n=152 doentes).

No SdM, essa média de duração do tratamento era de 5,7 dias, com uma mediana de 4 dias (n=116 doentes). Já na UCI, a média de duração era de 4,3 dias, com uma mediana de 3 dias.

Observou-se que o tempo de tratamento com antibióticos antes do óbito era superior no SdM (Média = 5,7, Desvio Padrão = 5,17) em comparação com a UCI (Média = 4,27, Desvio Padrão = 3,26), embora essa diferença não tenha atingido significância estatística ao nível de 10% ( $t(150) = 1,5893$ ,  $p = 0,057$ , unicaudal).

Quanto à média de dias de tratamento com antibióticos nos doentes terminais e não-terminais, observou-se que nos doentes terminais era de 5,2 dias antes do óbito, enquanto nos doentes não terminais era de 5,6 dias. Nesse caso, o tempo de tratamento foi semelhante entre doentes terminais (Média = 5,23, Desvio Padrão = 5,91) e doentes não terminais (Média = 5,59, Desvio Padrão = 5,92) e também não atingiu significância estatística ( $t(150) = 0,4590$ ,  $p = 0,03235$ , unicaudal).

Finalmente, ao comparar a média de duração da antibioterapia nos doentes terminais entre a UCI (Média = 5,11, Desvio Padrão = 3,83) e o SdM (Média = 5,26, Desvio Padrão = 3,74), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $t(82) = 0,1464$ ,  $p = 0,4420$ , unicaudal)



**Figura 5: Dias de antibioterapia nos últimos dias de vida no SdM e na UCI**

Em relação aos 84 doentes terminais que receberam antibioterapia nos últimos dias de vida, em 35 (41,7%), o antibiótico foi iniciado ou alterado durante os três últimos dias de vida. Especificamente, na UCI, essa situação ocorreu em 7 de 18 doentes (38,9%), enquanto no Serviço de Medicina (SdM), foi observada em 28 de 66 doentes (42,4%). Importante destacar que essa diferença não atingiu significado estatístico ( $\chi^2(1, N=84) = 0,0727, p=0,787$ ).

**Respostas às perguntas relacionadas:**

**13. Na UCI, os doentes foram expostos a antibióticos durante menos tempo nos últimos dias de vida do que no SdM?**

O tempo médio de terapêutica antibiótica nos doentes terminais foi de 5,7 dias no SdM, enquanto na UCI, foi de 4,3 dias, diferença essa não significativa.

**14. Comparando o grupo dos doentes terminais nos dois serviços juntos (AMBOS) com os não-terminais, houve diferença no tempo de exposição antibiótica no FdV?**

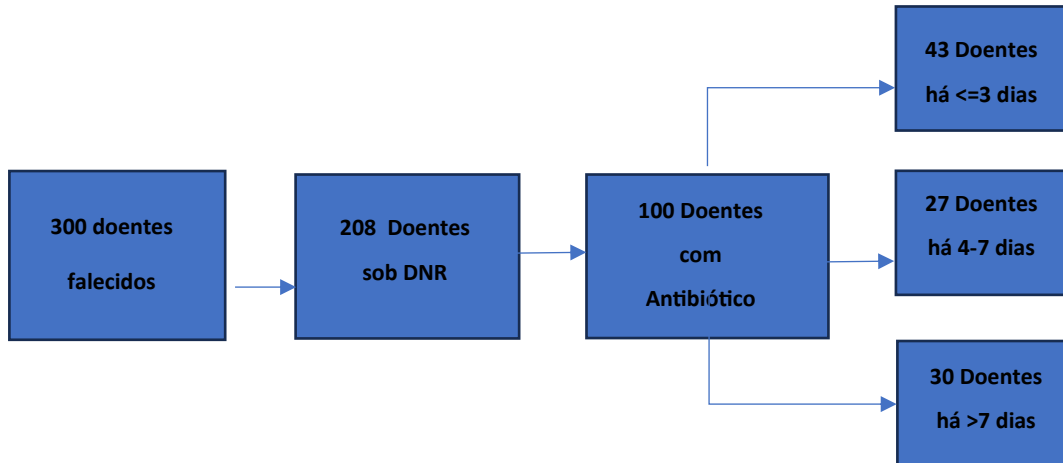
A duração média de tempo de antibiótico pré-morte em doentes terminais ascendeu a 5,2 dias, (SdM 5,3 d, UCI 4,9 dias), a dos doentes não-terminais era de 5,6 dias. Essa diferença não atingiu significado estatístico.

**15. A quantos dos doentes terminais em FdV o antibiótico foi alterado ou iniciado durante os últimos três dias de vida nos dois serviços?**

No conjunto dos serviços, em 41,7% dos doentes terminais o antibiótico foi iniciado ou alterado nos 3 últimos dias antes da morte, na UCI em 38,9%, no SdM em 42,4%. Não houve diferença significativa.

### 3.4.4. Terceira Questão de Investigação Secundária

- **Quantos dos doentes sob ordem de DNR estavam medicados com antibiótico na altura da morte e durante quantos dias, em comparação com doentes sem ordem de DNR?**



*Figura 6: Antibioterapia antes da morte em doentes sob ordem de DNR nos dois serviços*

#### **AMBOS**

Entre os 300 doentes que faleceram nos dois serviços, 208 doentes (69,3%) estavam sob ordem de DNR. Neste grupo de doentes, 100 (48,1%) estavam a fazer um antibiótico quando morreram, cuja duração variou entre 1 e 19 dias. Em 43 doentes (43,0 % dos que receberam antibiótico) o antibiótico tinha sido começado ou alterado dentro dos últimos três dias antes do evento final.

No grupo dos 57 doentes com ordem de DNR e sob antibiótico há mais que 3 dias, 34 doentes (59,6%) eram terminais.

#### **SdM**

No SdM, dos 250 doentes que faleceram, 173 doentes (69,2%) estavam sob ordem de DNR. Neste grupo dos Não-Resuscitáveis, 78 (45%) estavam medicados com antibiótico nos últimos dias de vida, cuja duração variou entre 1 e 19 dias. Trinta e dois doentes (41,0%) tinham começado ou alterado o antibiótico há 3 dias ou menos. Vinte e cinco doentes estavam a fazer um antibiótico há sete dias ou mais antes de morrer.

Entre os 46 doentes com ordem de DNR que estavam a fazer antibióticos por mais de três dias, 26 (56,5%) eram doentes terminais.

#### **UCI**

Dos 35 doentes com ordem de DNR na UCI, 23 (65,7%) estavam sob antibioterapia nos dias antes da morte, com uma variação entre 1 e 16 dias. Destes doentes 12 (52,2%) estavam medicados há 3 dias ou menos e 4 estavam medicados há 7 dias ou mais. Dos 11 doentes Não-Reanimáveis sob antibioterapia há mais que 3 dias, oito (72,7%) eram terminais

### **Comparação dos SdM com a UCI:**

No serviço de UCI, 70% dos doentes estavam sob ordem de DNR, enquanto no SdM essa percentagem era de 69,2 %.

A diferença entre a duração média da antibioterapia nos doentes sob ordem de DNR (5,1 dias) e nos doentes sem essa ordem (5,9 dias) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,1543$ , unicaudal ).

No SdM, havia 121 doentes (48,4% de um total de 250) que eram terminais, tinham ordem de DNR e estavam sob antibioterapia. Na UCI, esse número era de 20 doentes (40,0% de um total de 50).

A diferença na proporção entre os 26 doentes terminais no SdM que estavam sob ordem de DNR e antibioterapia há mais de três dias, em comparação com os 8 doentes na UCI, não mostrou significado estatístico.

### **Resposta à pergunta específica relacionada**

#### **16. Quantos dos doentes com ou sem ordem de DNR estavam medicados com antibiótico na altura da morte e durante quantos dias? Quantos estavam medicados com antibiótico há mais que três dias?**

Entre os 300 doentes que faleceram nos dois serviços, 208 doentes (69,3%) estavam sob ordem de DNR. Neste grupo de doentes, 100 (48,1%) estavam a fazer um antibiótico quando morreram, cuja duração variou entre 1 e 19 dias. O tempo médio de antibioterapia entre os doentes com ordem de DNR era 5,1 dias, a dos doentes sem ordem de DNR era 5.9 dias, essa diferença não era significativa. No grupo dos 57 doentes com ordem de DNR e sob antibiótico há mais que 3 dias, 34 doentes (59,6%) eram terminais.

No SdM, entre os 46 doentes com ordem de DNR que estavam a fazer antibióticos por mais de três dias, 26 (56,5%) eram doentes terminais.

Dos 35 doentes sob ordem de DNR na UCI, 23 (65,7%) estavam sob antibioterapia nos dias antes da morte. Onze doentes estavam sob antibioterapia há mais que 3 dias, entre os quais oito (72,7%) eram terminais

### **3.4.5. Quarta Questão de Investigação Secundária**

- **A quantos dos doentes do Estudo foi pedido consultoria aos CP e quais eram as suas características?**

#### **AMBOS:**

No conjunto dos 300 doentes, 16 doentes (5,3%) foram observados pelos CP.

#### **SdM:**

Do total de 250 doentes falecidos nos SdM, 14 (5.6%) foram observados pelos CP.

Doze dos doentes deste grupo eram considerados terminais devido a, como neoplasias avançadas em 5 casos, insuficiência cardíaca congestiva em 2 casos, demência em 2 casos e 5 estavam institucionalizados.

Dos 14 pacientes acompanhados pelos Cuidados Paliativos, 3 estavam em tratamento com antibióticos antes do falecimento. Dois deles estavam em tratamento há 7 dias e um deles estava em tratamento há 3 dias, com antibióticos do grupo 1 (Piperacilina-Tazobactam).

#### **UCI:**

Na UCI, 2 doentes (4%) foram consultados pelos CP, ambos com neoplasias avançadas. Um doente estava sob antibioterapia há 7 dias (Tazobac) quando faleceu.

#### **Resposta à pergunta específica**

##### **17. A quantos dos doentes foi pedida consultoria de Cuidados Paliativos? Quantos eram doentes em FdV e quantos estavam sob antibiótico na altura da morte?**

No conjunto dos 300 doentes, 16 doentes (5,3%) foram observados pelos CP, dos quais 12 estavam internados no SdM. Quatorze destes doentes tinham patologias prévias consideradas de mau prognóstico, estando em FdV. Entre os terminais, 4 estavam sob antibiótico quando faleceram, em três caso há 7 dias ou mais.

#### **3.4.6. Quinta Questão de Investigação Secundária**

##### **➤ Como se caracterizavam os doentes com isolamento de MDR em relação ao seu estado terminal e tratamento com antibiótico na altura da morte?**

#### **Respostas às perguntas específicas**

##### **18. Qual o tempo médio de antibiótico nos doentes em que foi isolado organismo multirresistente?**

O tempo médio de tratamento de antibiótico durante todo o internamento em todos os doentes era de 8,2 dias, nos doentes com MDR de 9,7 dias.

##### **19. Qual eram as características das MDR? Doentes terminais em FdV tinham mais MDR do que não-terminais?**

Em 300 doentes em ambos os serviços houve 57 com agentes isolados, a prevalência de MDR era 10,5%, devido a 4 doentes com bactérias gram-negativas portadoras de ESBL e 2 SARM. .

4 doentes com MDR estavam no SdM (em três doentes terminais), 2 na UCI (em doentes não-terminais).

## 4. Discussão

Neste estudo pretendemos conhecer melhor a prática da utilização de antibióticos no hospital nos doentes no final de vida com foco especial nos doentes terminais. Estes, tendo ou não, infeção documentada, morrem muitas vezes com antibióticos iniciados nos últimos dias de vida, muitas vezes com tratamentos prolongados apesar de ausência evidente de benefício.

Quisemos determinar a prevalência e as características das infeções nos doentes na sua fase final de vida. Em paralelo, avaliámos as diferenças entre internamento em enfermaria de medicina interna (SdM) e de medicina intensiva (UCI). Explorámos o tipo de antibiótico prescrito e a duração do tratamento, especialmente nos doentes em FdV. Acessoriamente, avaliamos ainda a intervenção dos Cuidados Paliativos (CP) nesta mesma fase. E finalmente, quisemos conhecer a prevalência e o tipo de bactérias multirresistentes isoladas nos doentes terminais nos dois serviços.

O estudo que sustenta esta tese faz parte de uma pesquisa multicêntrica, longitudinal, retrospectiva, analítica e observacional que engloba quatro hospitais em Portugal.

Nesta dissertação é realizada a análise de dados colhidos nos 300 doentes que faleceram no Hospital Garcia de Orta, nomeadamente 250 doentes no SdM e 50 doentes na UCI.

Com base nas questões de pesquisa primárias e secundárias deste estudo, desenvolveram-se 19 perguntas mais específicas, as quais permitiram explorar os diferentes problemas e tópicos do assunto em análise nesta dissertação. Esta estrutura orientou a análise e discussão, com o objetivo de proporcionar maior clareza e espaço para a apresentação de informações, interpretação, discussão e aprendizagem, dentro deste contexto complexo.

### **1. Com que frequência os doentes são medicados com antibiótico nos dias que antecedem a sua morte? Os doentes na UCI são mais frequentemente medicados com antibiótico nestas circunstâncias do que no SdM?**

No SdM, 46,4% dos doentes que vieram a falecer estavam a receber antibióticos no dia que morreram, enquanto na UCI, esse número foi de 72%. Essa diferença foi estatisticamente significativa.

### **2. Quantos doentes terminais e não-terminais faleceram nos dois serviços? Havia uma proporção maior de doentes não-terminais do que terminais no SdM e na UCI?**

No total dos 300 doentes falecidos em ambos os serviços (AMBOS), 62,6% foram classificados como doentes terminais, de acordo com a definição usada. No SdM, essa proporção foi de 64,8%, enquanto na UCI foi de 52%. Esta diferença, a qual é estatisticamente significativa pode ser explicada pelo facto de que doentes terminais, devido a patologias crónicas avançadas e de mau prognóstico, acabam por não ser admitidos em cuidados intensivos.

Um estudo transnacional sobre o local de morte dos doentes terminais, os quais teriam beneficiados de CP, identificou que em países europeus como a Espanha, 57,3% dos doentes terminais faleceram no hospital, enquanto na Grã-Bretanha essa percentagem foi de 47,5%<sup>53</sup>. Num estudo de Blinda et al, em Itália, 45,7% dos doentes terminais com doenças oncológicas e/ou crónico-degenerativas, morreram no hospital<sup>54</sup>. No nosso estudo, parece haver uma elevada admissão deste tipo de doentes no Hospital, mas, não se conhecendo a sua

prevalência total, não é possível fazer comparações diretas. Os valores na UCI, embora mais baixos, podem não ser diretamente comparáveis com os dos outros estudos, uma vez que a população de pacientes em CP nos outros estudos geralmente se encontra internada em *settings* como enfermarias, lares ou hospícios.

### **3. Quantos doentes terminais e não-terminais estavam medicados com antibiótico no dia da sua morte nos dois serviços? Esta prevalência era diferente em doentes não-terminais e terminais?**

No SdM, 40,7% dos doentes terminais e 56,8% dos doentes não terminais estavam a receber antibióticos na altura da morte, diferença estatisticamente significativa. O mesmo se verifica quando olhamos para o conjunto dos dois serviços, com 44,7% dos doentes terminais e 60,7% dos doentes não terminais a receberem antibióticos, o que também foi estatisticamente significativo.

Por outro lado, na UCI, a taxa de prescrição de antibioterapia foi semelhante, com 69,2% dos doentes terminais e 75,0% dos doentes não terminais a morrerem medicados com antibióticos.

Olhando para a literatura, a taxa de prescrição de antibiótico em doentes em FdV é muito variada, oscilando entre valores tão díspares como 24% a 90% dos casos.<sup>28,31,37,38,44</sup> Esta variação tão ampla pode em parte ser atribuída ao fato desses estudos incluírem doentes paliativos que faleceram em diferentes contextos de assistência, como enfermarias, lares ou hospícios, e abrangerem populações de pacientes em CP com diversas doenças terminais, incluindo neoplasias e demências.

Em doentes com neoplasia maligna por exemplo, a população mais amplamente estudada nesta matéria, a utilização de antibiótico pode variar entre os 19% dos doentes, 48% ou mesmo estar acima dos 85 %.<sup>28,31,37,38,55</sup>

Em ambiente hospitalar de internamento de patologia aguda ou crónica agudizada, o uso de antibióticos é muitas vezes comum em FdV e foi frequentemente continuado mesmo após discussões sobre a eventual futilidade do tratamento, até ao momento da morte em 42% a 69% dos doentes.<sup>21,27,39</sup> Lukas Radbruch encontrou uma prevalência de 58% de doentes terminais nas enfermarias de agudos medicados com antibiótico durante a sua última semana de vida, na sua grande maioria por via endovenosa.<sup>11</sup> Esses valores são similares aos identificados no nosso estudo nas enfermarias do SdM.

Comparando os dois serviços, encontrou-se uma diferença significativa na prescrição de antibióticos antes da morte entre os doentes com patologia terminal prévia na fase de FdV no SdM, taxa de 40,7%, e na UCI, onde 69,2% destes pacientes ainda foram medicados com antibiótico antes de falecer. No que diz respeito aos doentes não-terminais, 56,8% receberam tratamento antibiótico no SdM, enquanto na UCI esse número foi de 75%. Esta diferença menor do que a nos doentes terminais não foi estatisticamente significativa.

Não encontramos na literatura dados específicos que nos permitam fazer comparações diretas com os nossos resultados. Uma explicação podia ser que, no SdM, nos doentes terminais em FdV houve mais frequentemente uma decisão de limitação terapêutica do que na UCI, diferença essa que não se replicou em doentes não-terminais.

Já na UCI, a situação de FdV não parece ter afetado significativamente a frequência de prescrição de antibiótico ou a sua suspensão.

#### **4. Houve melhoria sintomática do tratamento com antibiótico nos dias a antecipar a morte no SdM e na UCI ou mesmo em AMBOS?**

Dentro do grupo do total de 300 doentes em ambos os serviços, apenas foi registada resposta positiva à antibioterapia em 12 dos 152 doentes medicados com antibióticos nos dias imediatamente anteriores à morte, representando 7,9% do total. Destes doentes, metade estava no SdM e a outra metade na UCI, diferença essa não significativa.

O benefício da antibioterapia no doente paliativo em FdV é um tema controverso.

O argumento principal a favor da antibioterapia é a melhoria potencial no controle dos sintomas, alinhando-se assim plenamente com um dos principais objetivos dos CP. Porém os dados que suportam uma melhoria da sintomatologia nestes doentes são divergentes nos diferentes estudos, muito por causa da utilização de diferentes critérios de medição de melhoria, como a resolução da febre, a prevenção da sépsis ou a aplicação de escalas de bem-estar, conforme mencionado por Rosenberg<sup>21,37</sup>, o que limita a interpretação destes dados, como apontado por Juthani-Metha *et al.*<sup>43</sup>

De acordo com a revisão sistemática deste tema por Rosenberg et al., as taxas de melhoria nas condições clínicas e/ou sintomas após a administração de antimicrobianos variam de 21,4% a 56,7%. Dois estudos, os quais incluíram apenas doentes submetidos a antibioterapia parentérica, referiam uma melhoria de sintomas em 52,9% dos casos.<sup>37</sup> Dois estudos que utilizaram a resolução da febre como indicador de melhoria sintomática relataram uma resposta favorável em 47,9% e 54,4% dos casos, respetivamente.<sup>28,30</sup>

Luis Vitetta, num estudo retrospectivo com 102 pacientes infetados em FdV<sup>26</sup>, observou que 40% dos doentes recuperaram da infeção ou apresentaram pelo menos melhoria sintomática, mas acabaram por falecer com outra patologia. Este estudo aponta importantes limitações neste tipo de avaliações. Por um lado, os pacientes em FdV frequentemente apresentam patologias avançadas e comorbilidades prevalentes, resultando em múltiplos sintomas coexistentes. Por outro lado, devido à natureza retrospectiva dos estudos, os critérios de melhoria dependem substancialmente da documentação médica adequada nos registos.

Admitimos que tenha havido sub-documentação no nosso estudo e que os valores de resposta sintomática possam ser superiores. Ainda assim, a pequena dimensão do grupo em que foi documentado algum benefício deve fazer pensar se vale a pena esta terapêutica em situações de FdV.

Devido às razões mencionadas e ao pequeno número de doentes em que se documentou melhoria sintomática, não foi possível analisar e identificar diferenças significativas entre o SdM e a UCI.

#### **5. Quantos doentes sob antibioterapia tinham prescrição de antibióticos do grupo 1 no momento da morte no SdM e na UCI? E quantos doentes sob antibioterapia tinham uma prescrição de antibióticos do grupo 3 no momento da morte nos dois serviços?**

No conjunto dos serviços, 53,3% dos doentes sob antibioterapia tinham prescrito um antibiótico do grupo 1, 50,9% no SdM e 61,1% na UCI.

Em relação ao antibiótico do grupo 3, no conjunto dos serviços 19,7% dos doentes tinham prescrito um antibiótico deste grupo, no SdM 13,8% e na UCI 38,9% na altura da morte.

**6. Houve diferença significativa entre a prescrição do grupo 1 nos terminais e nos não terminais entre os serviços?**

Na UCI, 61,1% dos doentes terminais e 75% dos doentes não-terminais estavam a receber terapêutica antibiótica nos últimos dias de vida. No SdM, esses números foram de 51,2 e 56,8%, respetivamente.

O que foi interessante é que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na prescrição de antibióticos do grupo 1 entre os doentes terminais e não-terminais, não parecendo haver influência do estado prévio do doente na decisão de utilização de antibióticos de largo espectro.

**7. Houve diferença significativa entre a prescrição do antibiótico do grupo 3 nos doentes terminais e não terminais, no SdM e na UCI?**

Na UCI, 50% dos doentes em fase terminal e 27,8% dos doentes não-terminais estavam a receber antibióticos do grupo 3, na altura do FdV, enquanto no SdM, esses valores foram de 12,1% e 16% respetivamente. Estas diferenças entre doentes terminais e não-terminais não foram significativas, situação semelhante à observada na prescrição de antibiótico do grupo 1.

**8. Quantos doentes terminais estavam medicados com um antibiótico do grupo 1 no FdV em ambos os serviços? Houve maior taxa de prescrição na UCI em comparação com o SdM?**

No que diz respeito à prescrição de antibioterapia do grupo 1 (Meropenem ou Piperacilina-Tazobactam) a doentes terminais, a mesma foi administrada a mais de metade da população, 51,2% no SdM e 61,1% na UCI, diferença essa não significativa.

Esses antimicrobianos têm um amplo espectro de atividade, são particularmente eficazes contra bactérias gram-negativo, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa* e os Enterobacterales produtores de enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL). Podem ser usados tanto em monoterapia como em terapia combinada, sendo habitualmente indicadas apenas para o tratamento de infeções bacterianas graves e potencialmente fatais, particularmente quando existe suspeita de infeção por bactérias resistentes.

A prevalência de utilização destes antibióticos de largo espectro em doentes em FdV é variável e tem sido tema de debate a nível mundial. Este tema tem sido alvo de grande escrutínio por parte das auditorias hospitalares em diferentes países, mas raramente incidindo nos doentes em FdV.

Em diferentes estudos o antibiótico mais frequentemente usado em doentes em FdV foi a Piperacilina-Tazobactam, atingindo 41,9% num estudo australiano <sup>56</sup> e em 66% de 459 doentes paliativos em Singapura <sup>6</sup> (sendo que, nesse estudo 24,7% receberam Meropenem). Esta prevalência muito elevada de utilização de antibiótico de largo espectro também foi reportada na Coreia do Sul <sup>7</sup>, onde 57,7% dos doentes a “falecer ativamente” estavam medicados com Piperacilina-Tazobactam ou Carbapenemes. Políticas mais restritivas foram reportadas dum hospital na Suécia, onde apenas 20% dos doentes receberam Piperacilina-Tazobactam durante as últimas duas semanas de vida.<sup>21</sup>

No nosso estudo foi notável a elevada prevalência de utilização destes antibióticos, quer no SdM quer na UCI. A dificuldade em reconhecer a situação terminal e/ou em aceitá-la pode levar a este consumo muito elevado, em que frequentemente a vontade do doente não é inquirida.

**9. Analisando o grupo de doentes terminais, quantos estavam medicados com antibióticos do grupo 3 nos últimos dias de vida em ambos os serviços? Houve uma maior taxa de prescrição na UCI em comparação com o SdM?**

Quando comparamos a prescrição de antibióticos do grupo 3 em doentes terminais, observamos uma diferença significativa entre os serviços. Apenas 12,2% dos doentes terminais no SdM estavam sob tratamento com antibióticos deste grupo no momento do óbito, em contraste com os 50% de doentes terminais na UCI.

Os antibióticos do grupo 3, que incluem a Vancomicina e o Linezolid, são amplamente utilizados no tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-positivo, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE). Por esse motivo, eles são considerados reservas importantes no tratamento de infecções hospitalares, como pneumonia e infecção da pele e dos tecidos moles. Antibióticos deste grupo são prescritos principalmente, em combinação com outros agentes antimicrobianos, e com menor frequência do que os do grupo 1.

A prevalência reportada de uso desses antibióticos em doentes paliativos foi de 15,2%, 24,2% e 32,9% em 3 diferentes estudos.<sup>7,29,57</sup> Dada a ampla gama de resultados observados na literatura e a discrepância nos valores obtidos nos dois serviços, não é possível realizar uma análise precisa.

O maior uso destes antibióticos na UCI pode estar associada a maior taxa de cateterização transcutânea profunda na UCI bem como à sua utilização em terapêutica combinada com antibióticos do grupo 1, tal como encontramos no nosso estudo.

O uso prolongado de antibióticos de largo espectro, particularmente em doentes com imunosenescência, como são estes doentes terminais na fase final da vida, facilita o desenvolvimento de bactérias resistentes, a sua multiplicação e transmissão hospitalar.

Uma forma de minimizar este problema é a sua suspensão ao fim de 3 dias de tratamento, quando não houver resposta clínica evidente, tal como proposto por Correia et al.<sup>9</sup>

**10. Qual foi a prevalência de infecção nos doentes terminais e não-terminais na UCI e no SdM nos últimos dias de vida?**

Nos doentes terminais, a prevalência de infecção nos últimos dias de vida foi de 58% no SdM e de 77% na UCI. Nos não-terminais foi de 64,7% no SdM e de 70,8% na UCI.

**11. Entre os doentes terminais, a infecção nos dias que antecedem a morte é mais prevalente na UCI do que no SdM? Como é esta diferença nos doentes não-terminais?**

Existe diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de infecção nos doentes terminais na UCI e no SdM, sendo a mesma mais alta na UCI. No entanto, no grupo dos doentes não-terminais, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

A infecção, por ser vista como uma complicação tratável, pode justificar o internamento na UCI mesmo de doentes com patologia terminal, ao contrário de muitas outras complicações, particularmente as associadas à

progressão da doença que, nesta população, frequentemente levam ao falecimento, pelo que exclui abordagem em cuidados intensivos.

No entanto, diferentes estudos têm mostrado o pior prognóstico dos doentes com sépsis do que os não infetados, após admissão em Medicina Intensiva, quer a curto prazo quer a médio prazo, o que permite discutir esse conceito.<sup>58</sup>

Outro aspeto importante, é que a infeção é muitas vezes apenas o evento terminal de situações grave e o seu tratamento pode não influenciar o prognóstico. Em paralelo, é bem conhecido o problema do sobrediagnóstico de infeção, quer no doente não-terminal, quer no terminal, particularmente em doentes graves.<sup>59,60</sup>

## **12. Quais foram os subtipos de infeção mais prevalentes nos dias que antecederam o óbito nos doentes terminais, tanto no SdM quanto na UCI?**

A infeção respiratória foi mais prevalente entre os doentes em FdV, sendo diagnosticada em 42,3% dos doentes terminais na UCI e 35,8% no SdM, o que não foi estatisticamente diferente.

No SdM, a segunda infeção mais frequente antes do óbito foi a urinária, ocorrendo em 8,9% dos doentes terminais. A sepsis foi mais prevalente na UCI, diagnosticada em 23,1% dos casos.

Os subtipos de infeção identificados em nossa pesquisa estão em consonância com os achados de diversos estudos internacionais.<sup>1,9,24</sup>

A literatura sugere que a redução da *burden* sintomática em doentes de FdV tratados com antibiótico é mais significativa em situações de infeção do trato urinário do que nas infeções respiratórias, talvez também por maior rigor no seu diagnóstico.<sup>24,25,37</sup>

## **13. Na UCI, os doentes foram expostos a antibióticos durante menos tempo nos FdV do que no SdM?**

Neste estudo, os doentes na UCI foram submetidos a tratamento antibiótico no FdV durante uma média de 4,27 dias, enquanto os doentes no SdM a média foi de 5,7 dias, diferença essa não estatisticamente significativa.

## **14. Comparando o grupo dos doentes terminais nos dois serviços juntos (AMBOS) com os não-terminais, houve diferença no tempo de exposição antibiótica no FdV?**

Em relação à média de dias de tratamento com antibióticos em doentes terminais e não-terminais no conjunto dos dois serviços, observou-se que nos doentes classificados como terminais o tempo de terapêutica antibiótica foi de 5,23 dias, enquanto nos doentes não-terminais foi de 5,59 dias, diferença essa não significativa.

Em comparação com a literatura, a duração média do tratamento antibiótico nos dias de FdV foi relativamente curta no nosso estudo, sendo que alguns estudos relataram durações de tratamento tão longas como  $10 \pm 7$  dias,<sup>61</sup> 12 dias,<sup>23</sup>  $12,5 \pm 12,9$  dias<sup>45</sup> e 17,8 dias.<sup>28</sup>

É interessante notar que, como descrito na resposta à pergunta 2, embora menos doentes terminais em fase de FdV tenham recebido antibióticos, a duração do tratamento foi similar.

## **15. A quantos dos doentes terminais em FdV o antibiótico foi alterado ou iniciado durante os últimos três dias de vida nos dois serviços?**

Dos doentes terminais que receberam antibioterapia em FdV, em 41,7% o antibiótico foi iniciado ou alterado nos 3 últimos dias antes da morte, uma proporção que não diferiu significativamente entre os doentes em FdV na UCI (38,9%) e no SdM (42,4%).

**16. Quantos dos doentes com ou sem ordem de DNR estavam medicados com antibiótico na altura da morte e durante quantos dias? Quantos estavam medicados com antibiótico há mais que três dias?**

No nosso estudo verificámos que a prevalência de doentes com decisão de DNR foi considerável, atingido praticamente os 70% em ambos os serviços. Neste grupo de doentes, 48,1% estiveram a fazer um antibiótico até à data do óbito. Observámos também que a prevalência de antibioterapia entre os doentes com e sem ordem de DNR foi semelhante, assim como o tempo médio de tratamento com antibiótico antes da morte (5,1 versus 5,9 dias).

No SdM, 26 em 121 doentes terminais com decisão de 'Não Ressuscitar' estavam, apesar disso, medicados com antibióticos há mais de três dias na altura do óbito; já na UCI, eram 8 entre 20 doentes, diferença essa não significativa.

Um motivo pelo qual a terapêutica antibiótica é frequentemente prescrita em doentes terminais em fase de FdV, é o sobrediagnóstico de infeção e de sépsis em doentes com quadros clínicos graves.<sup>59</sup> Inclusive, a forma de apresentação da doença pode ser diferente, em função da imunossenescência e fragilidade nestes doentes. Inversamente diagnosticar infeções nesta população pode ser é desafiador, devido à sintomatologia atípica e variada, muitas vezes associada às diversas comorbilidades coexistentes.<sup>15,16</sup> Além disso, exames geralmente recomendados para uma investigação mais abrangente podem ser cruentos e não apropriados para doentes em condição paliativa.<sup>11</sup>

De facto, a decisão de DNR em doentes paliativos baseia-se maioritariamente na expectativa de morte a curto prazo, devido a doença terminal avançada e/ou devido à vontade expressa do doente em relação ao FdV. Apesar disso num estudo de Kwak *et al*<sup>29</sup>, os antibióticos foram continuados em 59,6%.

Embora não haja evidência que comprove que a prescrição antibiótica esteja associada a melhoria na sobrevida e no controle dos sintomas dos doentes em fase de FdV, exceto em algumas situações específicas,<sup>36</sup> muitos médicos consideram-na uma medida pouco agressiva ou mesmo inócua para prolongar a vida, em comparação com procedimentos invasivos como ventilação mecânica, hemodiálise, transfusões ou nutrição parentérica.

Outro fator crucial é a variação na precisão e consistência das previsões de sobrevida entre os doentes paliativos. Embora existam algoritmos e pontuações (*scores*) prognósticos que podem contribuir para uma previsão mais precisa do momento da morte, a prognosticação é incerta e pode variar entre os profissionais de saúde.<sup>62</sup>

Por estas e outras razões, a decisão de iniciar um tratamento com antibióticos em doentes terminais é frequentemente baseada em critérios empíricos.<sup>11,56</sup>

O aspeto preocupante desta realidade é a persistência da administração desses fármacos até ao momento terminal, apesar de muitos destes doentes já terem transitado para medidas de conforto ou recebido o estatuto de DNR.<sup>9,29,56</sup>

Para minimizar esta problemática, Correia *et al.*<sup>9</sup> propuseram o conceito de *antibiotic trial*, para doentes em CP cujo prognóstico e benefício da terapêutica seja incerto.

No nosso estudo verificámos que a prevalência de doentes com decisão de DNR era considerável, praticamente 70% em ambos os serviços. Observámos também que a prevalência de antibioterapia e a sua duração eram semelhantes. Identificamos os doentes que receberam antibiótico até à data de óbito, classificados como terminais e sob decisão de DNR. Nesses doentes, por definição, a situação de doença grave e irreversível em FdV foi reconhecida e documentada no processo pelo corpo médico.

Identificámos 121 doentes com esses critérios no SdM (48,4%) e 20 doentes (40,0%) na UCI. Apesar desta condição, a prevalência de terapêutica antibiótica foi considerável, ainda que abaixo do descrito por Kwak *et al.*, 59,6%.

Com a estratégia do *antibiotic trial*, 26 doentes no SdM e 8 doentes na UCI, teriam parado a terapêutica antibiótica após três dias de tratamento. Nestes 26 doentes do SdM receberam antibióticos até à data da morte, durante 4 a 31 dias (média 8,9 dias). Nove receberam antibióticos de largo espectro, do grupo 1, e 4 doentes antibióticos do grupo 3. Foram isolados agentes multirresistentes em dois doentes, 1 SAMR e um agente gram-negativo com ESBL.

Na UCI, os oito doentes em causa receberam antibióticos durante 5 a 16 dias antes de morrer (média de 7,25 dias). Cinco foram medicados com antibiótico do grupo 1, 3 com um antibiótico do grupo 3. Em nenhum destes doentes foi isolado um agente multirresistente.

Retrospectivamente, aplicando os critérios do *antibiotic trial*, um número considerável de dias de tratamento com antibióticos, particularmente de antibióticos de largo espectro, podia ter sido poupado desta forma.

### **17. A quantos dos doentes foi pedida consultoria de Cuidados Paliativos? Quantos eram doentes em FdV e quantos estavam sob antibiótico na altura da morte?**

No conjunto dos 300 doentes, apenas 16 doentes (5,3%) foram observados pelos CP, dos quais 12 estavam internados no SdM. Quatorze tinham patologia prévia consideradas de mau prognóstico, estando em FdV. Entre os doentes terminais, 4 estavam sob antibiótico quando faleceram, em três casos há 7 dias ou mais.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os CP se tornem parte integral dos cuidados de saúde e que todos os doentes afetados por uma doença com mau prognóstico vital devem ter acesso aos serviços de CP,<sup>63</sup> o que é corroborado pela Associação Europeia de CP.<sup>64</sup> Este consenso é sustentado por um crescente volume de evidência, o qual confirma a eficácia dos CP na melhoria da qualidade de vida de doentes terminais,<sup>64,65</sup> de forma similar aos doentes incluídos no nosso estudo, que se podem encontrar internados nos hospitais, tanto nas enfermarias como nas UCI..

Os objetivos e as competências intrínsecas dos CP justificam a necessidade de uma participação mais significativa no acompanhamento destes doentes, seja por meio de consultoria ou colaboração direta. A decisão de iniciar ou suspender o uso de antibióticos é uma das áreas em questão, onde o *input* dos CP pode ser crucial:

1. Reconhecimento do doente em FdV e sua prognosticação

Profissionais de (CP) possuem um amplo conhecimento e experiência dos aspetos clínicos e éticos dos doentes em FdV e estão familiarizados com a incerteza médica que dificulta a realização de um prognóstico preciso. Devido a essa experiência, podem ajudar as equipas assistentes no reconhecimento da morte iminente e na transição de abordagens de "cura" para medidas de conforto, o que pode incluir a ponderação da descontinuação da terapêutica antibiótica.

## 2. Qualidade de vida:

O principal objetivo dos CP é melhorar a qualidade de vida das pessoas que enfrentam doenças graves, especialmente em FdV. Os antibióticos podem não estar alinhados com esse objetivo, uma vez que podem ter efeitos colaterais, ser desconfortáveis de administrar além de, em muitos casos, a capacidade do antibiótico de prolongar a sobrevivência e aliviar os sintomas é incerta. As equipas de CP podem ajudar a avaliar os possíveis benefícios e prejuízos destes fármacos no contexto do bem-estar global do doente.

## 3. Tomada de decisão partilhada:

Nos CP, há uma forte ênfase na tomada de decisão partilhada, envolvendo tanto o doente como a sua família no processo de decisão. As equipas estão treinadas para facilitar a comunicação, garantindo que os valores, preferências e objetivos do doente sejam considerados ao decidir sobre as opções de tratamento, incluindo a terapêutica antibiótica.

Um estudo recente conduzido por Kim et al. revelou que a consultoria por CP pode efetivamente reduzir a prescrição excessiva de antibióticos nos estágios finais da vida de pacientes com neoplasias avançadas.<sup>52</sup>

### **18. Qual o tempo médio de antibiótico nos doentes em que foi isolado organismo multi-resistente?**

O tempo médio de tratamento de antibiótico durante o internamento em todos os doentes foi de 3,6 dias; nos doentes com isolamento de bactérias multirresistentes esta média ascendeu a 9,7 dias.

Vários estudos sugerem uma correlação entre a terapia antibiótica prolongada e um aumento de bactérias multirresistentes.<sup>66,67</sup> Uma das principais vantagens de realizar cursos mais curtos de terapia com antibióticos é reduzir a pressão seletiva sobre a flora bacteriana, diminuindo a emergência de resistências.<sup>66</sup>

### **19. Qual eram as características dos MDR? Doentes terminais em FdV tinham mais MDR do que não-terminais?**

Entre os 300 doentes que faleceram nos dois serviços, em 57 doentes foram isolados agentes infecciosos, incluindo 4 bactérias gram-negativo resistentes aos carbapenemes, e dois SAMR (prevalência de 10,5% de agentes multirresistentes). Todas as *Pseudomonas aeruginosa*, isoladas em 9 doentes, eram sensíveis à Piperacilina/Tazobactam e à Ceftazidima.

Dos 4 agentes resistentes aos carbapenemes, dois foram isolados no SdM (hemocultura e urina), num doente terminal sob ordem de DNR e noutro não terminal e sem ordem de DNR. Nos dois casos isolados na UCI, as bactérias foram identificadas em secreções brônquicas, em doentes não-terminais, mas sob ordem de DNR.

Ambos os isolamentos de SAMR (em escara e úlcera no SdM) ocorreram em doentes terminais e sob ordem de DNR. Destes 5 doentes, todos receberam mais que três dias de terapêutica antibiótica. .

É amplamente reconhecido que o uso indiscriminado de antibiótico em doentes terminais em fase de FdV pode acarretar consequências adversas para outros doentes na mesma instituição devido à indução de resistência antimicrobiana.<sup>45</sup> Em particular, a utilização indevidamente prolongada de antibióticos, pode ter como efeito colateral o aumento do número de doentes infetados ou colonizados por bactérias multirresistentes.<sup>68</sup> Esses agentes contaminam o ambiente e podem ser disseminados pelas mãos do pessoal de saúde, para outros doentes na mesma instituição, dentro ou fora do hospital. Estudos relatam prevalências de infecção ou colonização por bactérias multirresistentes em lares que variam de 59% a 82%.<sup>22,69,70</sup>

Fairweather *et al.* identificou numa *scoping review* de 2020 uma prevalência de bactérias multirresistentes na população em FdV que variou entre 8,5 e 29,9%.<sup>1</sup>

Um estudo realizado por Kwak *et al.* em doentes falecidos em SdM revelou que o isolamento de bactérias multirresistentes foi mais frequente em doentes que faleceram do que nos que sobreviveram, e que os doentes que faleceram com bactérias multirresistentes, receberam mais antibiótico e durante um tempo mais prolongado.

29

O autor observou que, nos estudos publicados, não apenas não foi estabelecido, de forma definitiva, que a antibioterapia melhorasse os sintomas em doentes em FdV, como também não existe evidência que sugira aumento da sobrevida nesses doentes com o uso de antimicrobianos. Tomando em consideração o risco de resistência antimicrobiana e a escassez de novos antibióticos, o autor, entre outros, sugere que antibióticos em doentes em FdV devem ser racionalizados.<sup>29,71</sup> Dado que os doentes portadores de bactérias multirresistentes, tal como os identificados em nosso estudo, podem transmitir esses microorganismos, particularmente quando os mesmos são continuamente selecionados pela terapêutica antibiótica, é fundamental implementar estratégias para a sua utilização criteriosa e apropriada.

## 5. Limitações e Conclusões do Estudo

### **Limitações:**

Este estudo, devido à sua natureza retrospectiva e observacional, apresenta desafios e limitações que lhe são inerentes:

Os registos médicos frequentemente demonstram lacunas e inconsistências, o que, por sua vez, pode restringir a possibilidade de conduzir uma análise completa e precisa, potencialmente dando origem a um viés de informação.

Além disso, surge uma questão de viés de seleção, onde se presume que os pacientes que receberam tratamento com antibióticos possam ter características distintas, não plenamente discerníveis por meio de observação retrospectiva, quando comparados àqueles que não receberam esse tratamento, embora este risco tenha sido ultrapassado pela seleção de doentes consecutivos. Ainda assim, a admissão de doentes com situação grave, potencialmente terminal, no SdM e, particularmente, na UCI pode obedecer a critérios subjetivos do médico responsável, os quais podem influenciar os nossos resultados e que não são capturáveis neste tipo de estudo.

Por outro lado, a complexidade dos pacientes abordados e a ausência de abordagens protocoladas podem introduzir confundimento considerável, associado a diferentes fatores, como sejam diferentes serviços médicos, diferentes médicos responsáveis (inclusivamente podendo mudar diariamente), diferentes comorbilidades e entendimento da sua relevância, idade, género dos doentes e outras, muitas vezes inconscientes, as quais podem ter influenciado os resultados do estudo de maneira complexa.

Uma das principais vantagens deste estudo observacional reside na sua capacidade de oferecer uma representação da prática clínica num hospital português, um contexto que até o momento tem recebido pouca atenção, havendo escassez de dados publicados. Reconhecemos que o desenho deste estudo não nos permite estabelecer causalidade entre os fenómenos observados nem extrapolar os resultados para outras populações ou contextos clínicos. Em vez disso, ele serve como um catalisador para a reflexão, potencialmente gerando novas questões e promovendo discussões construtivas, ao sensibilizar para o fato de que uma prática clínica aparentemente comum, a prescrição dum antibiótico, pode suscitar incertezas quanto à sua eficácia e benefícios em determinadas populações, enquanto também pode contribuir para um problema de escala global: a multirresistência bacteriana.

### **Conclusões:**

A maioria dos doentes que morreram no SdM e na UCI durante o período do estudo, teve uma morte expectada. Mais de metade dos pacientes tinham já diagnosticadas condições terminais associadas a patologias crônicas avançadas e prognóstico desfavorável. A prevalência de doentes com decisão de DNR foi cerca de 70% em ambos os serviços.

Ainda assim, observou-se uma elevada prevalência na prescrição de antibióticos de largo espectro nesta população, tanto no SdM quanto na UCI. Além disso, notamos que esses medicamentos continuaram sendo

administrados por longos períodos, mesmo em pacientes reconhecidamente terminais, sem levar em consideração sua situação de FdV e/ou a existência de uma decisão de DNR.

Apenas num número limitado de doentes foi documentada qualquer melhoria sintomática atribuída à antibioterapia. Não pondo de parte a possibilidade de subdocumentação, admitimos que esta observação questiona a eficácia e o benefício da antibioterapia em muitos doentes em FdV.

Para mitigar o uso indiscriminado de antibióticos nestas situações, especialmente de largo espectro, consideramos que a realização de um "*antibiotic trial*" se apresenta como alternativa viável mais favorável, porque possibilita a avaliação da eficácia e do benefício do antibiótico mas permite a sua descontinuação atempada, caso não haja benefício.

Neste estudo comprovou-se continuar a haver uma participação muito limitada dos CP nas decisões de FdV. Os mesmos poderão desempenhar um papel ativo na gestão da terapêutica antibiótica em doentes em fase terminal, podendo auxiliar na identificação e aceitação da situação de FdV desses doentes e fornecer informações sobre a natureza da infeção e os benefícios da terapia com antibióticos nesse contexto.

É necessário realizar mais estudos sobre o uso de antibióticos e a prevalência de MDR no doente em situação terminal da sua doença. Isso permitirá o estabelecimento de diretrizes e estratégias adequadas para otimizar e auxiliar a prática clínica nas enfermarias e unidades dos nossos hospitais, contribuindo para a mitigação de um problema de máxima importância, a resistência antimicrobiana.

## Referências Bibliográficas

1. Fairweather, J., Cooper, L., Sneddon, J. & Seaton, R. A. Antimicrobial use at the end of life: A scoping review. *BMJ Supportive and Palliative Care* Preprint at <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002558> (2020).
2. Correia, I. *et al.* The PALliative MULTicenter Study in Intensive Care (PalMuSIC). Results From a Multicenter Study Addressing Frailty and Palliative Care Interventions in Intensive Care Units in Portugal. *J Palliat Care* **37**, (2022).
3. Gonçalves-Pereira, J. *et al.* Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: The INFAUCI study. *Clinical Microbiology and Infection* **20**, 1308–1315 (2014).
4. Evans, L. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* **49**, e1063–e1143 (2021).
5. Crispim, D. H., da Silva, I. O., de Carvalho, R. T. & Levin, A. S. End-of-life use of antibiotics: a survey on how doctors decide. *International Journal of Infectious Diseases* **114**, 219–225 (2022).
6. Hung, K. C. *et al.* Antibiotic stewardship program (ASP) in palliative care: antibiotics, to give or not to give. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **41**, (2022).
7. Kim, D., Kim, S., Lee, K. H. & Han, S. H. Use of antimicrobial agents in actively dying inpatients after suspension of life-sustaining treatments: Suggestion for antimicrobial stewardship. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2022) doi:10.1016/J.JMII.2022.03.003.
8. World Health Organization. WHO definition of palliative care. *WHO* 1–2 <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/#> (2020).
9. Graça, C., Correia, I. & Gonçalves-Pereira, J. Infecção em Fim de Vida: Há Benefício da Terapêutica Antibiótica? *Med Interna (Bucur)* **26**, (2019).
10. Furuno, J. P., Noble, B. N. & Fromme, E. K. Should we refrain from antibiotic use in hospice patients? *Expert Review of Anti-Infective Therapy* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1128823> (2016).
11. Radbruch, L. & Pestinger, M. (PDF) Antibiotics and palliative care. *European Journal of Palliative Care* **13** (1) 5–9 [https://www.researchgate.net/publication/289730182\\_Antibiotics\\_and\\_palliative\\_care](https://www.researchgate.net/publication/289730182_Antibiotics_and_palliative_care) (2006).
12. Abdel-Karim, I. A., Sammel, R. B. & Prange, M. A. Causes of death at autopsy in an inpatient hospice program. *J Palliat Med* **10**, 894–898 (2007).

13. Stiel, S. *et al.* Antibiotics in palliative medicine--results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer* **20**, 325–333 (2012).
14. Martin-Loeches, I. *et al.* Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study. *Ann Intensive Care* **9**, (2019).
15. De Gaudio, A., Rinaldi, S., Chelazzi, C. & Borracchi, T. Pathophysiology of Sepsis in the Elderly: Clinical Impact and Therapeutic Considerations. *Curr Drug Targets* **10**, (2009).
16. Elias, R., Hartshorn, K., Rahma, O., Lin, N. & Snyder-Cappione, J. E. Aging, immune senescence, and immunotherapy: A comprehensive review. *Seminars in Oncology* vol. 45 Preprint at <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.08.006> (2018).
17. Di Pasquale, M. *et al.* A worldwide evaluation of multi-drug resistant organisms in nursing home acquired pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine. Conference: american thoracic society international conference, ATS 2017. United states* **195**, (2017).
18. Laporte, L. *et al.* Ten-year trends in intensive care admissions for respiratory infections in the elderly. *Ann Intensive Care* **8**, (2018).
19. Vincent, J.-L. *et al.* International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units.
20. Murray, M. A. & Chotirmall, S. H. The Impact of Immunosenescence on Pulmonary Disease. *Mediators of Inflammation* vol. 2015 Preprint at <https://doi.org/10.1155/2015/692546> (2015).
21. Helde-Frankling, M., Bergqvist, J., Bergman, P. & Björkhem-Bergman, L. Antibiotic treatment in end-of-life cancer patients—A retrospective observational study at a palliative care center in Sweden. *Cancers (Basel)* **8**, (2016).
22. D'Agata, E. & Mitchell, S. L. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med* **168**, (2008).
23. Datta, R. & Juthani-Mehta, M. Burden and Management of Multidrug-Resistant Organisms in Palliative Care. *Palliat Care* **10**, (2017).
24. Macedo, F. & Bonito, N. Current opinion about antimicrobial therapy in palliative care: An update. *Curr Opin Oncol* **31**, 299–301 (2019).
25. Reinbolt, R. E., Shenk, A. M., White, P. H. & Navari, R. M. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* **30**, (2005).
26. Vitetta, L., Kenner, D. & Sali, A. Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage* **20**, (2000).
27. Mirhosseini, M. *et al.* Le rôle des antibiotiques dans la gestion des symptômes relatifs à une infection chez des patients présentant un cancer évolué. *Médecine Palliative: Soins de Support - Accompagnement - Éthique* **6**, (2007).

28. Oh, D. Y. *et al.* Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* **15**, 74–79 (2006).
29. Kwak, Y. G., Moon, C., Kim, E. S. & Kim, B. N. Frequent prescription of antibiotics and high burden of antibiotic resistance among deceased patients in general medical wards of acute care hospitals in Korea. *PLoS One* **11**, (2016).
30. Chen, C., Michaels, J. & Meeker, M. A. End-of-Life Care in the Intensive Care Unit: A Systematic Review of Family Perceptions. *J Pain Symptom Manage* **56**, (2018).
31. Clayton, J., Fardell, B., Hutton-Potts, J., Webb, D. & Chye, R. Parenteral antibiotics in a palliative care unit: Prospective analysis of current practice. *Palliat Med* **17**, (2003).
32. Luyt, C. E., Bréchet, N., Trouillet, J. L. & Chastre, J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* **18**, (2014).
33. Kollef, M. H. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical Care* vol. 5 Preprint at <https://doi.org/10.1186/cc1022> (2001).
34. Nagy-Agren, S. & Haley, H. B. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* vol. 24 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00420-7](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00420-7) (2002).
35. Tosi, M. *et al.* Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine* **2**, (2018).
36. Vaughan, L., Duckett, A. A., Adler, M. & Cain, J. Ethical and Clinical Considerations in Treating Infections at the End of Life. *Journal of Hospice and Palliative Nursing* **21**, (2019).
37. Rosenberg, J. H. *et al.* A systematic review of the use of antimicrobial therapy for symptom management in patients receiving palliative care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **21**, (2012).
38. Lo, T. J., Wu, H. Y., Ong, W. Y. & Lee, A. An audit on antibiotic use at the end of life in inpatient hospice patients – Are we contributing to over-medicalization of dying? *Prog Palliat Care* **23**, (2015).
39. Chen, L. K. *et al.* Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Supportive Care in Cancer* **10**, (2002).
40. Mitchell, S. L. *et al.* Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med* **174**, (2014).
41. van der Steen, J. T., Lane, P., Kowall, N. W., Knol, D. L. & Volicer, L. Antibiotics and mortality in patients with lower respiratory infection and advanced dementia. *J Am Med Dir Assoc* **13**, 156–161 (2012).
42. Opperman, C. J. Withdrawing antibiotics in the terminally ill ICU patient: Should it be a road less travelled? *J Intensive Care Soc* (2022) doi:10.1177/17511437211060146.

43. Baghban, A. & Juthani-Mehta, M. Antimicrobial Use at the End of Life. *Infect Dis Clin North Am* **31**, 639–647 (2017).
44. Chih, A. H. *et al.* Is it appropriate to withdraw antibiotics in terminal patients with cancer with infection? *J Palliat Med* **16**, 1417–1422 (2013).
45. Thompson, A. J., Silveira, M. J., Vitale, C. A. & Malani, P. N. Antimicrobial Use at the End of Life Among Hospitalized Patients With Advanced Cancer. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* **29**, (2012).
46. Pandolfo, A. M. *et al.* Understanding decisions about antibiotic prescribing in ICU: An application of the Necessity Concerns Framework. *BMJ Qual Saf* (2021) doi:10.1136/bmjqs-2020-012479.
47. Papadimos, T. J., Maldonado, Y., Tripathi, R. S., Kothari, D. S. & Rosenberg, A. L. An overview of end-of-life issues in the intensive care unit. *Int J Crit Illn Inj Sci* **1**, 138 (2011).
48. Truog, R. D. *et al.* Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* **36**, 953–963 (2008).
49. Bandrauk, N., Downar, J. & Paunovic, B. Withholding and withdrawing life-sustaining treatment: The Canadian Critical Care Society position paper. *Canadian Journal of Anesthesia* **65**, (2018).
50. Hamdan Alshehri, H., Olausson, S., Öhlén, J. & Wolf, A. Factors influencing the integration of a palliative approach in intensive care units: A systematic mixed-methods review. *BMC Palliat Care* **19**, (2020).
51. Aslakson, R. *et al.* Evidence-based palliative care in the intensive care unit: A systematic review of interventions. *J Palliat Med* **17**, (2014).
52. Kim, J.-H., Yoo, S. H., Keam, B. & Heo, D. S. Antibiotic prescription patterns during last days of hospitalized patients with advanced cancer: the role of palliative care consultation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2023) doi:10.1093/jac/dkad156.
53. Pivodic, L. *et al.* Place of death in the population dying from diseases indicative of palliative care need: A cross-national population-level study in 14 countries. *J Epidemiol Community Health* (1978) **70**, (2016).
54. Binda, F. *et al.* Quality of dying in hospital general wards: a cross-sectional study about the end-of-life care. *BMC Palliat Care* **20**, (2021).
55. Chih, A. H. *et al.* Is It Appropriate To Withdraw Antibiotics in Terminal Patients with Cancer with Infection? <https://home.liebertpub.com/jpm> **16**, 1417–1422 (2013).
56. Dyer, J., Vaux, L., Broom, A. & Broom, J. Antimicrobial use in patients at the end of life in an Australian hospital. *Infect Dis Health* **24**, 92–97 (2019).

57. Chun, E. D., Rodgers, P. E., Vitale, C. A., Collins, C. D. & Malani, P. N. Antimicrobial use among patients receiving palliative care consultation. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* **27**, (2010).
58. Gonçalves-Pereira, J. *et al.* Critically ill patient mortality by age: long-term follow-up (CIMbA-LT). *Ann Intensive Care* **13**, (2023).
59. Klein Klouwenberg, P. M. C. *et al.* Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: A cohort study. *Crit Care* **19**, (2015).
60. Cordoba, G. & Llor, C. Overdiagnosis paradigm: Not suitable for decreasing the overuse of antibiotics. *BMJ Evid Based Med* **24**, (2019).
61. Nourhashemi, F. *et al.* End-of-life care for persons with advanced alzheimer disease: Design and baseline data from the alfine study. *Journal of Nutrition, Health and Aging* **16**, (2012).
62. Glare, P. A. & Sinclair, C. T. Palliative medicine review: Prognostication. *Journal of Palliative Medicine* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.1089/jpm.2008.9992> (2008).
63. World Health Organization. World Health Organization definition of palliative care. *World Health Organization Website. Available online: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>* (2014).
64. Siouta, N. *et al.* Integrated palliative care in Europe: A qualitative systematic literature review of empirically-tested models in cancer and chronic disease. *BMC Palliative Care* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12904-016-0130-7> (2016).
65. Mercadante, S., Gregoretti, C. & Cortegiani, A. Palliative care in intensive care units: Why, where, what, who, when, how. *BMC Anesthesiology* vol. 18 106 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0574-9> (2018).
66. Zilahi, G., McMahon, M. A., Pova, P. & Martin-Loeches, I. Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit. *Journal of Thoracic Disease* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.12.89> (2016).
67. Spellberg, B. & Rice, L. B. Duration of antibiotic therapy: Shorter is better. *Annals of Internal Medicine* vol. 171 Preprint at <https://doi.org/10.7326/M19-1509> (2019).
68. Safdar, N. & Maki, D. G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Annals of Internal Medicine* vol. 136 Preprint at <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00013> (2002).
69. Aliyu, S., Smaldone, A. & Larson, E. Prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacteria among nursing home residents: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* **45**, (2017).

70. van Buul, L. W. *et al.* Antibiotic Use and Resistance in Long Term Care Facilities. *Journal of the American Medical Directors Association* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.004> (2012).
71. Fins, J. J. *et al.* End-of-life decision-making in the hospital: Current practice and future prospects. *J Pain Symptom Manage* **17**, (1999).
72. Gonçalves-Pereira, J. *et al.* Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: The INFAUCI study. *Clinical Microbiology and Infection* **20**, 1308–1315 (2014).
73. Gonçalves-Pereira, J., Mergulhão, P., Nunes, B. & Froes, F. Incidence and impact of hospital-acquired pneumonia: a Portuguese nationwide 4-Year study. *Journal of Hospital Infection* **112**, 1–5 (2021).
74. Graça, C. Infecção em Fim de Vida: Há Benefício da Terapêutica Antibiótica? *Revista Portuguesa de Medicina Interna* **26**, 335–339 (2019).
75. Murray, C. J. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* **399**, 629–655 (2022).
76. Correia, I. *et al.* The PALliative MULTicenter Study in Intensive Care (PalMuSIC). Results From a Multicenter Study Addressing Frailty and Palliative Care Interventions in Intensive Care Units in Portugal. *J Palliat Care* 082585972110209 (2021) doi:10.1177/08258597211020964.



## **Anexos**

<b>Anexo 1:</b> O Estudo: <i>Multicenter Study of the Practices of antibiotic use in Patients</i> <i>who died in the Hospital</i> .....	68
<b>Anexo 2:</b> <i>Instrumento de Recolha de Dados</i> .....	76

**Anexo 1**

**O Estudo**

**Multicenter Study of the Practices of Antibiotic Use in Patients  
who died in the Hospital**

# Multicenter study of the practices of antibiotic use in patients who died in the Hospital

## Introdução

A infecção é uma das causas frequentes de admissão no Hospital ocorrendo em cerca de 40-50% dos doentes internados. Soma-se a isto um número significativo de infecções adquiridas no Hospital, maioritariamente como complicações da instrumentação invasiva realizada, tornando esta questão um dos mais importantes problemas de saúde no doente internado.

Um estudo português multicêntrico <sup>72</sup>, realizado em Medicina Intensiva, mostrou que mais de 40% dos doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos tem uma infecção na admissão, sendo que um terço destas fora já adquirido no Hospital.

A infecção resulta do desequilíbrio entre o sistema imunitário do hospedeiro e a virulência dos agentes bacterianos. Tipicamente, na presença de imunosenescência, a infecção é mais comum e mais difícil de controlar. O papel da terapêutica antibiótica é maioritariamente diminuir a carga bacteriana (o inóculo) para níveis suficientemente baixos com que o sistema imunitário possa lidar.

Nesta sequência, foi recentemente demonstrado que a incidência da pneumonia adquirida no Hospital aumenta de forma quase linear com a idade <sup>73</sup> e que a mortalidade a ela associada cresce também no extremo da vida (epidemiologicamente ligado a maior imunosenescência). Tal traduz a incapacidade do sistema imunitário em lidar com essa situação.

A introdução da Medicina Paliativa tentou dar resposta a doentes com doenças avançadas e progressivas. O objetivo é o de melhorar a qualidade de vida do doente e da família/cuidadores, não antecipando ou atrasando o momento da morte, mas sim encarando-o como um processo normal na trajetória da vida. Os princípios invocados nos Cuidados Paliativos são os da beneficência, não maleficência, justiça e autonomia.

Pretende-se respeitar os valores do doente e tê-los em conta nas decisões terapêuticas, mantendo sempre que possível a sua autonomia de escolha. A simplificação terapêutica e a suspensão de terapêutica desadequada não são medidas eutanásicas, mas sim medidas enquadradas no prognóstico, benefício e valores do doente de forma a evitar atitudes fúteis, potencialmente distanásicas em fim de vida.

Tendo em atenção a prevalência de infecção em fim de vida, a abordagem do seu benefício assume particular relevância <sup>74</sup>.

Se é verdade que o tratamento destas infecções pode traduzir algum reequilíbrio na vida de cada doente,

também é verdade que a infeção e a sépsis são muitas vezes apenas epifenómenos na trajetória de morte dum indivíduo e a terapêutica antibiótica pode não trazer qualquer tipo de benefício, antes ser enquadrável em distanásia.

Surgiram assim propostas de abordagem destes doentes, mais focadas nos seus interesses, e não necessariamente no tratamento não individualizado da infeção. A utilização duma “política de 3 dias”, baseado na reavaliação do benefício dessa terapêutica ao 3º dia e eventual suspensão, quando adequado <sup>74</sup>, parece um equilíbrio razoável para esta situação.

Outro aspeto relevante a ser equacionado, resulta nas consequências sociais do uso indiscriminado de antibióticos, quando não há benefício claro dos mesmos. A panorâmica de crescimento de resistências aos antimicrobianos cria problemas vários, prevendo-se que a mesma possa estar associada a um número muito acentuado de mortes <sup>75</sup>.

Nos hospitais a maioria dos doentes morre nos Serviços de Medicina e, em percentagem menor, em Unidades de Cuidados intensivos.

Nestas últimas, demonstramos recentemente que 60% recebe pelo menos um antibiótico durante o seu internamento, que em 10% são identificadas bactérias multirresistentes. De salientar que 20.9% da globalidade dos doentes era “frágil” e que estes doentes tinham mortalidade muito mais elevada <sup>76</sup>. Mas o achado mais significativo foi que 74.3% dos doentes que faleceram receberam terapêutica antibiótica na unidade de cuidados intensivos.

A abordagem desta questão, naturalmente delicada, necessita de ser feita de forma objetiva e baseada em dados. É assim importante a realização dum estudo epidemiológico, observacional que aborde a questão da antibioterapia nos doentes que faleceram no hospital.

### Objetivos do estudo

Estudo multicêntrico a realizar em hospitais portugueses, em Serviços de Medicina Interna e de Medicina Intensiva:

Principais	Prevalência de Infeção e seus sub-tipos nos doentes falecidos, em Medicina Interna e em Medicina Intensiva
	Política de utilização de antibióticos nos doentes que faleceram no Hospital

	Peso relativo do consumo de antibióticos neste grupo
	Tempo consecutivo de utilização de antibióticos imediatamente anterior à morte
Secundários	Prevalência de doentes com situação considerada terminal entre os doentes que faleceram
	Prevalência da utilização de cuidados paliativos
	Prevalência de organismos multirresistentes nos doentes que morreram

## Métodos

Tipo de estudo: transversal, observacional, retrospectivo.

Amostra: Doentes que faleceram durante o ano de 2022 em serviços de Medicina Interna e Serviços de Medicina Intensiva.

Só serão incluídos doentes com pelo menos 72h de internamento (a contar da data de triagem).

Cada centro será responsável por recrutar exatamente o mesmo número de doentes. Serão incluídos doentes consecutivos que cumpram as condições de admissão no estudo até ao total de 250 doentes em Medicina Interna e 50 doentes em Medicina Intensiva.

Admitindo uma perda de cerca de 5-7% do recrutamento, calculamos incluir cerca de 1150 doentes em Medicina Interna e 230 em Medicina Intensiva.

### Colheita de dados:

- Demografia: sexo, grupo etário, demora hospitalar.
- Clínicos: Estado funcional prévio, presença de doença considerada de mau prognóstico (neoplasia terminal, insuficiência cardíaca, hepática ou respiratória refratárias e sem potencial para transplante, demência grave). Presença de escaras associadas a progressão de doença.
- Episódio agudo: Tipologia do diagnóstico de admissão. Referenciação a Medicina Paliativa. Decisão de não reanimação (S/N)
- Utilização de antibióticos (dias, carga total, dias consecutivos prévios ao evento terminal)
- Dados de infeção: S/N. Antibióticos que recebeu. Agentes resistentes isolados

Grupo do estudo: Constituído por dois investigadores de cada centro. O investigador responsável terá de ser um médico.

Acesso aos dados:

A base de dados ficará encriptada e não acessível em rede. O acesso à informação contida será feita por pedido direto aos promotores do estudo.

A anonimização será assegurada por: A) Inexistência de qualquer elemento identificativo (nome, número do processo ou outro). Cada doente apenas será identificado pelo número de ordem atribuído aleatoriamente em cada centro.

B) não será identificada a idade do doente mas apenas o seu escalão etário. As datas de admissão e alta são também omissas, apenas se referindo a demora do internamento.

C) Os dados recolhidos em cada centro apenas serão transmitidos presencialmente, sem recurso a meios eletrónicos. Depois de se confirmar que não há elementos em falta, é atribuído um novo número de ordem que anula o primeiro.

Os dados estarão acessíveis durante um período de 10 anos, sendo toda a base de dados posteriormente destruída.

Toda a colheita e armazenamento de dados cumpre os requisitos do Regulamento Geral de Proteção de Dados.

#### **Avaliação de Comissão de Ética:**

Cada centro terá a responsabilidade de submeter à Comissão de Ética e Investigação Clínica local o protocolo do estudo.

Tendo em atenção que este estudo apenas aborda doentes já falecidos, com recurso a anonimização, e apenas baseado em dados pré-existentes no processo clínico, pede-se a dispensa de consentimento informado.



## **Anexo 2**

### **Instrumento de Recolha de Dados do Estudo**

N. Centro \_\_\_\_\_

Nº Ordem \_\_\_\_\_

### 1- Identificação

Sexo F

Idade: \_\_\_\_

Demora hospitalar \_\_\_\_

M

Serviço: Medicina . UCI . Tempo total de UCI \_\_\_\_

### 2-Dados demográficos

### 3-Diagnóstico de Admissão

Neoplasia

Doença renal

Doença cardíaca:

Doença Respiratória

Doença cérebro-Vascular

Doença infecciosa

Doença Metabólica

Demência grave:

Neoplasia

Estadio \_\_\_\_\_. Metastização em progressão rápida

Doença cardíaca refractária

Doença Respiratória refractária

Doença neurológica degenerativa

Demência grave

Escaras

Institucionalizado:

#### **4- Comorbilidades**

Foi feita consultadoria

ONR

Testamento Vital

Estado Funcional prévio: Acamado ; Dependente ; Independente .

Performance Status \_\_\_\_\_

Internamentos nos últimos 6 meses . Tempo total \_\_\_\_\_

### **5-Cuidados Paliativos:**

Antibiótico no internamento . Tempo total \_\_\_\_\_

Dias consecutivos de antibiótico antes da morte \_\_\_\_\_

Infeção na altura da morte . Qual \_\_\_\_\_

Melhoria sintomática com a antibioterapia

Agentes isolados: CRE ; ESBL ; MRSA ; Pseudomonas ; VRE .

Outras  \_\_\_\_\_

### **6- Infeção**

Dados do episódio todos incluídos?

