



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

MARCELO DE ARAÚJO LOPES JÚNIOR

ANNA BEATRIZ SANGUINETTI REGADAS DE BARROS

**O IMPACTO DO TEMPO DE INÍCIO DOS ANTIBIÓTICOS NO DESFECHO DE
CRIANÇAS COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BRASÍLIA

2023



MARCELO DE ARAÚJO LOPES JÚNIOR

ANNA BEATRIZ SANGUINETTI REGADAS DE BARROS

**O IMPACTO DO TEMPO DE INÍCIO DOS ANTIBIÓTICOS NO DESFECHO DE
CRIANÇAS COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Andrea Lopes Ramires Kairala

BRASÍLIA

2023

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a nossos familiares, amigos e cônjuges, José Bernardo e Giovanna Melo, que nos apoiaram imensamente durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à nossa orientadora Andrea Kairala, nossa professora Tayana Neves, à nossa instituição de ensino CEUB e à FAP que tornaram possível a realização desse trabalho.

*Mire na lua. Mesmo que você erre cairá
entre as estrelas.*

(Norman Vincent Pele)

RESUMO

A sepse infantil é um grave problema de saúde, e muito significativo na faixa etária pediátrica, estimando-se cerca de 4,2 milhões de casos por ano e sendo uma das principais causas de mortalidade infantil evitável. Para o tratamento adequado dessa condição é necessário uma rápida tomada de decisão sobre as medidas de suporte adotadas e o uso de antimicrobianos. No entanto, na literatura atual, diferentemente da sepse em adultos, não existe um consenso sobre o tempo de administração da antibioticoterapia empírica em crianças e neonatos. A partir desse problema, esse estudo realizou uma revisão sistemática por meio da formulação de uma pergunta norteadora pela estratégia PICO e seleção dos artigos de forma cega e pareada entre os pesquisadores. Obtivemos 138 artigos, dos quais, após critérios de inclusão e exclusão, restaram 7 artigos. Desses 7 artigos, 5 eram estudos de coorte retrospectivos, um prospectivo e um ensaio clínico randomizado. Após análise dos resultados, chegamos à conclusão de que os artigos ainda não chegam a uma definição exata sobre um tempo limite para obter os melhores desfechos durante a sepse, porém é consenso que a decisão clínica deve ser individualizada, considerando diversos fatores. Assim, a abordagem ideal para tratar crianças com sepse parece envolver um equilíbrio entre rapidez e eficácia, destacando a complexidade desse desafio médico.

Palavras-chave: sepse infantil; administração de antibióticos; tempo para aplicação; pediatria.

**LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E
ABREVIÇÕES**

| | | |
|----|---|----|
| 1. | Quadro 1 - Critérios para Disfunção Orgânica em pediatria | 12 |
| 2. | Quadro 2 - Componentes descritos no acrônimo PICO | 19 |
| 3. | Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos | 22 |
| 5. | Quadro 3 - Características dos estudos | 22 |

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 9 |
| OBJETIVOS | 10 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 11 |
| 3. MÉTODO | 18 |
| 4. RESULTADOS | 21 |
| 5. DISCUSSÃO | 25 |
| 6. CONCLUSÃO | 27 |
| REFERÊNCIAS | 29 |

1. INTRODUÇÃO

Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovou a nova resolução sobre sepse, colocando-a como uma das prioridades mundiais de saúde e a reconhecendo como uma grande contribuinte para a morbidade e mortalidade global. Tal medida mostra a importância do entendimento e do constante desenvolvimento dos protocolos de tratamento dessa doença (FLEISCHMANN-STRUZEK, et al, 2018).

A sepse pode ser definida como uma resposta sistêmica a uma doença infecciosa, seja ela causada por bactérias, vírus, fungos ou protozoários, manifestando-se como diferentes estágios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico (MACHADO e SOUZA, 2015). Devido a fatores diversos, como o aumento da população geral, o aumento da sobrevivência de pacientes de risco para desenvolvimento de infecções e a maior resistência bacteriana, a incidência de sepse tem crescido, sendo, atualmente, responsável por 25,2% das internações em unidades de terapia intensiva (UTIs) no Brasil (MACHADO e SOUZA, 2015; LOBO, et al, 2019).

Na população pediátrica, a epidemiologia de sepse é ainda mais significativa. Estima-se uma incidência mundial de 3 milhões de casos de sepse em neonatos e 1,2 milhão de casos em crianças, sendo caracterizada como uma das principais causas de mortalidade infantil evitável da atualidade (MACHADO e SOUZA, 2015; FLEISCHMANN-STRUZEK, et al, 2018). Diante disso, a sepse deve ser suspeitada em todo paciente com quadro infeccioso, principalmente naqueles com alteração do nível de consciência e com alteração da perfusão tecidual (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Na América Latina, estudos estimam que a mortalidade na região varie entre 25% a 67%, influenciada, principalmente, por questões culturais e socioeconômicas (SOUZA, 2016). Nessa localidade, o acesso desigual a serviços de saúde, assim como o pior prognóstico de pacientes atendidos em serviços públicos, estão relacionados com a maior letalidade da sepse (SOUZA, 2016; FLEISCHMANN-STRUZEK, 2018). Ademais, devido à elevada morbidade e mortalidade, a sepse grave e o choque séptico são condições relacionadas a custos elevados de internação, alcançando gastos médios de R\$38.867,6 (BARRETO, 2016). Esse

valor é consequência da necessidade de terapias substitutivas das disfunções orgânicas, medicamentos de alto custo e seguimento metuculoso do paciente por parte da equipe hospitalar (BARRETO, 2016).

O diagnóstico e a antibioticoterapia precoce são considerados pela literatura como os dois aspectos mais importantes no tratamento da criança com sepse (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). Apesar de ser um ponto chave no manejo do quadro, o tempo ideal de administração dos antibióticos ainda segue indefinido em crianças. Essa problemática advém da carência de estudos nessa população, culminando em diretrizes de tratamento baseadas nos resultados encontrados em adultos (WEISS, et al, 2020).

Outro fator que evidencia a insuficiência de estudos sobre sepse pediátrica diz respeito ao tempo de início da antibioticoterapia. Observa-se que mesmo os guidelines mais recentes reconhecem que as recomendações em crianças são baseadas em evidências indiretas da sepse em adultos, as quais geralmente apoiam o benefício de iniciar a terapia antimicrobiana dentro de 1 hora após o diagnóstico de choque séptico ou de 3 horas após o diagnóstico de sepse (EVANS, et al, 2021). Diante disso, estudos acerca dessa abordagem terapêutica, especificamente, na população pediátrica, ainda são limitados.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

O presente estudo tem como objetivo principal correlacionar o tempo de administração da antibioticoterapia com o desfecho de crianças com sepse, sepse grave e choque séptico.

Objetivos específicos:

1. Correlacionar o tempo de administração da terapia antimicrobiana em pacientes pediátricos com sepse, sepse grave e choque séptico com o desfecho desses indivíduos.
2. Determinar a mortalidade por sepse, sepse grave e choque séptico e os fatores de risco a ela associados.

3. Determinar o intervalo de tempo ideal para administração da terapêutica.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Definições

Diante da variedade de termos utilizados para definir pacientes com infecções graves, em 2016 a Society of Critical Care Medicine (SCCM) e a European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) publicaram novas definições para caracterizar os pacientes com infecções. A partir desse consenso, o quadro clínico do adulto com infecção grave passou a ser classificado como sepse e/ou choque séptico (MACHADO e SOUZA, 2015). Apesar da alteração das classificações de sepse em adultos, a classificação em crianças segue baseada na International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC) realizada em 2005, que publicou definições e critérios para sepse, sepse grave e choque séptico em crianças com base nas visões predominantes de sepse em adultos da época (GOLDSTEIN, 2005). Dessa forma, as definições utilizadas na pediatria são:

- Infecção: Suspeita ou confirmada (por culturas, testes de amplificação de RNA, exame clínico, de imagem ou testes laboratoriais sugestivos), causada por qualquer microorganismo infeccioso ou síndrome clínica associada com alta probabilidade de infecção.
- Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS): Presença de pelo menos dois dos quatro critérios abaixo, sendo ao menos um deles anormalidade de temperatura ou contagem de leucócitos:
 1. Temperatura > 38,5°C ou < 36°C.
 2. Taquicardia, definida como média acima de dois desvios-padrão para idade na ausência de estímulos externos ou estímulo doloroso.
Bradycardia, válida para crianças menores de 1 ano de idade, definida como

frequência cardíaca média menor que o percentil 10 para a idade na ausência de estímulo vagal, drogas betabloqueadores ou cardiopatia congênita.

3. Frequência respiratória média > 2 desvios-padrão acima do normal para idade ou ventilação mecânica em processo agudo não relacionado com doença neuromuscular ou anestesia geral.
 4. Contagem de leucócitos aumentada ou diminuída para idade (não secundária à quimioterapia) ou >10% neutrófilos imaturos.
- Sepses: SIRS na presença, ou como resultado, de uma infecção suspeita ou comprovada.
 - Sepses Graves: Sepses associadas a um dos seguintes fatores: disfunção cardiovascular; síndrome do desconforto respiratório agudo; ou duas ou mais disfunções orgânicas (Tabela 1).
 - Choque Séptico: Sepses associadas a disfunção cardiovascular. Entretanto, para fins práticos, a hipoperfusão não responsiva a volume, com necessidade de administração de drogas vasoativas, caracteriza um choque séptico.

Quadro 1 - Critérios para Disfunção Orgânica em pediatria

| Sistemas | Disfunções |
|----------------|--|
| Cardiovascular | <p>Apesar da administração de fluidos endovenosos ≥ 40 mL/kg em uma hora, presença de pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS) < percentil 5 para idade ou PAS < 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade; ● necessidade de medicação vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais (exceto dopamina 5g/Kg/min); ● dois dos seguintes parâmetros de perfusão orgânica inadequada: <ul style="list-style-type: none"> ○ tempo enchimento capilar (TEC) prolongado; ○ diferença entre a temperatura central e a periférica > 3C; ○ oligúria (débito urinário < 1,0 mL/kg/h) ○ acidose metabólica inexplicável: déficit de bases > 5,0 mEq/L; ○ lactato acima de 2 vezes o valor de referência. |

| | |
|--------------|--|
| Respiratório | Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • PaCO₂ > 20 mmHg acima da PaCO₂ basal; • PaO₂/FiO₂ < 300 na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar pré-existente; • necessidade de FiO₂ > 50% para manter SatO₂ ≥ 92%; • necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica (VM). |
| Neurológico | Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • escala de coma de Glasgow (ECG) ≤ 11 • alteração aguda do nível de consciência com queda ≥ 3 do nível anormal da ECG basal. |
| Hepático | Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • aumento significativo de bilirrubinas totais (≥4 mg/dL); • ALT/TGP ≥2 vezes maior que o limite superior para idade. |
| Renal | Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • creatinina ≥ 2 vezes que o limite superior para idade; • aumento de creatinina de 2 vezes em relação ao basal. |
| Hematológico | Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • plaquetas < 80.000/mm³ ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias; • alteração significativa de RNI (> 2). |

PAS: pressão arterial sistólica, TEC: tempo enchimento capilar, ECG: escala de coma de Glasgow, PaCO₂: pressão parcial de CO₂ em sangue arterial, PaO₂: pressão parcial de O₂ em sangue arterial, FiO₂: Fração inspirada de O₂, SatO₂: Saturação de O₂, VNI: ventilação não invasiva, VM: ventilação mecânica, ALT: alanina aminotransferase, TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica, RNI: Razão Normalizada Internacional.

Fonte: INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE - CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA A SEPSE PROTOCOLO CLÍNICO PEDIÁTRICO Versão 3, 2019.

Epidemiologia

Em dados obtidos pela pesquisa SPREAD PED (2021), que avaliou a epidemiologia da sepse em unidades de tratamento intensivo pediátricas (UTIPs) no Brasil, 25% das crianças admitidas nessas unidades preencheram os critérios para sepse grave ou choque séptico durante a internação. A taxa de mortalidade obtida foi de 19,8%. Além disso, a incidência estimada de sepse em foi de 74,6 casos por 100.000 habitantes pediátricos, o que se expressa uma média de 42.374 casos por ano no Brasil, com uma mortalidade estimada de 8.305 (DE SOUZA, 2021).

Fatores de risco

Existem algumas condições que estão relacionadas com maior risco de evolução para sepse. Devido ao sistema imune ainda incompetente, as crianças com idade inferior a 3 meses são descritas como especialmente vulneráveis à infecções, principalmente se forem neonatos de baixo peso (SOUZA, 2016). O uso de dispositivos de acesso, doença oncológica, asplenia e histórico de hospitalização recente também são citados como fatores de risco para o desenvolvimento de infecções e sepse (HILARIUS, SKIPPEN e KISSOON, 2020).

Além disso, outra população vulnerável a esses quadros são os pacientes com imunocomprometimento e síndromes de imunodeficiências, pois também apresentam elevado risco de desenvolver infecções invasivas (HILARIUS, SKIPPEN e KISSOON, 2020). Crianças imunocomprometidas representam, atualmente, 28% dos diagnósticos de sepse grave e choque séptico na população infantil. Nesse sentido, neoplasias prévias, imunodeficiência congênita e transplante de células hematopoiéticas foram associadas a uma maior chance de mortalidade por sepse e choque séptico (LINDELL, 2020).

Em estudo realizado por Souza (2016), foi identificado que dos pacientes infantis diagnosticados com sepse, 43,1% tinham alguma doença crônica, sendo as mais comuns disfunções congênitas e doenças respiratórias, seguidas por disfunções neuromusculares e cardiovasculares. Nas crianças menores de um ano de idade, predominaram as doenças cardiovasculares, os defeitos congênitos e as doenças metabólicas, enquanto nas crianças em idade pré-escolar prevaleceram as respiratórias, neuromusculares e hematológicas. Já as neoplasias foram mais frequentes nos pré-escolares e escolares. Por fim, foi identificado que a presença de duas ou mais dessas doenças foi um fator associado à óbito por sepse (SOUZA, 2016).

Quanto aos fatores de risco durante a internação, os seguintes aspectos foram relacionados a uma maior mortalidade: uma pontuação mais alta no Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), estado de vacinação desconhecido ou incompleto, infecção associada à assistência à saúde e má adesão aos antibióticos (DE SOUZA, 2021).

Diagnóstico

Parte do esforço atual no combate à sepse baseia-se no diagnóstico precoce e no aumento da percepção dos profissionais de saúde acerca de sua presença (MACHADO e

SOUZA, 2015) Para isso, o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) recomenda a implementação de uma triagem sistemática para reconhecimento oportuno de choque séptico e outras disfunções associadas à sepse em qualquer criança que se apresenta com estado geral comprometido agudamente (MACHADO e SOUZA, 2015; INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019).

Os indícios de alteração do estado geral podem ser sutis, principalmente em crianças mais novas e naquelas com atraso no neurodesenvolvimento. Assim, é importante não negligenciar sinais como irritabilidade, choro inconsolável e pouca interação com o meio (WEISS, et al, 2020; EVANS, et al, 2021; MACHADO e SOUZA, 2015). Recusa alimentar, letargia, hipotonia e sinais de infecção das vias aéreas superiores também são apresentações comuns. Em crianças mais velhas, um quadro de doença febril seguida de declínio do estado geral (sonolência, letargia e/ou ingestão oral insuficiente) podem ser os únicos indicativos presentes (HILARIUS, SKIPPEN e KISSOON, 2020; INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019). Quadros de hipotensão indicam choque descompensado, tardio à instalação do choque séptico, pois, em crianças, a pressão arterial é mantida até que o organismo esteja gravemente comprometido. Logo, é fundamental que o choque séptico seja reconhecido antes da ocorrência de hipotensão (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019).

Uma gama de ferramentas podem ser utilizadas para a triagem de sepse, como os próprios critérios de SIRS, os sinais de infecção, o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), o National Early Warning Score (NEWS) ou o Modified Early Warning Score (MEWS). A finalidade da triagem consiste em aumentar a confiabilidade do reconhecimento da sepse, proporcionar maior segurança ao profissional de saúde no momento do diagnóstico e permitir o manejo mais rápido (EVANS, et al, 2021). Usualmente, a triagem por meio dos critérios de SIRS apresenta elevada sensibilidade, permitindo tratamento precoce e prevenção da disfunção orgânica (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019). Porém, devido à falta de estudos clínicos que comparem esses instrumentos, não há nenhum protocolo específico preconizado em crianças. Assim, a recomendação é que essas ferramentas sejam adaptadas aos tipos de pacientes, recursos e processos dentro de cada instituição (WEISS, et al, 2020; EVANS, et al, 2021; HILARIUS, SKIPPEN e KISSOON, 2020).

Manejo

Uma vez estabelecido o quadro de sepse, é mandatório o manejo imediato, visto que a abordagem rápida com suporte hemodinâmico eficaz, antibioticoterapia precoce e o controle de foco infeccioso são os principais pilares da terapêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). Outro fator crucial é a aderência aos protocolos de tratamento. Pois, as atuais evidências indicam que a adesão a protocolos preestabelecidos reduz a inconsistência no cuidado e está relacionada com melhor prognóstico (EVANS, et al, 2021; WEISS, et al, 2020; HILARIUS, SKIPPEN e KISSOON, 2020).

Como na sepse há disfunção orgânica, inicialmente, são realizadas terapias de suporte, visando a estabilização do paciente. Para isso, os sinais vitais devem ser monitorados, as vias aéreas e a respiração estabilizadas, acessos periféricos feitos, exames complementares realizados e as culturas colhidas. É importante ressaltar que as hemoculturas devem ser realizadas antes de iniciar terapia antimicrobiana, exceto em casos em que sua realização atrase a terapêutica (HILARIUS, SKIPPEN e KISSOON, 2020; INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019).

Os procedimentos visando a remoção física de estruturas infectadas ou corpos estranhos é essencial para o controle dos focos infecciosos, devendo ser retirados quaisquer sistemas potencialmente infectados, como cateteres venosos centrais e cateteres urinários em pacientes com sepse. Drenagem de abscessos e de empiemas também devem ser realizados para o controle do foco séptico. Esse manejo deve, preferencialmente, ser realizado nas 6 primeiras horas após o diagnóstico, posto que existe um aumento na mortalidade para cada 6 horas de atraso no controle do sítio infeccioso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Pacientes com sinais sugestivos de hipoperfusão tecidual têm indicação de ressuscitação hemodinâmica independente da ocorrência de hipotensão (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019). No choque séptico, em que há importante comprometimento circulatório, recomenda-se a administração de reposição volêmica agressiva, a fim de restaurar o volume circulante (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). Em caso de persistência do choque, mesmo após a infusão de 40 a 60 mL/kg de volume inicial, associada

ou não à hipervolemia, recomenda-se iniciar o tratamento com agentes inotrópicos (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019).

Antimicrobianos

Os antimicrobianos representam a principal terapia medicamentosa, pois visa tratar a causa subjacente da sepse: a infecção. Assim, há uma forte justificativa biológica para a entrega rápida de antibióticos em pacientes com sepse (SCHLAPBACH, WEISS e WOLF, 2019). Conforme a orientação da Surviving sepsis campaign (2020), em crianças com choque séptico, a antibioticoterapia deve ser iniciada o mais rápido possível, dentro de 1 h após o reconhecimento da condição. Essa orientação apresenta forte recomendação, apesar da qualidade de evidência ser muito baixa. Já em crianças com disfunção orgânica associada à sepse, mas sem choque, é indicado iniciar a terapia o mais rápido possível após avaliação, dentro de 3 h após o reconhecimento do quadro (WEISS, et al, 2020). Dessa forma, os autores enfatizam que esses pontos de corte não devem ser interpretados como verdades biológicas conhecidas, uma vez que as evidências pediátricas são limitadas e indiretas de estudos em adultos (WEISS, et al, 2020).

Uma meta-análise realizada pelo Departamento de Medicina de Emergência da Universidade do Mississippi analisou 11 estudos, com um total de 16.178 pacientes adultos avaliados para o tempo de administração de antibióticos após triagem no pronto-socorro. Como resultado, não foi observada diminuição da mortalidade na administração de antibióticos dentro de 3 horas ou dentro de 1 hora após o reconhecimento da sepse grave ou choque séptico. Ademais, não foi encontrado aumento significativo da mortalidade em um intervalo de administração entre 1 a 5 horas nesses quadros, contrapondo as orientações da Surviving sepsis campaign (2020) (STERLING, 2015).

Diante do exposto, os estudos pediátricos disponíveis não fornecem um corte de tempo claro que determine a partir de qual período há maior risco de mortalidade ou outros resultados adversos. Entretanto, é provável que haja um risco incremental de morbidade à medida que o tempo para o início da antibioticoterapia aumente, em particular além de 3 horas (WEISS, et al, 2020). Além disso, as terapias de suporte adequadas também podem estar relacionadas com a evolução dos pacientes.

Outro aspecto importante da antibioticoterapia é a escolha do fármaco. Essa escolha deve ser, inicialmente, empírica, não devendo esperar a identificação do agente etiológico para início do tratamento. O antibiótico inicial de escolha deve cobrir os patógenos mais comuns. Logo, a cobertura é de amplo espectro e geralmente inclui uma cefalosporina de terceira geração e vancomicina para cobrir organismos multirresistentes (HILARIUS, SKIPPEN e KISSOON, 2020).

Uma vez que o(s) patógeno(s) e as sensibilidades estejam disponíveis, os antimicrobianos empíricos devem ser revistos e a cobertura terapêutica mais especializada. Caso nenhum patógeno seja identificado, deve-se estreitar ou interromper a terapia empírica de acordo com a apresentação clínica, local da infecção, fatores de risco do hospedeiro e adequação da melhora clínica e/ou aconselhamento especializado em microbiologia (WEISS, et al, 2020).

3. MÉTODO

Este trabalho é uma revisão sistemática, de natureza aplicada, qualitativa, explicativa e bibliográfica, visando elucidar o impacto do tempo de início dos antibióticos no desfecho de crianças com sepse. Esse método de pesquisa foi selecionado pois consiste em uma forma sistemática de se realizar uma síntese de evidências científicas, sendo caracterizada uma metodologia rigorosa e minuciosa. Visa compilar resultados de estudos primários, por meio de uma revisão imparcial e abrangente, avaliando e selecionando os que mais se adequam ao tema.

O estudo realizado, portanto, seguiu os passos de uma revisão sistemática já estabelecida na literatura, sendo dividida nos passos: Elaboração de uma pergunta de pesquisa, formulação de estratégia de pesquisa, busca na literatura, seleção de artigos, extração de dados, avaliação da qualidade metodológica, síntese de dados, avaliação da qualidade das evidências e, por fim, a redação da revisão sistemática.

Elaboração de uma pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa deve instigar a relação entre eventos, sendo esta formada por componentes descritos no acrônimo PICO. A pergunta guia do presente trabalho "qual o melhor intervalo de tempo para a administração da antibioticoterapia em crianças com quadros sépticos?" foi elaborada por meio do anagrama sendo descrito da seguinte forma.

Quadro 2 - Componentes descritos no acrônimo PICO

| Abreviação | Descrição | Componentes da pergunta |
|------------|--------------------------|---|
| P | População a ser estudada | Pacientes entre 28 dias a 21 anos de idade com o diagnóstico de sepse e/ou choque séptico |
| I | Intervenção | Tempo de início do tratamento antimicrobiano |
| C | Comparação | Comparar os intervalos de tempo de início da terapêutica |
| O | Desfecho | Analisar e relacionar os intervalos de tempo de administração de ATB com o prognóstico |

Formulação de estratégia de pesquisa e busca na literatura

Esta etapa foi padronizada e devidamente registrada conforme feita, possibilitando sua reprodução por outros pesquisadores. Inicialmente foi realizada a seleção dos termos científicos utilizados para a pesquisa nas bases de dados. A busca de artigos foi realizada a partir da seleção de termos localizados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings) e utilizados nas bases de dados Scielo, Pubmed (Medline) e Lilacs-bvsalud. Os termos utilizados foram "Sepse", "Pediatria", "Crianças", "Antimicrobianos" e seus respectivos sinônimos, associados aos operadores booleanos de acordo com a estratégia de busca de cada base de dados.

Seleção de artigos

Foram elegíveis para inclusão, os manuscritos com amostra de pacientes humanos com idade entre 28 dias a 21 anos com sepse grave ou choque séptico publicados entre os anos de 2018 e 2023.

Estudos envolvendo não humanos, pacientes com menos de 28 dias de vida ou maiores de 21 anos foram excluídos. A escolha de ampliar a idade máxima baseia-se na escassez de amostras com pacientes abaixo de 20 anos e na nova definição de adolescência que vai até os 19 anos (OMS, 2023). Artigos de revisão, editoriais, estudos de caso e cartas ao editor, e artigos que não se adequaram a pergunta da pesquisa também não foram incluídos. Dada a disponibilidade limitada antecipada de ensaios clínicos de alta qualidade avaliando nosso objetivo declarado, todos os tipos de estudo, exceto os mencionados anteriormente, foram elegíveis para inclusão.

A seleção de artigos foi realizada através da inicial análise dos títulos e resumos de forma cega, sem que houvesse conhecimento das decisões dos outros pesquisadores, e, em seguida, pela obtenção dos textos completos, analisando os critérios de elegibilidade descritos acima.

No caso da pesquisa apresentada, foi realizada uma reunião visando a seleção final dos artigos conflitantes. Resultou-se em um total de 7 artigos, que se incluem em todos os critérios apresentados, sendo então submetidos à etapa de extração de dados.

Extração de dados

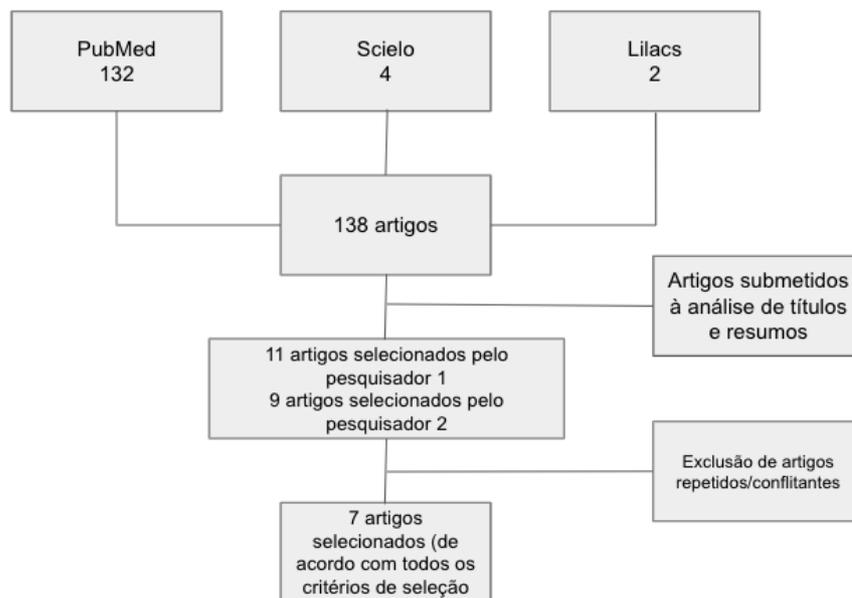
A etapa de extração de dados é caracterizada pela coleta de informações presentes nos estudos que serão utilizadas na elaboração da revisão. Dos 7 artigos selecionados, foram coletados e organizados em uma tabela os seguintes dados: Referência do estudo, título, data de publicação, objetivos do estudo, tipo de estudo, amostra e população (número, idade, sexo), tempo de intervenção, resultados e desfecho apresentado.

4. RESULTADOS

A partir da pesquisa inicial em bases de dados, 138 artigos foram encontrados. Após a

análise de duplicatas obteve-se o total de 136 artigos, que foram submetidos a análise por meio de título e resumo e, em seguida, pela leitura íntegra pelos pesquisadores. Resultou-se em um total de 7 artigos, que se incluem em todos os critérios apresentados e que foram submetidos à análise da qualidade dos estudos e risco de viés.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos



Características dos estudos

Dentre os 7 artigos selecionados para embasamento do estudo, os mais antigos são datados no ano de 2018: (6) e (7). E os mais recentes foram publicados no ano de 2022: (4). A maior parte dos estudos tratam de estudos observacionais retrospectivos internacionais (n=4).

Quadro 3 - Características dos estudos

| Título | Autores | Data | Objetivo | Tipo de estudo | Amostra | Resultado |
|--|--|------|---|----------------------|---------|---|
| Timing of Antibiotic Administration in | Creedon JK, Vargas S, Asaro LA, Wypij D, | 2020 | Avaliar se início do antibiótico a partir do momento em | Estudo retrospectivo | 135 | Crianças com critérios de sepse que progrediram para choque séptico e que |

| | | | | | | |
|--|---|------|--|------------------------------------|------|---|
| Pediatric Sepsis | Paul R, Melendez E. | | que os critérios para sepse são atendidos em crianças com choque séptico impacta a morbidade e a mortalidade. | | | receberam antibióticos dentro de 1 hora após atingirem os critérios de sepse apresentaram aumento de mortalidade, tempo de internação e disfunção orgânica. |
| Antibiotic Timing in Pediatric Septic Shock | Lane RD, Olson J, Reeder R, Miller B, Workman JK, Thorell EA, Larsen GY | 2020 | Descrever a associação do tempo alvo para administração de antibióticos com os resultados de crianças tratadas por suspeita de choque séptico em um pronto-socorro pediátrico. | Estudo retrospectivo observacional | 1377 | Não foram encontradas nenhuma associação com tempo de administração de antibióticos e quaisquer resultados clínicos. |
| Delayed Administration of Antibiotics Beyond the First Hour of Recognition Is Associated with Increased Mortality Rates in Children with Sepsis/Severe Sepsis and Septic Shock | Sankar J, Garg M, Ghimire JJ, Sankar MJ, Lodha R, Kabra SK | 2022 | Comparar o risco de mortalidade e outros desfechos clínicos em crianças com sepse, sepse grave ou choque séptico que receberam antibióticos na primeira hora após o reconhecimento (grupo de antibióticos precoces) com aquelas que receberam antibióticos após a primeira hora (grupo de antibióticos tardios). | Estudo de coorte prospectivo | 441 | O atraso na administração de antibióticos além de 1 hora após o reconhecimento foi associado a taxas de mortalidade mais altas em crianças com sepse, sepse grave e choque séptico. |
| Epidemiology and treatment of sepsis at a | Medeiros DNM, Troster EJ, | 2021 | Descrever as características clínicas e o tratamento de | Estudo retrospectivo | 399 | A sepse teve baixa prevalência. O diagnóstico e reconhecimento |

| | | | | | | |
|--|--|------|--|--|------|--|
| public pediatric emergency department | Mafra ACCN, Souza DC | | crianças com sepse, sepse grave e choque séptico atendidas em pronto-socorro pediátrico de hospital público. | observacional | | precoce são um desafio para o pediatra do pronto atendimento, primeiro local de internação. |
| Towards Understanding the Effective Use of Antibiotics for Sepsis | Schinkel M, Paranjape K, Kundert J, Nannan Panday RS, Alam N, Nanayakkara PWB | 2018 | Os subgrupos de pacientes com sepse apresentam benefícios de mortalidade em 28 dias com a administração precoce de antibióticos em ambiente pré-hospitalar? E quais características principais impulsionam esses benefícios? | Ensaio clínico randomizado | 2672 | Uma interação significativa entre idade e benefícios de antibióticos precoces, associando o tratamento precoce a uma diminuição significativa na mortalidade em 28 dias entre pacientes mais jovens com sepse. |
| Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis | Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, Lemeshow S, Levy MM, Parker MM, Terry KM, Watson RS, Weiss SL, Zimmerman J, Seymour CW | 2018 | Determinar a associação ajustada ao risco entre o preenchimento do pacote de sepse pediátrica de 1 hora e elementos individuais do pacote com mortalidade hospitalar. | Estudo de coorte | 1179 | No estado de Nova York, após uma ordem para tratamento de sepse, a conclusão de um pacote de sepse dentro de 1 hora, em comparação com a não conclusão do pacote de sepse de 1 hora dentro de 1 hora, foi associada a menor mortalidade hospitalar ajustada ao risco entre pacientes com sepse pediátrica e séptico. choque. |
| Time to appropriate antimicrobial therapy serves as an independent prognostic indicator in children with | Cheng J, Li Q, Zhang G, Xu H, Li Y, Tian X, Chen D, Luo Z | 2022 | Investigar a conexão entre o tempo até a terapia apropriada e o prognóstico em pacientes pediátricos com infecção | Estudo de coorte retrospectivo observacional | 132 | O tempo para início da antibioticoterapia se mostrou com melhores desfechos se administrados antes de 10,7 horas do início da infecção. |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|
| nosocomial Klebsiella pneumoniae bloodstream infection | | | nosocomial da corrente sanguínea por Klebsiella pneumoniae e encontrar o tempo ideal para administração empírica de antimicrobianos. | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|

5. DISCUSSÃO

O estudo de Sankar, et al (2022) destacou que, embora o grupo de administração precoce de antibióticos tenha mostrado uma taxa de mortalidade significativamente menor (20%), houve uma diferença pouco significativa na mortalidade entre as crianças que receberam antibióticos após 2 horas em comparação com aquelas que receberam dentro das primeiras 2 horas (16% versus 25%). Isso pode ser devido ao tamanho limitado da amostra nesse subgrupo. Além disso, o estudo enfatizou a importância da administração precoce de antibióticos como parte de um conjunto de medidas dentro da primeira hora de atendimento, juntamente com a ressuscitação de líquidos. Isso é especialmente crucial em crianças com sepse, onde a mortalidade não é apenas causada pela infecção em si, mas também pela resposta fisiológica à infecção e à síndrome de disfunção de múltiplos órgãos resultante (SANKAR, et al 2022).

Nesse sentido, outro estudo analisou a associação entre a conclusão do protocolo de sepse pediátrica em 1 hora e a mortalidade. Medeiros, et al (2021) sugere que seguir o protocolo como um todo é mais relevante do que apenas o tempo de administração de antibióticos isoladamente (MEDEIROS, et al, 2021).

No estudo de Lane, et al (2020), os resultados obtidos incluíram a mortalidade hospitalar em 30 dias, a taxa de admissão na UTIP e o tempo de internação hospitalar. As análises estatísticas revelaram que também não houve uma associação significativa entre a rapidez na administração de antibióticos e a mortalidade ou outros resultados. A maioria dos pacientes recebeu antibióticos em até 2 horas, o que pode ter limitado a capacidade de detectar relações significativas entre o tempo de administração de antibióticos e os

resultados. O estudo concluiu enfatizando a importância de continuar promovendo o reconhecimento precoce e o tratamento escalonado de crianças com suspeita de choque séptico. No entanto, também destacou a necessidade de mais pesquisas baseadas em evidências para determinar o momento ideal para a administração de antibióticos nesse contexto clínico, considerando as diretrizes nacionais e as discrepâncias na literatura existente sobre o assunto (LANE, et al 2020).

Nesse sentido, Evans, et al (2018) corroborou as diretrizes que recomendam a administração de antibióticos apropriados dentro da primeira hora de reconhecimento da sepse. O estudo sugere que a conclusão do pacote de sepse pediátrica dentro de 1 hora está associada a uma redução significativa na mortalidade hospitalar ajustada ao risco. Essa ideia é apoiada por estudos mais antigos, que destacam a importância de iniciar antibióticos em até 1 hora após a identificação de sepse grave em crianças, indicando uma redução na taxa de mortalidade quando essa janela de tempo é cumprida (WEISS, et al, 2014).

Ademais, em estudo envolvendo apenas infecções sistêmicas nosocomiais por *Klebsiella pneumoniae*, sem choque, em crianças, foi observado que a administração de terapia antimicrobiana em um período inferior a 10,7 horas está, independentemente, relacionada com melhor prognóstico (CHENG, 2022).

Porém, para Evans et al (2018) o início de antimicrobianos isolados em 1 hora não foi associado com redução significativa de óbitos (EVANS, et al, 2018). Assim, a diminuição da letalidade pode não estar relacionada apenas com a antibioticoterapia, mas sim com um conjunto de intervenções realizadas (EVANS, et al, 2018; WEISS, et al, 2020).

Já no ensaio clínico randomizado de Schinkel, et al (2018), há uma análise da relação entre a idade dos pacientes e os efeitos do tratamento antibiótico precoce na sepse. Conclui-se que os pacientes mais jovens, embora a faixa etária exata não seja especificada, tendem a colher benefícios significativos quando tratados com antibióticos na ambulância, em comparação com a espera até chegarem ao pronto-socorro. Essa descoberta sugere que a administração precoce de antibióticos na ambulância pode ser uma estratégia altamente eficaz para melhorar as taxas de sobrevivência. No entanto, o artigo ressalta a importância de conduzir estudos adicionais para validar esses resultados em diferentes grupos de pacientes e ambientes clínicos (SCHINKEL, et al, 2018).

Em contraponto aos demais resultados encontrados, a pesquisa de Creedon, et al (2020) traz conclusões singulares ao relatar que, em crianças com critérios de sepse que

eventualmente evoluem para choque séptico, a administração de antibióticos em até 1 hora após a identificação dos critérios de sepse pode aumentar a mortalidade, o tempo de internação e a disfunção orgânica.

Em resumo, o momento ideal para iniciar antibióticos em crianças com sepse continua a ser um tema debatido e estudado. Enquanto alguns estudos enfatizam a importância da rapidez, outros sugerem que a qualidade da terapia e a seleção adequada de antibióticos são igualmente cruciais. Portanto, a decisão clínica deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa do paciente, levando em consideração diversos fatores, incluindo a gravidade da condição e a escolha dos medicamentos adequados. Encontrar o equilíbrio entre rapidez e eficácia permanece um desafio para os médicos que tratam de crianças com sepse.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, os trabalhos apresentam uma perspectiva diversificada sobre o momento ideal para iniciar antibióticos em crianças com sepse. Enquanto alguns enfatizam a importância da administração rápida, outros levantam questões sobre a falta de evidências sólidas nesse sentido. No entanto, todos os textos convergem para a ideia de que a decisão clínica deve ser individualizada, considerando diversos fatores, como a gravidade da condição e a seleção adequada de antibióticos. Portanto, a abordagem ideal para tratar crianças com sepse parece envolver um equilíbrio entre rapidez e eficácia, destacando a complexidade desse desafio médico. A pesquisa contínua nessa área é crucial para fornecer orientações mais precisas e eficazes aos profissionais de saúde que lidam com essa condição crítica.

REFERÊNCIAS

1. AL-MATARY, Abdulrahman et al. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis. **Journal of Infection and Public Health**, v. 15, n. 6, p. 643-647, 2022.
2. BARRETO, Maynara Fernanda Carvalho et al. Sepse em um hospital universitário: estudo prospectivo para análise de custo da hospitalização de pacientes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, p. 0302-0308, 2016.
3. CHENG, Jie et al. Time to appropriate antimicrobial therapy serves an independent prognostic indicator in children with nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. **BMC pediatrics**, v. 22, n. 1, p. 568, 2022.
4. DE SOUZA, Daniela Carla et al. The epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 5, n. 12, p. 873-881, 2021.
5. EVANS, Idris VR et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. **Jama**, v. 320, n. 4, p. 358-367, 2018.
6. EVANS, Laura et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. **Intensive care medicine**, v. 47, n. 11, p. 1181-1247, 2021.
7. FLEISCHMANN-STRUZEK, Carolin et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 3, p. 223-230, 2018.
8. GOLDSTEIN, Brahm et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric critical care medicine**, v. 6, n. 1, p. 2-8, 2005.
9. HILARIUS, Kristel WE; SKIPPEN, Peter W.; KISSOON, Niranjan. Early recognition and emergency treatment of sepsis and septic shock in children. **Pediatric Emergency Care**, v. 36, n. 2, p. 101-106, 2020.
10. Instituto Latino Americano de Sepse. CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA A SEPSE PROTOCOLO CLÍNICO PEDIÁTRICO, Versão 3. 2019.
11. LINDELL, Robert B. et al. Risk of mortality in immunocompromised children with severe sepsis and septic shock. **Critical care medicine**, v. 48, n. 7, p. 1026, 2020.
12. LOBO, Suzana Margareth et al. Mortalidade por sepse no Brasil em um cenário real: projeto UTIs Brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, p. 1-4, 2019.
13. MACHADO, Flavia Ribeiro. SOUZA, Paulo Henrique. Sepse: um problema de saúde pública. **Instituto Latino Americano para Estudos da Sepse (ILAS)**. Conselho Federal de Medicina, 2015.

14. ROTHROCK, Steven G. et al. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Emergency Medicine**, v. 76, n. 4, p. 427-441, 2020.
15. SCHLAPBACH, Luregn J.; WEISS, Scott L.; WOLF, Joshua. Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis—primum non nocere. **JAMA pediatrics**, v. 173, n. 5, p. 409-410, 2019.
16. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Sepsis grave e Choque séptico pediátrico Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2017. Porto Alegre: SBP, 2019.
17. SOUZA, Daniela Carla de. Epidemiologia da sepse em crianças internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica da América Latina. 2016.
18. STERLING, Sarah A. et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*, v. 43, n. 9, p. 1907, 2015. mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. **Jama**, v. 320, n. 4, p. 358-367, 2018.
19. WEISS, Scott L. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. **Critical care medicine**, v. 42, n. 11, p. 2409, 2014.
20. WEISS, Scott L. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 1, p. 10-67, 2020.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescent Health**. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1.
22. CREEDON, J. K. et al. Timing of Antibiotic Administration in Pediatric Sepsis. **Pediatric Emergency Care**, v. Publish Ahead of Print, 26 nov. 2018.
23. LANE, R. D. et al. Antibiotic Timing in Pediatric Septic Shock. **Hospital Pediatrics**, v. 10, n. 4, p. 311–317, 2 mar. 2020.
24. ASNER, S. A. et al. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. **Journal of Infection**, v. 82, n. 5, p. 125–134, maio 2021.
25. SANKAR, J. et al. Delayed Administration of Antibiotics Beyond the First Hour of Recognition Is Associated with Increased Mortality Rates in Children with Sepsis/Severe Sepsis and Septic Shock. **The Journal of Pediatrics**, jan. 2021.
26. MEDEIROS, D. N. M. et al. Epidemiology and treatment of sepsis at a public pediatric emergency department. **einstein** (São Paulo), v. 20, 7 mar. 2022.
27. SCHINKEL, M. et al. Towards Understanding the Effective Use of Antibiotics for Sepsis. **Chest**, v. 160, n. 4, p. 1211–1221, out. 2021.
28. EVANS, I. V. R. et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. **JAMA**, v. 320, n. 4, p. 358, 24 jul. 2018.

29. CHENG, J. et al. Time to appropriate antimicrobial therapy serves an independent prognostic indicator in children with nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 1, 3 out. 2022.