v7.n9.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ADMINISTRAÇÃO PRECOCE DE ANTIBIÓTICOS E MORTALIDADE NA SEPSE: SÍNTESE NARRATIVA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

EARLY ANTIBIOTIC ADMINISTRATION AND MORTALITY IN SEPSIS: A NARRATIVE SYNTHESIS OF OBSERVATIONAL STUDIES

ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE ANTIBIÓTICOS Y MORTALIDAD EN LA SEPSIS: SÍNTESIS NARRATIVA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Arthur Fernandes Barbosa Parrela[1], Brenda Figueiredo Alvernaz[2]

e798992
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i9.8992

PUBLICADO: 09/2026

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação entre o tempo para administração da antibioticoterapia e a mortalidade em pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico, a partir da síntese das evidências disponíveis na literatura. Métodos: Revisão narrativa, de abordagem qualitativa, baseada na análise comparativa de três estudos observacionais publicados entre 2020 e 2025. Foram selecionados artigos originais que avaliaram a associação entre o tempo para administração de antibióticos e a mortalidade em pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico. Os textos completos foram examinados e seus dados metodológicos, clínicos e estatísticos foram extraídos para síntese descritiva. Resultados: Os estudos apresentaram importante heterogeneidade quanto às populações avaliadas, aos critérios diagnósticos, ao marco temporal utilizado para mensuração do tempo até a antibioticoterapia e aos desfechos de mortalidade, impossibilitando a realização de metanálise. A associação entre administração precoce de antibióticos e redução da mortalidade não foi uniforme entre as populações estudadas. Um estudo não identificou associação independente entre o tempo até a antibioticoterapia e a mortalidade após ajustes para fatores de confusão, enquanto outro demonstrou benefício apenas em pacientes com hipotensão refratária. O terceiro estudo observou redução da mortalidade em 28 dias entre pacientes tratados em até uma hora, sem diferença significativa na mortalidade em 90 dias após análise ajustada. Conclusão: As evidências disponíveis sugerem que o impacto da administração precoce de antibióticos sobre a mortalidade varia conforme a gravidade clínica, as características da população e os critérios metodológicos adotados pelos estudos. Embora o tratamento precoce possa beneficiar grupos específicos de pacientes, os resultados atuais não sustentam benefício homogêneo da antibioticoterapia na primeira hora para todas as apresentações de sepse. Novos estudos prospectivos e metodologicamente padronizados são necessários para definir quais pacientes apresentam maior benefício da administração precoce de antimicrobianos.

PALAVRAS-CHAVE: Sepse. Choque séptico. Antibióticos. Mortalidade.

ABSTRACT

Objective: To analyze the association between the timing of antibiotic administration and mortality in adult patients with sepsis, suspected sepsis, or septic shock through a synthesis of the available evidence. Methods: This qualitative narrative review was based on the comparative analysis of three observational studies published between 2020 and 2025. Original articles evaluating the association between time to antibiotic administration and mortality in adult patients with sepsis, suspected sepsis, or septic shock were selected.

[1] Médico residente em Medicina Intensiva na Fundação Filantrópica e Beneficente de Saúde Arnaldo Gavazza Filho.
[2] Médica especialista em Medicina Intensiva, vinculada à Fundação Filantrópica e Beneficente de Saúde Arnaldo Gavazza Filho.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Full texts were examined, and methodological, clinical, and statistical data were extracted for descriptive synthesis. Results: The included studies showed substantial heterogeneity regarding patient populations, diagnostic criteria, definitions of time to antibiotic administration, and mortality outcomes, precluding meta-analysis. The association between early antibiotic administration and mortality reduction was not consistent across the included populations. One study found no independent association between time to antibiotics and mortality after adjustment for confounding factors, whereas another demonstrated benefit only among patients with refractory hypotension. The third study observed reduced 28-day mortality among patients treated within one hour, although no significant difference in adjusted 90-day mortality was identified. Conclusion: Current evidence suggests that the effect of early antibiotic administration on mortality varies according to disease severity, patient characteristics, and methodological aspects of individual studies. Although early treatment may benefit specific patient groups, the available evidence does not support a uniform mortality benefit of antibiotic administration within the first hour for all patients with sepsis. Additional prospective studies using standardized methodologies are needed to better define the patients who derive the greatest benefit from early antimicrobial therapy.

KEYWORDS: *Sepsis. Septic Shock. Antibiotics. Mortality.*

RESUMEN

Objetivo: Analizar la asociación entre el tiempo hasta la administración de antibióticos y la mortalidad en pacientes adultos con sepsis, sospecha de sepsis o choque séptico mediante la síntesis de la evidencia disponible. Métodos: Revisión narrativa, de enfoque cualitativo, basada en el análisis comparativo de tres estudios observacionales publicados entre 2020 y 2025. Se seleccionaron artículos originales que evaluaron la asociación entre el tiempo hasta la administración de antibióticos y la mortalidad en pacientes adultos con sepsis, sospecha de sepsis o choque séptico. Se examinaron los textos completos y se extrajeron los datos metodológicos, clínicos y estadísticos para realizar una síntesis descriptiva. Resultados: Los estudios incluidos presentaron importante heterogeneidad en cuanto a las poblaciones analizadas, criterios diagnósticos, punto de inicio utilizado para medir el tiempo hasta la antibioticoterapia y desenlaces de mortalidad, lo que impidió la realización de un metaanálisis. La asociación entre la administración precoz de antibióticos y la reducción de la mortalidad no fue uniforme entre las poblaciones estudiadas. Un estudio no identificó asociación independiente tras los ajustes estadísticos, otro observó beneficio únicamente en pacientes con hipotensión refractaria y un tercer estudio encontró menor mortalidad a los 28 días entre los pacientes tratados dentro de la primera hora, sin diferencia significativa en la mortalidad a los 90 días tras el ajuste. Conclusión: La evidencia disponible sugiere que el efecto de la administración precoz de antibióticos sobre la mortalidad depende de la gravedad clínica, de las características de la población y de los aspectos metodológicos de los estudios. Aunque el tratamiento precoz puede beneficiar a determinados grupos de pacientes, los resultados actuales no respaldan un beneficio uniforme de la antibioticoterapia dentro de la primera hora para todas las presentaciones de sepsis. Se requieren nuevos estudios prospectivos con metodología estandarizada para definir con mayor precisión qué pacientes obtienen mayor beneficio del tratamiento precoz.

PALABRAS CLAVE*: Sepsis. Choque séptico. Antibióticos. Mortalidad.*

1. INTRODUÇÃO

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (SINGER *et al.*, 2016; MEYER; PRESCOTT, 2024). Globalmente, estima-se que tenham ocorrido aproximadamente 48,9 milhões de casos de sepse e 11 milhões de mortes relacionadas à condição em 2017, correspondendo a cerca de 20% de todos os óbitos registrados mundialmente naquele ano (RUDD *et al.*, 2020). Apesar da redução das taxas de incidência e mortalidade padronizadas por idade nas últimas décadas, a sepse permanece associada a elevada carga de morbimortalidade e a importantes desigualdades entre países e sistemas de saúde.

Um dos pilares do tratamento da sepse é a administração tempestiva de antimicrobianos, especialmente nos pacientes que apresentam choque séptico ou elevada probabilidade de infecção. Entretanto, a associação entre o tempo para o início da antibioticoterapia e a mortalidade não deve ser interpretada de forma isolada, pois pode ser influenciada pela gravidade clínica, pelo momento adotado como “tempo zero”, pela adequação do tratamento empírico inicial e pelas características da população avaliada. Além disso, por se tratar de condição clínica heterogênea e frequentemente de difícil reconhecimento inicial, a aplicação indiscriminada de metas temporais pode resultar na exposição desnecessária de pacientes sem infecção bacteriana aos antimicrobianos.

As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign de 2026 reforçam uma abordagem temporal estratificada de acordo com a probabilidade de sepse e a presença de instabilidade hemodinâmica (PRESCOTT *et al.*, 2026). Para pacientes com choque séptico ou sepse provável, recomenda-se o início imediato da terapia antimicrobiana, preferencialmente dentro da primeira hora após o reconhecimento. Nos casos de possível sepse sem choque, recomenda-se investigação clínica rápida, com decisão quanto à administração de antimicrobianos em até três horas, permitindo maior precisão diagnóstica sem atraso clinicamente relevante do tratamento.

A obtenção de culturas antes do início da antibioticoterapia pode auxiliar na identificação do agente etiológico e na adequação posterior do esquema terapêutico, desde que esse procedimento não provoque atraso significativo no tratamento dos pacientes com maior gravidade. A escolha do antimicrobiano empírico inicial também deve considerar o provável foco infeccioso, os fatores individuais de risco, o perfil microbiológico local e a possibilidade de microrganismos resistentes. Após a disponibilização dos resultados clínicos e microbiológicos, a terapia deve ser reavaliada quanto à necessidade de manutenção, descalonamento, substituição ou suspensão, em consonância com os princípios de *antibiotic stewardship.*

A interpretação dos estudos sobre antibioticoterapia precoce também é dificultada pelas diferentes definições do momento inicial da contagem do tempo. Alguns estudos utilizam a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

chegada ao serviço de emergência, enquanto outros consideram o reconhecimento clínico da sepse, o início da hipotensão, o preenchimento de critérios institucionais ou o momento da prescrição. Essas diferenças podem modificar substancialmente as estimativas da associação entre o tempo para administração dos antibióticos e a mortalidade.

Diante da relevância clínica do início oportuno da antibioticoterapia e da persistência de resultados divergentes na literatura, justifica-se a análise comparativa dos estudos disponíveis. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar, por meio de uma síntese narrativa de estudos observacionais, a associação entre o tempo para administração de antibióticos e a mortalidade em pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico.

2. METODOLOGIA

2.1. Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com abordagem qualitativa e caráter descritivo-comparativo, elaborada para analisar a associação entre o tempo para administração de antibióticos e a mortalidade em pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico.

A síntese foi construída a partir da análise de três estudos observacionais selecionados por sua pertinência à pergunta norteadora e pela disponibilidade dos textos completos. Os estudos foram comparados quanto ao delineamento, às características das populações, aos critérios diagnósticos, aos marcos temporais utilizados para mensurar o tempo até a antibioticoterapia, aos desfechos de mortalidade e às análises ajustadas.

Não foi realizada combinação estatística dos resultados devido ao número reduzido de estudos e à heterogeneidade entre as populações, definições clínicas, exposições, marcos temporais e desfechos avaliados.

2.2. Pergunta norteadora

A pergunta da revisão foi estruturada conforme a estratégia PICO:

Elemento	Descrição
P — População	Pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico
I — Intervenção/exposição	Administração precoce de antibióticos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

C — Comparação	Administração após uma hora ou em intervalos mais prolongados
O — Desfecho	Mortalidade hospitalar ou mortalidade em períodos definidos pelos estudos

Embora os estudos incluídos apresentem delineamento observacional, manteve-se a estratégia PICO para estruturar a pergunta norteadora. Nesse contexto, o componente “I” foi interpretado como intervenção/exposição, uma vez que a administração precoce de antibióticos não foi atribuída experimentalmente pelos pesquisadores.

A pergunta norteadora foi definida da seguinte forma: a administração precoce de antibióticos está associada à redução da mortalidade em pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico?

2.3. Identificação/seleção dos estudos

O *corpus* da revisão foi constituído por três estudos observacionais previamente identificados como pertinentes à pergunta norteadora e disponíveis para leitura integral: Seok *et al.* (2020), Sivayoham *et al.* (2020) e Isaranuwatchai *et al.* (2025).

Os textos completos foram localizados no PubMed, nas páginas eletrônicas dos periódicos e por meio dos respectivos endereços DOI. Após a leitura integral, verificou-se que os três estudos avaliaram pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico e investigaram a associação entre o tempo para administração de antibióticos e desfechos de mortalidade.

A seleção apresentou caráter dirigido, fundamentado na pertinência dos estudos à pergunta norteadora e na disponibilidade dos textos completos. Não foram realizadas busca sistemática abrangente, triagem independente ou seleção destinada a esgotar toda a literatura publicada sobre o tema. Consequentemente, os estudos incluídos não devem ser interpretados como amostra representativa da totalidade das evidências disponíveis entre 2020 e 2025.

2.4. Critérios para composição do *corpus*

Foram considerados para composição do *corpus* analítico os estudos que apresentassem as seguintes características:

a) artigo científico original;

b) publicação entre 2020 e 2025;

c) inclusão de população adulta com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico;

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

d) análise do tempo entre a chegada ao serviço, o reconhecimento da condição clínica ou outro marco temporal definido pelo estudo e o início da antibioticoterapia;
e) avaliação da mortalidade como desfecho;
f) disponibilidade do texto completo para leitura e extração dos dados; e
g) publicação em periódico científico revisado por pares.
Não foram incluídos artigos sem acesso ao texto completo, revisões sistemáticas ou narrativas, metanálises, editoriais, cartas ao editor, relatos ou séries de casos, estudos experimentais, publicações duplicadas e pesquisas que não avaliassem a mortalidade ou o tempo até a administração dos antibióticos.

A indisponibilidade do texto integral foi considerada motivo de não inclusão porque a consulta exclusiva ao resumo não permitiria verificar adequadamente os métodos, as medidas de associação, as análises ajustadas, os resultados de subgrupos e as limitações reconhecidas pelos autores.

2.5. Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada diretamente dos textos completos dos três estudos. Foram coletadas informações referentes à autoria, ao ano de publicação, ao país, ao delineamento, ao cenário de realização, ao tamanho da amostra, às características da população, aos critérios diagnósticos, ao marco inicial utilizado para calcular o tempo até a antibioticoterapia, aos intervalos considerados como tratamento precoce, aos desfechos de mortalidade, às medidas de associação, às análises ajustadas, aos resultados de subgrupos e às limitações reconhecidas pelos autores.

A extração foi realizada pelos autores da presente revisão, sem conferência independente por um segundo revisor. Após a coleta, os dados foram revisados diretamente nas publicações originais e organizados em uma matriz comparativa para apresentação na Tabela 1.

2.6. Síntese e análise dos resultados

Os resultados foram analisados de forma descritiva e comparativa, considerando as características das populações, os critérios diagnósticos, os marcos temporais adotados, os intervalos utilizados para definir antibioticoterapia precoce, os desfechos de mortalidade, os métodos de ajuste para gravidade e os possíveis fatores modificadores da associação.

Seok *et al.* (2020) avaliaram a mortalidade em 7, 14 e 28 dias; Sivayoham *et al.* (2020) analisaram a mortalidade hospitalar; e Isaranuwatchai *et al.* (2025) avaliaram a mortalidade em

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

28 e 90 dias. Além disso, os estudos adotaram diferentes definições clínicas e pontos de partida para o cálculo do tempo até a administração dos antibióticos.

Em razão do número reduzido de estudos e da heterogeneidade entre as populações, definições clínicas, exposições, marcos temporais e desfechos, optou-se pela síntese narrativa, sem realização de metanálise.

2.7. Análise crítica dos estudos

A análise crítica considerou o delineamento, o cenário de realização, as características das populações, a definição da exposição, o momento adotado como "tempo zero", a mensuração dos desfechos, a adequação do tratamento antimicrobiano empírico, a realização de análises ajustadas, a possibilidade de confundimento residual, o viés de indicação e a validade externa dos resultados.

Também foram examinadas as limitações reconhecidas nos estudos originais, incluindo natureza observacional, realização em centro único, diferenças na avaliação da gravidade, variações na definição do momento inicial da antibioticoterapia e predominância de populações específicas.

Não foi aplicado instrumento padronizado para avaliação do risco de viés. Essa limitação reduz a força da avaliação crítica e foi considerada na interpretação dos resultados. Por esse motivo, os achados foram apresentados como síntese contextual dos três estudos selecionados, sem pretensão de representar integralmente as evidências disponíveis sobre o tema.

3. RESULTADOS

O *corpus* desta revisão foi constituído por três estudos observacionais: Seok *et al.* (2020), Sivayoham *et al.* (2020) e Isaranuwatchai *et al.* (2025). Em conjunto, os estudos incluíram 4.054 pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico.

Os estudos apresentaram heterogeneidade substancial quanto ao delineamento, às características das populações, aos critérios diagnósticos, ao momento definido como início da mensuração do tempo até a antibioticoterapia e aos desfechos de mortalidade. Em razão dessas diferenças, os resultados foram apresentados de forma descritiva e comparativa. As principais características metodológicas dos estudos estão sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na síntese qualitativa

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Autor (ano)	País	Delineamento	População	Amostra	Critério de sepse	Antibioticoterapia precoce	Desfechos	Principais achados
Seok *et al.* (2020)	Coreia do Sul	Coorte prospectiva	Adultos com sepse em departamento de emergência	482	Sepsis-3	Tempo entre chegada e primeiro antibiótico	Mortalidade em 7, 14 e 28 dias	Sem associação independente entre tempo até antibiótico e mortalidade após ajuste; SOFA e lactato foram os principais preditores.
Sivayoham *et al.* (2020)	Reino Unido	Coorte retrospectiva	Adultos com suspeita de sepse	2.066	SIRS/Red Flag Sepsis	Até 55 minutos	Mortalidade hospitalar	Benefício observado apenas em pacientes com hipotensão refratária.
Isaranuwatchai *et al.* (2025)	Tailândia	Coorte retrospectiva	Adultos com sepse	1.506	Protocolo institucional	≤1 hora vs >1 hora	Mortalidade em 28 e 90 dias	Redução da mortalidade em 28 dias após ajuste; sem diferença em 90 dias.

Fonte: Elaborada pelos autores (2026).

3.1. Características gerais dos estudos

Os estudos foram publicados entre 2020 e 2025 e apresentaram delineamentos observacionais. Seok *et al.* (2020) realizaram uma coorte prospectiva em um hospital universitário da Coreia do Sul. Sivayoham *et al.* (2020) realizaram análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente em um departamento de emergência do Reino Unido. Isaranuwatchai *et al.* (2025), por sua vez, conduziram uma coorte retrospectiva em um hospital terciário da Tailândia.

As populações avaliadas apresentaram diferenças clínicas relevantes. Seok *et al.* (2020) incluíram pacientes diagnosticados com sepse segundo os critérios Sepsis-3. Sivayoham *et al.* (2020) analisaram pacientes admitidos com suspeita de sepse que apresentavam pelo menos dois critérios de resposta inflamatória sistêmica ou um critério de alerta para sepse. Isaranuwatchai *et al.* (2025) estudaram pacientes identificados por um protocolo institucional de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

suspeita de sepse ou neutropenia febril, em uma instituição com elevada proporção de pacientes oncológicos.

Essas diferenças devem ser consideradas na comparação dos resultados, pois os estudos não avaliaram populações equivalentes. Enquanto Seok *et al.* (2020) incluíram pacientes que preenchiam critérios de sepse, Sivayoham *et al.* (2020) e Isaranuwatchai *et al.* (2025) adotaram critérios mais amplos, baseados na suspeita clínica ou em protocolos institucionais.

3.2. Tempo até a administração dos antibióticos

No estudo de Seok *et al.* (2020), o tempo mediano entre a chegada ao departamento de emergência e a administração dos antibióticos foi de 115 minutos (IIQ: 76–207). Dos 482 pacientes incluídos, 74 (15,4%) receberam o antimicrobiano na primeira hora, 340 (70,5%) foram tratados em até três horas e 450 (93,4%) receberam antibióticos nas primeiras seis horas. A antibioticoterapia empírica inicial foi considerada apropriada em 375 pacientes (77,8%).

Sivayoham *et al.* (2020) observaram tempo mediano até a administração dos antibióticos de 48 minutos (IIQ: 30–82). Entre os 2.066 participantes, 1.328 (64,3%) receberam antibióticos em até 60 minutos e 98,1% foram tratados nas primeiras quatro horas. O maior intervalo registrado foi de 446 minutos. Os pacientes que não sobreviveram receberam antibióticos em mediana de 44 minutos, enquanto os sobreviventes foram tratados em mediana de 49 minutos (p = 0,011). Entretanto, os não sobreviventes apresentavam maior gravidade clínica, avaliada pelo escore Risk-stratification of Emergency Department Suspected Sepsis – REDS.

No estudo de Isaranuwatchai *et al.* (2025), o tempo mediano até a antibioticoterapia foi de 50 minutos (IIQ: 35–67). Dos 1.506 participantes, 1.085 (72,05%) receberam antibióticos em até uma hora, com mediana de 40 minutos (IIQ: 30–50). Os 421 pacientes restantes (27,95%) receberam o tratamento após uma hora, com mediana de 95 minutos (IIQ: 75–136).

Os estudos utilizaram diferentes definições de “tempo zero”. Seok *et al.* (2020) e Sivayoham *et al.* (2020) consideraram a chegada ou o registro no departamento de emergência, enquanto Isaranuwatchai *et al.* (2025) utilizaram o momento da identificação da suspeita de infecção pelo protocolo institucional. Essa heterogeneidade dificulta a comparação direta dos intervalos e pode influenciar as estimativas da associação entre o tempo até a antibioticoterapia e a mortalidade.

3.3. Associação entre tempo até o antibiótico e mortalidade

Seok *et al.* (2020) não identificaram associação independente entre o tempo até a administração dos antibióticos e a mortalidade em 7, 14 ou 28 dias. Na análise ajustada, não

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

houve associação com a mortalidade em 7 dias (HR ajustada = 1,000; IC95%: 0,997–1,003; *p* = 0,967), 14 dias (HR ajustada = 1,000; IC95%: 0,998–1,002; *p* = 0,935) ou 28 dias (HR ajustada = 1,000; IC95%: 0,998–1,002; *p* = 0,795).

A administração dos antibióticos na primeira hora ou em até três horas também não apresentou associação significativa com esses desfechos. A análise de sensibilidade realizada após a exclusão dos pacientes que morreram nas primeiras 12 horas não modificou os resultados. Da mesma forma, não foi demonstrada associação significativa nos subgrupos com choque séptico, bacteremia ou infecção classificada como de maior gravidade (SEOK *et al.*, 2020).

No estudo de Sivayoham *et al.* (2020), a mortalidade hospitalar global foi de 13,2%, correspondendo a 272 óbitos. Entre os 1.328 pacientes tratados na primeira hora, ocorreram 183 óbitos (13,8%). Entre os 738 pacientes tratados após 60 minutos, foram registrados 89 óbitos (12,1%). A diferença não foi estatisticamente significativa (*p* = 0,28). Após ajuste pelo escore REDS, o tempo até a administração dos antibióticos não foi preditor independente de mortalidade na população total (*p* = 0,89).

Entre os 117 pacientes que desenvolveram hipotensão refratária, entretanto, o tempo até a administração dos antibióticos foi identificado como preditor independente de mortalidade após ajuste para a gravidade clínica, tanto na regressão logística multivariada (*p* = 0,030) quanto no modelo de riscos proporcionais de Cox (*p* = 0,022). Nesse subgrupo, a administração após 55 minutos esteve associada a maior chance de morte (OR = 2,75; IC95%: 1,22–6,14), com número necessário para tratar estimado em quatro pacientes (SIVAYOHAM *et al.*, 2020).

Esse benefício não foi observado nos 328 pacientes com escore REDS entre 5 e 12, embora esse grupo apresentasse mortalidade semelhante à dos pacientes com hipotensão refratária. Nessa população, o tempo até a administração dos antibióticos não se associou à mortalidade após o ajuste (*p* = 0,93), indicando que o achado esteve relacionado especificamente à presença de hipotensão refratária, e não apenas ao maior risco global de morte (SIVAYOHAM *et al.*, 2020).

Isaranuwatchai *et al.* (2025) observaram menor mortalidade em 28 dias entre os pacientes tratados em até uma hora, em comparação com aqueles que receberam antibióticos após esse período (*p* = 0,009). A mortalidade em 90 dias também foi inferior na análise não ajustada (*p* = 0,042). Após ajuste para fatores relacionados à infecção grave ou à necessidade de suporte orgânico, a diferença permaneceu significativa para a mortalidade em 28 dias (*p* = 0,049), mas não para a mortalidade em 90 dias (*p* = 0,151).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de internação hospitalar. A mediana foi de oito dias entre os pacientes tratados em até uma hora e de sete dias entre os tratados após uma hora (p = 0,116) (ISARANUWATCHAI *et al.*, 2025).

Em conjunto, os resultados demonstram que a associação entre o tempo até a administração dos antibióticos e a mortalidade não foi uniforme. O possível benefício do tratamento mais precoce variou conforme a gravidade clínica, as características das populações, a definição do “tempo zero” e os métodos empregados para controlar os fatores de confusão.

3.4. Fatores modificadores da associação

Os resultados indicaram que a gravidade clínica e as características das populações podem modificar a associação entre o tempo até a administração dos antibióticos e a mortalidade.

No estudo de Sivayoham *et al.* (2020), o benefício da administração mais precoce foi restrito aos pacientes que desenvolveram hipotensão refratária. Nesse subgrupo, a administração após 55 minutos esteve associada a maior chance de morte (OR = 2,75; IC95%: 1,22–6,14). A associação não foi observada na população total nem entre os pacientes com escore REDS de 5 a 12, apesar de esse último grupo apresentar mortalidade semelhante à encontrada entre os pacientes com hipotensão refratária. Esses resultados sugerem que a instabilidade hemodinâmica, e não apenas o risco global de morte, pode ter maior relevância na identificação dos pacientes para os quais o tempo até a antibioticoterapia é crítico.

No estudo de Isaranuwatchai *et al.* (2025), as análises de subgrupos demonstraram menor mortalidade em 28 dias entre os pacientes com diagnóstico de infecção registrado pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, com taxas de 15,35% entre os tratados em até uma hora e de 21,51% entre os tratados posteriormente (p = 0,029). Também foi observada menor mortalidade entre os pacientes com câncer, com taxas de 17,29% e 24,11%, respectivamente (p = 0,016), e entre aqueles com tumores sólidos, com taxas de 20,86% e 28,18% (p = 0,036). Nenhum dos subgrupos apresentou diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 90 dias.

Seok *et al.* (2020) não identificaram modificação significativa da associação nos subgrupos com choque séptico, bacteremia ou infecção de maior gravidade. Nesse estudo, o prognóstico esteve mais relacionado aos marcadores de disfunção orgânica, aos níveis de lactato e às comorbidades do que ao intervalo isolado para administração dos antimicrobianos.

Os resultados das análises de subgrupos devem ser interpretados com cautela, considerando o número reduzido de participantes em algumas categorias, a possibilidade de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

análises exploratórias e a ausência de confirmação dos achados em outras populações. Dessa forma, os dados sugerem heterogeneidade do efeito, mas não permitem estabelecer definitivamente quais subgrupos apresentam benefício causal da administração mais precoce.

3.5. Outros fatores associados à mortalidade

No estudo de Seok *et al.* (2020), o escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) e o nível inicial de lactato estiveram associados à mortalidade em sete dias. A mortalidade em 14 dias apresentou associação com o índice de comorbidades de Charlson e com o lactato medido após duas horas, enquanto o escore SOFA permaneceu associado à mortalidade em 28 dias.

A adequação do antibiótico empírico inicial não apresentou associação estatisticamente significativa com a mortalidade em 7, 14 ou 28 dias. O resultado foi semelhante nas análises dos pacientes com choque séptico, bacteremia ou infecção classificada como de maior gravidade (SEOK *et al.*, 2020).

Sivayoham *et al.* (2020) também analisaram fatores hemodinâmicos. Após a administração de 2.000 mL de fluidos intravenosos, pressão arterial média ≤ 66 mmHg esteve associada independentemente à mortalidade (OR = 3,42; IC95%: 2,10–5,57). Na avaliação inicial, pressão arterial sistólica < 100 mmHg apresentou sensibilidade de 63,3% e especificidade de 88,4% para identificar os pacientes que posteriormente desenvolveram hipotensão refratária.

Esses resultados demonstram que a mortalidade na sepse é multifatorial. Em algumas populações, marcadores de disfunção orgânica, hipoperfusão, comorbidades e instabilidade hemodinâmica apresentaram maior capacidade prognóstica do que o tempo isolado até a administração dos antibióticos.

3.6. Motivos para atraso na antibioticoterapia

Isaranuwatchai *et al.* (2025) descreveram os principais motivos para a administração dos antibióticos após uma hora. A decisão médica de aguardar investigações adicionais correspondeu a 43,64% dos atrasos. Em 16,36% dos casos, os parâmetros iniciais não preenchiam os critérios do protocolo institucional, mas ocorreu piora clínica posterior. A superlotação do departamento de emergência foi responsável por 14,55% dos atrasos.

Os motivos identificados envolveram tanto a incerteza diagnóstica quanto aspectos relacionados à organização dos serviços de saúde. A decisão de aguardar exames adicionais pode representar uma tentativa de aumentar a precisão diagnóstica e evitar antibioticoterapia desnecessária, mas também pode retardar o tratamento de pacientes com infecção grave. Por

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

outro lado, a superlotação, as limitações no fluxo assistencial e o reconhecimento tardio da deterioração clínica constituem fatores potencialmente modificáveis por intervenções institucionais.

Protocolos de rastreamento, reavaliação clínica seriada e organização do fluxo de atendimento podem contribuir para reduzir atrasos evitáveis. Entretanto, essas estratégias devem ser associadas à avaliação individualizada, evitando que o cumprimento de uma meta temporal substitua a análise da probabilidade de infecção, da gravidade clínica e da necessidade efetiva de antimicrobianos.

4. DISCUSSÃO

A presente revisão narrativa demonstrou que a associação entre o tempo para administração dos antibióticos e a mortalidade não foi uniforme nas populações avaliadas. Seok *et al.* (2020) não identificaram associação independente após o ajuste para a gravidade clínica. Sivayoham *et al.* (2020) observaram benefício restrito aos pacientes que desenvolveram hipotensão refratária. Isaranuwatchai *et al.* (2025), por sua vez, identificaram menor mortalidade ajustada em 28 dias entre os pacientes tratados em até uma hora, mas essa diferença não permaneceu estatisticamente significativa aos 90 dias.

A divergência entre os resultados pode ser parcialmente explicada pelas diferenças entre as populações. Seok *et al.* (2020) incluíram pacientes que atendiam aos critérios Sepsis-3, enquanto Sivayoham *et al.* (2020) avaliaram uma população mais ampla, constituída por adultos admitidos com suspeita de sepse. No estudo de Isaranuwatchai *et al.* (2025), a maioria dos participantes apresentava comorbidades e uma proporção elevada possuía diagnóstico de câncer. Essas diferenças limitam a comparação direta e reforçam que o possível benefício da administração precoce não deve ser generalizado para todas as apresentações clínicas.

Os achados são compatíveis com uma abordagem estratificada segundo a gravidade e a probabilidade de infecção. Nos pacientes com choque séptico, instabilidade hemodinâmica ou elevada probabilidade de sepse, o início imediato dos antimicrobianos permanece prioritário. Em pacientes sem choque e com maior incerteza diagnóstica, uma avaliação clínica rápida pode permitir investigação adicional sem produzir atraso clinicamente relevante. Essa distinção está de acordo com a Surviving Sepsis Campaign de 2026, que recomenda administração imediata, preferencialmente em até uma hora, nos casos de choque séptico ou sepse provável, mas admite investigação rápida, em até três horas, nos pacientes com possível sepse sem choque (PRESCOTT *et al.*, 2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A definição do “tempo zero” constitui uma das principais fontes de heterogeneidade nos estudos sobre o tema. O início da contagem pode corresponder à chegada ao serviço, à triagem, ao reconhecimento clínico da sepse, ao preenchimento de critérios institucionais, à prescrição ou ao início da administração dos antibióticos. Seok *et al.* (2020) e Sivayoham *et al.* (2020) utilizaram a chegada ou o registro no departamento de emergência, enquanto Isaranuwatchai *et al.* (2025) consideraram o momento em que a suspeita de infecção foi identificada pelo protocolo institucional. Consequentemente, intervalos numericamente semelhantes podem representar etapas clínicas distintas e não devem ser comparados como medidas equivalentes.

O confundimento por indicação também deve ser considerado na interpretação dos resultados. Pacientes mais graves podem receber antibióticos mais rapidamente e, simultaneamente, apresentar maior risco basal de morte. Essa relação pode produzir uma associação aparente entre tratamento precoce e maior mortalidade nas análises não ajustadas. No estudo de Sivayoham *et al.* (2020), por exemplo, os pacientes que não sobreviveram receberam antibióticos em menor tempo do que os sobreviventes, mas também apresentavam maior gravidade clínica. Após o ajuste pelo escore REDS, o tempo até a antibioticoterapia deixou de ser preditor independente de mortalidade na população total.

Por outro lado, estudos que comparam pacientes tratados precocemente com aqueles que receberam antibióticos após determinado intervalo podem estar sujeitos a vieses relacionados ao tempo. Para integrar o grupo de tratamento tardio, o paciente precisa permanecer vivo e em acompanhamento até receber o antimicrobiano. Quando o delineamento e a análise não consideram adequadamente essa condição, pode ocorrer viés de tempo imortal, com possível distorção da associação entre exposição e desfecho. A análise de sensibilidade realizada por Seok *et al.* (2020), após a exclusão dos pacientes que morreram nas primeiras 12 horas, procurou reduzir a influência das mortes muito precoces, embora não elimine todas as limitações inerentes ao delineamento observacional.

Além do tempo, a efetividade do tratamento depende da adequação do antimicrobiano empírico inicial. Um antibiótico administrado rapidamente, mas sem atividade contra o agente causador da infecção, pode não produzir o benefício esperado. A escolha inicial deve considerar o provável foco infeccioso, as comorbidades, exposições anteriores a antimicrobianos, fatores de risco para microrganismos resistentes e o perfil microbiológico local. No estudo de Seok *et al.* (2020), a adequação do tratamento empírico não apresentou associação estatisticamente significativa com a mortalidade; entretanto, esse resultado isolado não permite concluir que a adequação microbiológica seja irrelevante para outras populações.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A obtenção de culturas antes da antibioticoterapia pode favorecer a identificação do agente etiológico e orientar o ajuste posterior do tratamento, desde que não cause atraso significativo nos pacientes com maior gravidade. No estudo de Isaranuwatchai *et al.* (2025), o protocolo institucional previa a coleta de dois pares de hemoculturas antes da administração dos antibióticos. Entretanto, o estudo não descreveu detalhadamente os resultados microbiológicos, os padrões de resistência nem a adequação dos esquemas empíricos, o que restringe a interpretação do efeito isolado do tempo.

A administração indiscriminada de antibióticos também pode expor pacientes sem infecção bacteriana a eventos adversos, seleção de microrganismos resistentes, infecção por Clostridioides difficile e interações medicamentosas. Assim, a busca por maior rapidez deve ser articulada aos princípios de antibiotic stewardship, incluindo reavaliação diagnóstica, revisão dos resultados microbiológicos, ajuste do espectro, descalonamento e suspensão do tratamento quando a infecção bacteriana não for confirmada. O objetivo assistencial não deve ser apenas administrar antimicrobianos rapidamente, mas garantir que o paciente correto receba um esquema apropriado no momento clinicamente indicado.

Os fatores organizacionais também influenciam o tempo até a antibioticoterapia. Isaranuwatchai *et al.* (2025) identificaram a decisão de aguardar investigações adicionais, a ausência inicial de critérios do protocolo e a superlotação do departamento de emergência entre as causas mais frequentes de atraso. A superlotação pode comprometer a triagem, a reavaliação clínica, a coleta de culturas, a prescrição e a administração dos medicamentos. Protocolos institucionais, sistemas de alerta, definição clara das responsabilidades da equipe e reavaliação seriada podem reduzir atrasos evitáveis, desde que não substituam o julgamento clínico.

Em conjunto, os três estudos sugerem que a associação entre administração precoce de antibióticos e mortalidade depende da gravidade clínica, da população analisada, da definição do “tempo zero”, da adequação dos ajustes estatísticos e de fatores organizacionais. Os resultados não sustentam a aplicação indiscriminada de uma regra temporal única para todos os pacientes com suspeita de sepse. Também não justificam o atraso do tratamento nos pacientes com choque séptico, instabilidade hemodinâmica ou elevada probabilidade de infecção.

4.1. Limitações da revisão

Esta revisão apresenta limitações relacionadas à seleção dirigida dos estudos e à ausência de busca sistemática abrangente em múltiplas bases de dados. A estratégia adotada não permite assegurar que todos os estudos potencialmente elegíveis tenham sido identificados.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Dessa forma, os três artigos incluídos não constituem necessariamente uma amostra representativa da totalidade das evidências observacionais publicadas sobre o tema.

O número reduzido de estudos, a natureza observacional dos delineamentos e a heterogeneidade das populações, exposições, definições do “tempo zero” e desfechos restringem a comparação e a generalização dos resultados. A concentração das pesquisas em instituições e contextos assistenciais específicos também limita a validade externa dos achados.

Não foi aplicado instrumento padronizado para avaliação do risco de viés. Além disso, a seleção, a extração e a análise dos dados não foram realizadas por revisores independentes. Essas características aumentam a possibilidade de subjetividade na seleção dos estudos, na extração das informações e na interpretação dos resultados.

A presença de confundimento residual, confundimento por indicação e possíveis vieses relacionados ao tempo nos estudos primários também devem ser considerados. Embora os artigos tenham empregado análises ajustadas, não é possível assegurar que todos os fatores prognósticos relevantes tenham sido adequadamente mensurados e controlados.

Portanto, os resultados desta revisão devem ser interpretados como uma síntese narrativa e contextual dos três estudos selecionados, e não como representação integral ou estimativa definitiva das evidências disponíveis sobre a associação entre o tempo para administração de antibióticos e a mortalidade na sepse.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados apresentaram resultados heterogêneos quanto à associação entre o tempo para administração da antibioticoterapia e a mortalidade em pacientes adultos com sepse, suspeita de sepse ou choque séptico. Embora a administração precoce de antimicrobianos tenha sido associada à redução da mortalidade em determinados grupos, esse benefício não foi observado de forma consistente em todas as populações avaliadas.

Os achados sugerem que o impacto da antibioticoterapia precoce é influenciado pela gravidade clínica inicial, pela presença de instabilidade hemodinâmica, pelas características da população, pelos critérios diagnósticos e pelos diferentes marcos temporais utilizados para mensuração do tempo até o tratamento. Assim, a interpretação dos benefícios da administração precoce de antibióticos deve considerar o contexto clínico e as particularidades metodológicas de cada estudo.

Novos estudos prospectivos, multicêntricos e metodologicamente padronizados são necessários para definir com maior precisão quais pacientes apresentam maior benefício da

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

administração precoce de antibióticos e qual intervalo de tempo está mais consistentemente associado à redução da mortalidade.

REFERÊNCIAS

ISARANUWATCHAI, Suramath *et al.* Early antibiotics administration reduces mortality in sepsis patients in tertiary care hospital. *BMC Infectious Diseases*, London, v. 25, n. 1, art. 136, 2025. DOI: 10.1186/s12879-025-10532-2. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12879-025-10532-2. Acesso em: 8 ago. 2026.

SEOK, H. *et al.* Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, Paris, v. 26, n. 11, p. 1495–1500, 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.01.037. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.037. Acesso em: 8 ago. 2026.

SINGER, Mervyn *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287. Acesso em: 8 ago. 2026.

SIVAYOHAM, Narani *et al.* Treatment variables associated with outcome in emergency department patients with suspected sepsis. *Annals of Intensive Care*, Paris, v. 10, art. 136, 2020. DOI: 10.1186/s13613-020-00747-8. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13613-020-00747-8. Acesso em: 8 ago. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.