

EFEITOS DA INTERVENÇÃO PRECOCE COM ANTIBIÓTICOS

EM SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

Iasmin Costa Magalhães¹; Isabella Antunes Bragança de Siqueira²; Mariana Franke³; Mariana Farias de Araujo Athayde⁴; Denise Pereira do Vale⁵; Gabriela Cristina Lobato⁶

¹Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), Pelotas, RS; ²Faculdade de Minas (FAMINAS), Belo Horizonte, MG; ³Universidade Federal de Santa Maria, RS; ⁴Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), RJ; ⁵Faculdade de Medicina Açaílandia (Fameac- IDOMED), MA; ⁶Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP;

(iasmincostamagalhaes@gmail.com)

Resumo

Sepse é uma infecção sistêmica grave que pode evoluir para choque séptico, aumentando a mortalidade. Este estudo revisa a eficácia da administração precoce de antimicrobianos no tratamento da seps. Foi realizada uma revisão de literatura no PubMed entre 2014 e 2024, selecionando sete artigos relevantes, dos quais cinco foram incluídos na análise final. Os resultados mostram que atrasos na administração de antibióticos estão associados ao agravamento da seps para choque séptico. Embora a diferença entre a administração imediata e precoce (1 a 3 horas) de antimicrobianos não seja significativa, atrasos superiores a 6 horas aumentam a mortalidade. Evidências sugerem que a intervenção precoce é benéfica para atingir rapidamente a dosagem ideal, mas mais estudos são necessários para confirmar esses achados e avaliar o impacto direto na mortalidade e outros desfechos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Antimicrobianos. Septicemia. Tratamento. **ÁREA TEMÁTICA:** Emergências infecciosas

Introdução: A seps é um conjunto de manifestações geradas por uma infecção em determinado órgão, contudo, essa infecção é dita como generalizada por provocar uma resposta sistêmica na tentativa de eliminar o causador da infecção. O choque séptico é definido como uma parte da seps, no qual o maior risco de mortalidade está relacionado a anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas. Ao ser identificada como uma das principais causas de pacientes hospitalizados, diversos estudos foram realizados para encontrar a melhor forma de tratar esse quadro, a principal questão refere-se ao tempo em que antibióticos devem ser administrados após a chegada do paciente no hospital ou o diagnóstico de seps ser confirmado; a divergência está entre o medicamento ser administrado dentro de 1 hora ou em 3 horas. Os artigos analisados visam trazer evidências para indicar a melhor decisão, as principais conclusões mostram que o tempo não foi significativo para a redução da mortalidade pela infecção generalizada, argumentando que quando os mediadores inflamatórios e as cascatas de citocinas são ativadas, as bactérias já não desempenham um papel fundamental na danificação dos órgãos. O objetivo dos autores é elucidar se a administração de antimicrobianos precocemente é eficaz no tratamento da seps e choque séptico. **Metodologia:** O estudo é uma revisão de

literatura por levantamento bibliográfico da base de dados PubMed. Nesse banco de dados, buscou-se artigos utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” como conectivos entre os descritores “treatment”, “intervention”, “diagnosis”, “early”, “sepsis”, “septic shock” e “antibiotic”. Foram encontrados 28 artigos, sendo excluídos os que não se relacionavam ao tema, estudos pediátricos, estudos em animais, não escritos em língua portuguesa ou inglesa, possuíam apenas o resumo disponível, revisões, cartas ao editor, opiniões, estudo de caso e não que foram publicados entre 2014 e 2024. Ao final, foram selecionados 5 artigos para revisão dos resultados. **Resultados:** Por meio da análise de pesquisas visando o uso precoce de antibióticos no tratamento contra sepse e choque séptico em pacientes enfermos, foram percebidas semelhanças nesses estudos diante ao tópico evidenciado. Nesse sentido, o estudo de Jonge NA et al^[2] mostrou-se eficaz na obtenção do alvo farmacocinético, dentro das primeiras 24 horas após a administração, em 69% dos casos de pacientes que receberam ciprofloxacina, comparado a apenas 3% no grupo de controle. Isso sugere que a intervenção precoce pode melhorar a eficácia do tratamento ao assegurar que os níveis ideais de antibióticos sejam atingidos mais rapidamente, visto que a sobredosagem pode levar à toxicidade associada ao excesso de morbidade, enquanto a subdosagem tem sido associada ao aumento da resistência antimicrobiana e a piores resultados para os pacientes. Entretanto, não houve melhoras significativas na obtenção do alvo para os outros antibióticos (vancomicina, meropeném e ceftriaxona). Outrossim, a dosagem personalizada não aumentou a mortalidade ou a incidência de insuficiência renal, sendo considerada confiável. Do mesmo modo, o estudo de Rüdgel H et al^[3] revelou que o retardo no tratamento em pacientes em sepse foi associado a uma maior probabilidade de progredir a um choque séptico - entre 12 a 24 horas após a sepse - e até mesmo a vir a progredir ao óbito. Além disso, o ensaio demonstrou que não há uma relação linear entre o tempo de atraso da administração do fármaco e a mortalidade dos pacientes, sendo recomendável, desse modo, a utilização antecipada dos antibióticos nos casos de sepse. Dessa maneira, entende-se que a intervenção precoce com antibióticos em pacientes gravemente enfermos, especialmente quando orientada por sistemas personalizados como o AutoKinetics, pode melhorar a obtenção de alvos terapêuticos e reduzir o tempo para alcançar a dosagem eficaz, não aumentando os riscos de eventos adversos significativos. No entanto, o impacto direto na mortalidade e outros desfechos clínicos importantes ainda requer mais estudos, visto que o artigo de Payen DM et al^[4] discute o uso precoce de hemoperfusão com polimixina B, mas conclui que essa estratégia não mostrou benefícios significativos em termos de mortalidade e falência de órgãos quando comparada ao tratamento convencional da sepse secundária à peritonite. Ademais, ao avaliar a eficiência do tempo de tratamento com antibióticos o estudo de Roggeveen LF et al^[5] feito com o intuito de comparar os efeitos da exposição a medicação em curto prazo (3 dias) em relação ao uso prolongado (9 -14 dias) em caso de pacientes hematológicos com febre de origem desconhecida durante neutropenia induzida por quimioterapia, visando analisar a eficácia do tratamento de menor intervalo, com a motivação de reduzir o tempo de pacientes expostos a esses fármacos de maneira desnecessária. O estudo concluiu que a descontinuação precoce do tratamento com antibióticos não aumentou a falha do tratamento em pacientes afebris, sugerindo, assim, que regimes curtos podem ser seguros e eficientes. No entanto, a vigilância do paciente continua sendo recomendada para prevenir possíveis complicações, visto que um subgrupo de pacientes que apresentaram febre prolongada no dia 3 a mortalidade foi consideravelmente maior no grupo de tratamento curto. Todos os estudos medem resultados farmacocinéticos, como a obtenção de

alvos terapêuticos dentro de um período específico (24 horas) e comparam os resultados clínicos entre grupos tratados e controle. Como também, abordam a importância da personalização do tratamento em pacientes críticos com sepse, seja através da dosagem personalizada de antibióticos no caso do AutoKinetics^[2], ou ao tempo de ação para início do tratamento^[3], ou da seleção de pacientes que possam se beneficiar da hemoperfusão com polimixina B^[4], ou ao tempo de exposição ao medicamento^[5]. Essas semelhanças destacam a importância do tratamento precoce e personalizado em pacientes com sepse, focando tanto na obtenção rápida dos objetivos terapêuticos quanto na minimização dos riscos de efeitos adversos. Além disso, vale ressaltar que são necessárias mais pesquisas acerca do uso precoce de antibióticos em pacientes em sepse e choque séptico, já que nem em todos os casos apresentou eficiência expressiva^[4].

Discussão: Ao comparar o uso imediato (referente de 0 a 1 hora após o início) do uso precoce (1 a 3 horas após o início), percebe-se que não há diferença significativa na redução da mortalidade. Ademais, não há diferença expressiva na administração de antibióticos também quando comparado ao tempo de 3h-6h. Porém, atrasos maiores do que 6 horas na administração dos antibióticos, apresentam aumento da taxa de mortalidade. A análise realizada expôs que para cada hora atrasada de início dos antibióticos, a chance de morte aumentava 0,42%, tanto em pacientes com choque séptico, quanto em sem. Além disso, para cada hora de atraso na administração desses medicamentos, há também maior risco de evolução do quadro de sepse grave para choque séptico^[6]. No entanto, foi considerado se a administração precoce de hemoperfusão com polimixina B é benéfica para mortalidade de pacientes em quadro séptico devido à peritonite causada por infecções abdominais. Mas, foi relatado que não há aumento relevante no uso precoce de antimicrobianos nesse caso, e que não houve mudança relacionada à falência de órgãos^[4]. Assim, para auxiliar a tomada de decisões na dosagem certa de antibióticos para pacientes à beira do leito, tem-se o sistema AutoKinetics^[5]. Nesse contexto, ao avaliar a implementação clínica do sistema, no grupo experimental, o uso de ciprofloxacino possibilitou o alcance de 69% do desfecho primário - ou seja, a meta farmacocinética no primeiro dia (24 horas) foi atingida - quando comparado com 3% do grupo controle. Enquanto que para os antibióticos vancomicina, ceftriaxona e meropenem, não foram encontrados resultados significativos. Ademais, a dosagem mais alta utilizada, não teve interferência na insuficiência renal e na mortalidade^[5]. Outrossim, é importante destacar o uso de carbapenem como tratamento curto (72 horas)^[2] após 3 dias sem apresentação de febre. No entanto, a monitorização dos pacientes é recomendada para evitar possíveis complicações, uma vez que, entre os pacientes que apresentaram febre persistente no terceiro dia, a taxa de mortalidade foi significativamente maior no grupo que recebeu tratamento por período curto. Diante disso, todos os estudos ressaltam a relevância da personalização do tratamento em pacientes críticos com sepse.

Conclusão: Sugere-se que a intervenção imediata ou precoce com antibiótico em sepse é benéfica quanto ao alcance rápido da dosagem ideal. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para analisar a correlação direta do início da terapêutica antimicrobiana com a taxa de mortalidade e com outros desfechos clínicos. É importante ressaltar que os resultados apontam para a necessidade do ajuste personalizado da dosagem do fármaco, uma vez que, o tempo necessário para iniciar o medicamento e o tempo de exposição a ele não foram homogêneos em todos os quadros de sepse no que tange à melhor resposta clínica, uma questão que deve ser considerada em estudos futuros. Mesmo as pesquisas não sendo conclusivas acerca da associação entre taxa de mortalidade e intervenção precoce, cada hora de atraso no início do tratamento parece representar maior risco

de evolução para o choque séptico, ou seja, maior risco à vida do indivíduo acometido pela infecção generalizada. Por ser a sepse uma das principais causas de mortalidade em ambiente hospitalar, são essenciais revisões e pesquisas que abordem as melhores estratégias terapêuticas com o intuito de evitar o estágio grave da septicemia.

Principais Referências

1. CASSERLY, Brian *et al.* Meta-analysis based on limited data shows no evidence to support the guideline recommendation for early administration of antibiotics in severe sepsis and septic shock. **Evid Based Med**, v. 20, n. 6, p. 214-215, dez. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/ebmed-2015-110269>>. Acesso em: 11 ago. 2024.
2. JONGE, Nick A de *et al.* Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. **The Lancet Haematology**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 563-572, ago. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691326/>>.. Acesso em: 4 ago. 2024.
3. RÜDDEL, Hendrik *et al.* Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, 28 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-03901-9>. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-022-03901-9>>. Acesso em: 14 ago. 2024.
4. PAYEN, Didier M *et al.* Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. **Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 975-984, 11 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-015-3751-z>>. Acesso em: 17 ago. 2024.
5. ROGGEVEEN, Luca F. *et al.* Right dose, right now: bedside, real-time, data-driven, and personalised antibiotic dosing in critically ill patients with sepsis or septic shock: a two-centre randomised clinical trial. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, 5 set. 2022. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-022-04098-7>>. Acesso em: 16 ago. 2024.