

Infeção em Fim de Vida: Há Benefício da Terapêutica Antibiótica?

Infection at The End Of Life: Is Antimicrobial Therapy of Benefit?

Carina Graça¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6968-0903>); Iuri Correia^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-2082-0634>); João Gonçalves-Pereira^{3,4} (<https://orcid.org/0000-0002-7538-3777>)

Resumo:

Os cuidados paliativos visam a implementação de estratégias de forma a otimizar a qualidade de vida dos doentes em fase terminal de vida e das suas famílias. As manifestações clínicas em doentes em fim de vida podem ser difíceis de valorizar. Embora a inflamação possa prevalecer, o estado de imuno-senescência torna a doença infecciosa pauci-sintomática e diferente do habitual. Adinamia, febre e tosse, são frequentemente interpretadas e medicadas como infeção. Em paralelo, embora a infeção seja comum em fim de vida, a mesma é muitas vezes um marcador de gravidade e não o problema em si. A terapêutica antibiótica, usada habitualmente neste contexto, pode não servir os melhores interesses do doente e contribuir para o desenvolvimento de microrganismos resistentes, o que tem implicações negativas a nível da comunidade. Neste texto discutimos os potenciais benefícios e riscos da terapêutica antibiótica nesta população, a qual, no nosso entender, deverá ser enquadrada no âmbito da medicina paliativa.

Palavras-chave: Antibacterianos; Cuidados Paliativos; Desprescrições; Doente Terminal; Infecções Bacterianas/tratamento.

Abstract:

Palliative care includes comprehensive strategies to optimize the quality of life for patients and families confronting terminal illness. Clinical manifestations and symptoms may be difficult to interpret. Although inflammation may prevail, the state of immunosenescence makes the infectious disease pauci-symptomatic and different from usual. Adynamia, fever, and cough, are often interpreted and medicated as infection. Besides, although infection is common at the end of life, it is often a marker of gravity and not the problem itself. Antibiotics, usually used in this context, may not serve the best interests of the patient and contribute to the development of resistant microorganisms, which has negative implications at the community level. In this article, we discuss the potential benefits and risks of antibiotic therapy in this population, which, in our opinion, should be included in the scope of palliative care.

Keywords: Anti-Bacterial Agents; Bacterial Infections/drug therapy; Deprescriptions; Terminal Care; Terminally Ill.

Infeção e Medicina Paliativa

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os cuidados paliativos visam a otimização de cuidados dos doentes com doenças potencialmente fatais e das suas famílias, com o objetivo principal de melhorar a qualidade de vida e aliviar sintomas, através da criação de sistemas de suporte direcionados para as necessidades físicas e emocionais.¹

A infeção é frequente nos doentes em fase paliativa e muitas vezes constitui o evento final que determina a morte. Um estudo de exames necrópsicos a doentes falecidos em

programa de medicina paliativa (*hospice care*), revelou que 79% dos doentes tinham pneumonia na altura do óbito e que em 44% desses doentes a pneumonia determinou a morte. Complementarmente, outros diagnósticos de patologia infecciosa e sépsis foram igualmente comuns.²⁻⁴

É sabido que a infeção na admissão em serviços de medicina intensiva é um fator independente para a mortalidade^{5,6} e esta é muitas vezes a forma não reversível de apresentação dos doentes mais graves e mais frágeis.

Esta elevada prevalência de infeção levanta questões éticas e clínicas, nomeadamente sobre a utilização da terapêutica antibiótica e dos benefícios reais que a mesma pode alcançar. Se por um lado o tratamento da infeção traz a potencialidade de aliviar sintomas e mesmo prolongar a sobrevivência dos doentes, por outro a evidência de qualquer desses benefícios é fraca, sendo um eventual benefício direto da terapêutica antibiótica, ou seja a cura da infeção, na maioria das vezes incerto.

Associadamente, existem efeitos adversos da antibioterapia

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Vila Franca de Xira, Vila Franca Portugal, Portugal

²Equipa Intra-hospitalar de Suporte em Cuidados Paliativos, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

³Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁴Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal

<https://revista.spmi.pt> - DOI:10.24950/rspm/P.Vista/126/19/4/2019

no próprio doente (como referido abaixo) e efeitos ecológicos, nomeadamente a pressão sobre a sua microbiota e a seleção de microrganismos resistentes, os quais não devem ser menosprezados na altura da decisão de instituir a terapêutica antibiótica.

A dificuldade em prognosticar, bem como em lidar com a mortalidade podem explicar a elevada taxa de utilização de antibióticos em doentes terminais, mesmo em casos em que a indicação para tal não é clara.⁴ Um estudo observacional em medicina paliativa (*hospice care*) mostrou que durante os últimos 7 dias de vida, 27% dos doentes receberam pelo menos um antibiótico e 1,3% recebeu três, enquanto apenas 15% tinham uma infeção documentada.² Esta evidência está aliás de acordo com outro estudo, que identificou que a probabilidade de receber um antibiótico na altura da alta hospitalar era mais elevada nos doentes encaminhados para cuidados paliativos (AOR 2,86).⁷

Este excesso de presunção de diagnóstico de infeção resulta igualmente da dificuldade em distinguir colonização e infeção nos doentes com doença crónica avançada.

As alterações do estado de consciência, a inflamação presente nas doenças crónicas em estadios avançados (como o cancro ou a demência), tornam os sintomas característicos de infeção de difícil valorização e os seus sinais, como a febre, a leucocitose e os biomarcadores, pouco específicos. Também a febre induzida por fármacos ou fenómenos trombóticos dificultam o diagnóstico e podem ser responsáveis pelo excesso de utilização da terapêutica antibiótica⁸ (Tabela 1).

A própria decisão de realizar exames microbiológicos ou de imagem bem como a decisão de tratamento da infeção, devem fazer parte da abordagem global da doença, tendo em conta os objetivos terapêuticos estabelecidos com o doente.^{8,9} Num estudo de doentes oncológicos, 79,2% dos doentes (n = 255) recusaram ativamente a opção de iniciar terapêutica antibiótica, exceto para alívio de sintomas.¹⁰

Esta questão é particularmente pertinente uma vez que dados recentes revelam que cerca de 35% dos doentes em fase terminal são sujeitos a tratamentos de que não beneficiam e que até 42% destes doentes falecem em unidades de cuidados intensivos. Um inquérito observacional realizado em 5

unidades de cuidados intensivos mostrou que 6,7% dos doentes foram submetidos a cuidados clínicos considerados fúteis pelos próprios profissionais responsáveis.¹¹

Em medicina paliativa, existe um interesse acrescido na desprescrição, ou seja em reduzir a polifarmácia nos doentes terminais, com especial foco na medicação que não tenha um benefício evidente a curto prazo mas que tenha potenciais riscos de interações medicamentosas e de efeitos tóxicos, particularmente comuns em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Se a desprescrição é já baseada em consensos alargados,¹² com orientações publicadas,¹³ a descontinuação da terapêutica antibiótica é mais controversa, devendo a relação risco/benefício ser ponderada caso a caso.¹⁴ A evidência mostra que a terapêutica antibiótica é raramente descontinuada nos doentes oncológicos, ainda que haja uma decisão de manutenção apenas de terapêutica para controlo sintomático,¹⁵⁻¹⁷ podendo até 90% dos doentes hospitalizados receber estes fármacos na última semana de vida¹⁴ sem um benefício clínico ou sintomático claro.

A decisão do uso de antibióticos em fim de vida deverá estar incluída nas discussões do plano avançado de cuidados em vez de ser protelado até à altura de crise, em que o doente pode já não ter condições para opinar e a família se encontra em situação de intenso sofrimento. É importante que o doente e a família estejam informadas de que a infeção é frequente no fim de vida e muitas vezes constitui um evento terminal, mas que a sua cura ou tratamento não implica a melhoria da doença avançada subjacente e, por isso mesmo, o prognóstico vital.

Organismos Multirresistentes

A utilização generalizada de antibióticos está associada à emergência progressiva de microrganismos resistentes.^{18,19} Curiosamente, também a própria senescência imunitária,¹⁹ a imunossupressão e fragilidade orgânica, sujeitos a hospitalizações frequentes,⁸ parecem facilitar a persistência e infeção (ou colonização) por esses microrganismos.

Em medicina intensiva a ausência de uma ordem de limitação terapêutica esteve associada de forma independente

Tabela 1: *Pitfalls* no diagnóstico de infeção em doentes em fim de vida.

➤ As manifestações são atípicas nos doentes imunocomprometidos e idosos
➤ A corticoterapia é causa comum de leucocitose
➤ A febre é frequente e manifestação de muitas causas não infecciosas (fármacos; lesões do sistema nervoso central; neoplásica; eventos trombóticos)
➤ As alterações cognitivas dos doentes não permitem a anamnese detalhada
➤ Os marcadores de inflamação estão frequentemente elevados, dado haver inflamação crónica
➤ É difícil de distinguir infeção de colonização

Adaptado de Macedo F, et al. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. *Support Care Cancer*. 2018;26:1361-7.²⁵

ao isolamento de organismos resistentes (OR 2,62), diferença esta que foi mais acentuada nos indivíduos que morreram (5% de organismos resistentes nos indivíduos com ordem para limitação terapêutica *versus* 39% nos restantes; $p = 0,003$).²⁰

A utilização da terapêutica antibiótica, ao influenciar de forma acentuada a microbiota do doente, pode facilitar o desenvolvimento de microrganismos resistentes,²¹ quer causa de infeção, quer causa de colonização, o que não só influencia negativamente a ecologia hospitalar como contribui para agravar a qualidade de vida na sua fase terminal ou mesmo facilitar o aparecimento de super-infeções, com maior *burden* sintomático.

Também o isolamento dos doentes e a restrição do contacto em doentes paliativos colonizados ou infetados com microrganismos multirresistentes é controverso, pois contribuem para o aumento da tristeza, angústia e sensação de abandono, em conflito com os próprios princípios essenciais da medicina paliativa.⁸ Esta ação, embora necessária para diminuir a propagação destes agentes na população em geral, acaba assim por contribuir para agravar a qualidade de vida dos doentes em situação terminal.

Para complicar ainda mais, os antibióticos disponíveis para tratar este tipo de infeções causadas por microrganismos multirresistentes são limitados, caros, potencialmente mais tóxicos e quase sempre obrigando a uma via parentérica, o que é particularmente deletério nesta população de doentes mais frágeis.

A Decisão de Instituição de Terapêutica Antibiótica

As principais motivações dos profissionais de saúde para iniciar terapêutica antibiótica em doentes terminais são o alívio de sintomas e o aumento da sobrevivência,^{9,15} ainda que esse benefício esteja pouco documentado.

Não existem *guidelines* para a prescrição antibiótica em doentes em fim de vida e os achados na literatura são díspares.⁹ Num estudo realizado em Taiwan, os autores verificaram que a terapêutica antibiótica poderia aumentar a sobrevivência nos doentes que respondem (*hazard ratio* para mortalidade 0,66) mas que constituía um risco nos doentes que não apresentavam resposta favorável (*hazard ratio* 1,54).²² O efeito é igualmente deletério quando a antibioterapia é administrada nos 2 dias antes da morte do doente. Sinais de morte iminente incluem estertor, afundamento de estado de consciência, perda de via oral ou ingesta de apenas pequenos golos e acamamento (Fig. 1). Quando estão presentes mais do que um destes sinais, alguns autores aconselham a descontinuação da terapêutica antibiótica.²²

Do ponto de vista de alívio sintomático, parece haver maior sucesso nas situações de sépsis do que nos casos de presunção de infeção do trato urinário (50% vs 17%) resultados estes que são independentes da presença de culturas positivas.^{22,23} Contudo, cerca de 50% dos doentes não parecem beneficiar

da terapêutica antibiótica.²⁴ Nas infeções por *Herpes zoster*, cistite sintomática, lesões aftosas da mucosa oral, febre re-fratária e dor provocada por abscesso parece haver evidência de benefício sintomático com a instituição de antibioterapia, mesmo que empírica.^{2,3,24,25}

Paradoxalmente, as infeções graves provocam frequentemente uma depressão de estado de consciência, possibilitando ao doente um estado de maior tranquilidade e menos sofrimento existencial, que quando contrariado pelo uso de antibióticos pode constituir um prolongamento do fim de vida e do sofrimento e, por isso mesmo, ser uma medida distanásica.²⁶

Para minimizar o erro de prognóstico nos doentes oncológicos propostos para eventual admissão em medicina intensiva, ao mesmo tempo que se prevenia um excesso de intervenções que não trouxessem benefício aos doentes, foi desenvolvido o *ICU trial*,²⁷ estratégia em que é facilitada a admissão dos doentes, independentemente da impressão prognóstica inicial, mas em que os doentes admitidos são sujeitos a reavaliação precoce, entre os 3 e os 6 dias de internamento. Na ausência de resposta clínica favorável, a terapêutica de intuito curativo, incluindo os antibióticos, é descontinuada, mantendo-se apenas os cuidados paliativos, uma vez que o insucesso terapêutico entre o terceiro e o sexto dia de internamento já havia mostrado relação próxima com o prognóstico vital do doente. A população alvo desta estratégia não era primordialmente constituída por doentes em fase paliativa, mas a mesma estratégia permitiu o tratamento de doentes que seriam de outra forma rejeitados em medicina intensiva, sem que esta opção tivesse estado associada ao aumento de distanásia.

De forma similar, em doentes paliativos cujo prognóstico e benefício da terapêutica antibiótica é incerto, parece razoável instituir um *antibiotic trial*, durante 3 dias e descontinuar-lo se não houver resposta satisfatória, quer em termos clínicos quer sintomáticos.

Apesar da instituição de antibioterapia poder parecer mais inócua que outras intervenções invasivas, como a reanimação cardiorrespiratória e a hemodiálise, a mesma não está isenta de efeitos adversos (náuseas, vômitos, lesão renal aguda, infeção por *Clostridium difficile*, flebite, bacteriemia e, em particular, neurotoxicidade),²⁸ os quais podem ser incapacitantes e são mais comuns nesta população. Para além disso, a terapêutica antibiótica é muitas vezes de administração endovenosa (e por isso invasiva), tem muitas interações medicamentosas e é dispendiosa.^{8,9}

A terapêutica sintomática para controlo da dor, da broncorreia, da tosse, da inflamação e da febre e o envolvimento do doente e da família em todas as decisões bem como o estabelecimento de um plano terapêutico de acordo com os melhores interesses do doente, é o mais importante para garantir um fim de vida digno e tranquilo.^{8,9}

Todos os profissionais de saúde têm a responsabilidade de efetuar um balanço realista dos riscos e potenciais benefícios

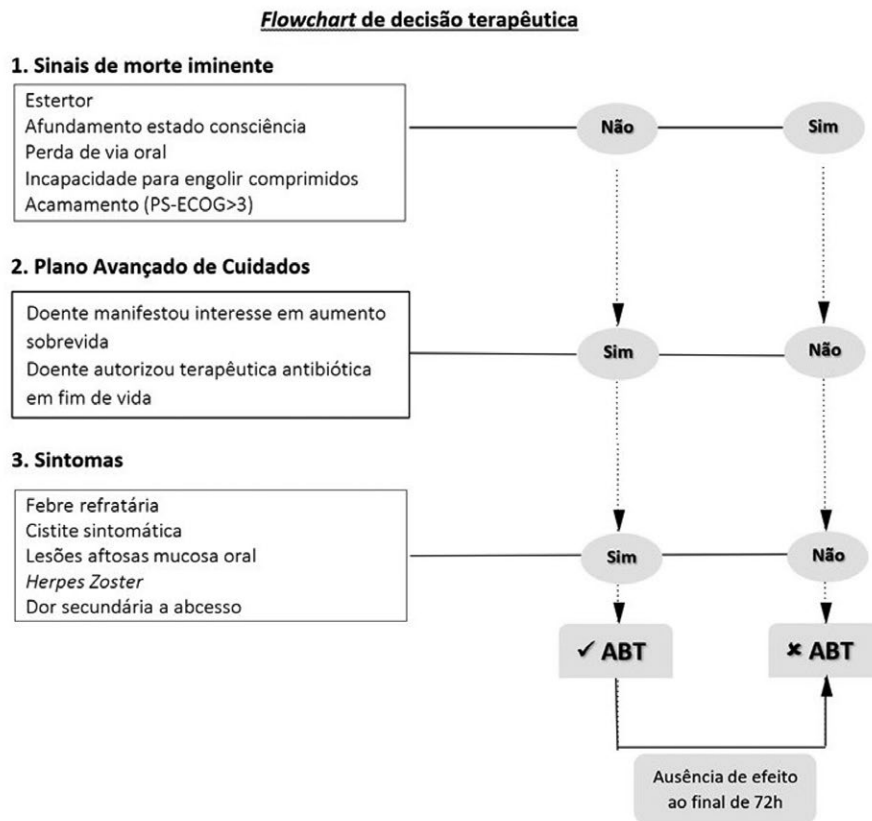


Figura 1: Proposta de abordagem da terapêutica antibiótica para doentes em fim de vida. Esta deve ser evitada quando a morte é iminente ou quando o doente manifestou esse desejo. A sua instituição deve ser seguida de reavaliação de eficácia (e eventual descontinuação) às 72 horas. ABT - Antibioterapia.

do uso de antibióticos nos doentes com suspeita de infeção. Estas questões requerem tempo e sensibilidade, de forma a explorar conscientemente todas as opções, e agir orientado pelo interesse e vontade do doente, de acordo com as suas preferências e os princípios da não maleficência e da beneficência. O objetivo final será o aumento do conforto e da qualidade de vida do doente e a otimização da utilização apropriada de terapêutica antibiótica.^{9,15}

Tal é particularmente importante nos doentes mais frágeis, em situação de fim de vida, em que os riscos podem ser superiores ao eventual benefício.

A tradição médica de tentar sempre curar a doença, bem como a dificuldade em encarar a morte dificultam esta abordagem, a qual requer treino e experiência. O envolvimento precoce de equipas de medicina paliativa ajuda a ultrapassar estas dificuldades e a contribuir para o bem-estar dos doentes, suas famílias e dos próprios profissionais de saúde.

Conclusão

A presunção do diagnóstico de infeção nos doentes em fim de vida é comum, levando ao abuso da terapêutica antibiótica e à emergência de organismos resistentes, muitas vezes sem um claro benefício para o doente. Esta terapêutica deverá ser ponderada em função dos seus potenciais riscos

e benefícios e enquadrada no contexto da medicina paliativa, nomeadamente no controlo do *burden* sintomático, privilegiando o bem-estar do doente e respeitando o plano avançado de cuidados. Se estiverem presentes sinais de morte iminente, a instituição de antibioterapia não apresenta benefícios e pode inclusivamente agravar o controlo sintomático.

Propomos que a decisão seja tomada a nível individual, caso a caso; partilhada com o doente e a família; realizada por uma equipa multidisciplinar (incluindo consultadoria em medicina paliativa) e reavaliada precocemente. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Carina Graça – carina.graca@hvf.pt

Serviço de Medicina Interna, Hospital Vila Franca de Xira, Portugal

Estrada Carlos Lima Costa, Nº 2, Povos, 2600-0009, Vila Franca de Xira

Received / Recebido: 18/07/2019

Accepted / Aceite: 15/08/2019

Publicado / Published: 11 de Dezembro de 2019

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. [Consultado a 04-06-2019]. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
- Albrecht JS, McGregor JC, Fromme EK, Bearden DT, Furuno JP. A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in the final week of life. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:483–90. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.09.010.
- Furuno JP, Noble BN, Fromme EK. Should we refrain from antibiotic use in hospice patients? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14:277–80. doi: 10.1586/14787210.2016.1128823.
- Abdel-Karim IA, Sammel RB, Prange MA. Causes of death at autopsy in an Inpatient Hospice Program. *J Palliat Med*. 2007;10:894–8. doi: 10.1089/jpm.2006.0240.
- Vincent J-LL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302:2323–9. doi: 10.1001/jama.2009.1754.
- Gonçalves-Pereira J, Pereira JMM, Ribeiro O, Baptista JPP, Froes F, Paiva JA. Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit : the INFAUCI study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1308–15. doi: 10.1111/1469-0691.12738.
- Furuno JP, Noble BN, Horne KN, McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, et al. Frequency of outpatient antibiotic prescription on discharge to hospice care. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5473–7. doi: 10.1128/AAC.02873-14.
- Datta R, Juthani-Mehta M. Burden and management of multidrug-resistant organisms in palliative care. *Palliat Care*. 2017;10:1–6. doi: 10.1177/1178224217749233.
- Juthani-Mehta M, Malani PN, Mitchell SL. Antimicrobials at the end of life: an opportunity to improve palliative care and infection management. *JAMA*. 2015;314:2017–8. doi: 10.1001/jama.2015.13080.
- White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:438–43.
- Huynh TN, Kleerup EC, Wiley JF, Savitsky TD, Guse D, Garber BJ, et al. The Frequency and Cost of Treatment Perceived to Be Futile in Critical Care. *JAMA Intern Med*. 2013 Sep 9;169:1–8.
- Romero I, Braga B, Rodrigues J, Rodrigues R, Galriça Neto I. “Desprescrever” nos Doentes em Fim de Vida: Um Guia para Melhorar a Prática Clínica. *Rev Port med Interna*. 2018;25:48–57.
- National Health Service. Deprescribing, a practical guide. Consultado a 04-06-2019. Disponível em http://www.derbyshiremedicinesmanagement.nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/clinical_guidelines_front_page/Deprescribing.pdf.
- Thompson AJ, Silveira MJ, Vitale CA, Malani PN. Antimicrobial Use at the End of Life Among Hospitalized Patients With Advanced Cancer. *Am J Hosp Palliat Med*. 2012;29:599–603.
- Baghban A, Juthani-Mehta M. Antimicrobial Use at the End of Life. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:639–47.
- Cardona-Morrell M, Kim JCH, Turner RM, Anstey M, Mitchell IA, Hillman K. Non-beneficial treatments in hospital at the end of life: A systematic review on extent of the problem. *Int J Qual Heal Care*. 2016;28:456–69.
- Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT, Weissfeld LA, Watson RS, Rickert T, et al. Use of intensive care at the end of life in the United States: An epidemiologic study. *Crit Care Med*. 2004;32:638–43.
- Montravers P, Dufour G, Guglielminotti J, Desmard M, Muller C, Houissa H, et al. Dynamic changes of microbial flora and therapeutic consequences in persistent peritonitis. *Crit Care*. 2015;19:1–13.
- Soares Z, Mateus D, Macedo F, Valente L, Gonçalves-Pereira J. Infecções associadas a cuidados de saúde e resistência aos antibióticos - Estudo piloto. *Rev Infecção Sépsis*. 2015;2:8–12.
- Levin PD, Simor AE, Moses AE, Sprung CL. End-of-life treatment and bacterial antibiotic resistance: A potential association. *Chest*. 2010;138:588–94.
- Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120:4332–41.
- Chih A-H, Lee L-T, Cheng S-Y, Yao C-A, Hu W-Y, Chen C-Y, et al. Is It Appropriate To Withdraw Antibiotics in Terminal Patients with Cancer with Infection? *J Palliat Med*. 2013;16:1417–22.
- 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)* 2016;8(9):1–10.
- Oh DY, Kim JH, Kim DW, et al. Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *Eur J Cancer Care* 2006;15:74–9.
- Macedo F, Nunes C, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, et al. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. *Support Care Cancer*. 2018;26:1361–7.
- Ahronheim JC, Morrison RS, Baskin SA, Morris J, Meier DE. Treatment of the Dying in the Acute Care Hospital. *Arch Intern Med* 1996;156:2094–100.
- Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay É. The ICU Trial: A new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2007;35:808–14.
- Beumier M, Casu G, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent J-L, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol*. 2015;81:497–506.