



## **SEPSE: UM ESTUDO SOBRE O PACOTE DA PRIMEIRA HORA**

Bibiana Vieira de Mattos e Caetano Silva <sup>1</sup>, Pedro Braga Cordeiro<sup>1</sup>, Eudyslaine Kennia de Souza <sup>1</sup>, Elizandra Paiva Lago<sup>1</sup>.

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2614-2623>  
Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 21 de Setembro de 2024.

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

A sepse é uma síndrome clínica grave e potencialmente fatal, caracterizada por uma resposta imunológica desregulada a uma infecção, resultando em disfunção orgânica progressiva. Definida recentemente pelo Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), a sepse ocorre quando a resposta do hospedeiro à infecção leva a uma disfunção orgânica aguda, identificada pelo aumento de 2 ou mais pontos no escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). O "pacote de primeira hora" (one-hour bundle) emergiu como uma das intervenções mais importantes, recomendadas pelas diretrizes da Surviving Sepsis Campaign (SSC), com o objetivo de otimizar o tratamento nas fases iniciais da sepse. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual investigou sobre pacote de primeira hora da sepse, pela coleta de dados nas plataformas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, dos últimos 5 anos. Assim, é imperativo que novas pesquisas sejam conduzidas para aprofundar a compreensão da fisiopatologia da sepse e avaliar a eficácia dos pacotes de intervenção em diferentes cenários clínicos e populacionais. Estudos futuros devem focar em identificar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar de intervenções mais precoces ou diferenciadas, assim como explorar o impacto do treinamento contínuo da equipe de saúde na melhoria da adesão aos protocolos e, conseqüentemente, nos desfechos clínicos.

**Palavras-chave:** Sepse; Manejo; Pacote de primeira hora.

## SEPSIS: A STUDY ON THE FIRST HOUR PACKAGE

### ABSTRACT

Sepsis is a serious and potentially fatal clinical syndrome characterized by a dysregulated immune response to an infection, resulting in progressive organ dysfunction. Recently defined by the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), sepsis occurs when the host's response to infection leads to acute organ dysfunction, identified by an increase of 2 or more points in the Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA). The "one-hour bundle" has emerged as one of the most important interventions recommended by the Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines, with the aim of optimizing treatment in the early stages of sepsis. This is a systematic review of the literature, which investigated the first hour package of sepsis, by collecting data on the platforms PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE and Scielo, over the last 5 years. Therefore, it is imperative that further research is conducted to deepen understanding of the pathophysiology of sepsis and evaluate the effectiveness of intervention packages in different clinical and population settings. Future studies should focus on identifying subgroups of patients who may benefit from earlier or more differentiated interventions, as well as exploring the impact of continuous training of the healthcare team on improving adherence to protocols and, consequently, clinical outcomes.

**Keywords:** Sepsis; Management; First hour package.

Instituição afiliada – FAMINAS BH.

Autor correspondente: Bibiana Vieira de Mattos e Caetano Silva

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome clínica grave e potencialmente fatal, caracterizada por uma resposta imunológica desregulada a uma infecção, resultando em disfunção orgânica progressiva. Definida recentemente pelo Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), a sepse ocorre quando a resposta do hospedeiro à infecção leva a uma disfunção orgânica aguda, identificada pelo aumento de 2 ou mais pontos no escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). A sua fisiopatologia envolve uma complexa interação entre o patógeno e o sistema imunológico do hospedeiro, resultando em uma resposta inflamatória exacerbada que causa dano tecidual e falência de múltiplos órgãos (Liu et al., 2022).

Os mediadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e radicais livres, desempenham um papel central na cascata inflamatória, promovendo disfunção endotelial, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação descontrolada e ativação da coagulação. Essa tempestade inflamatória, acompanhada de distúrbios microcirculatórios, compromete o fornecimento de oxigênio aos tecidos, culminando em hipoperfusão e choque séptico. O choque séptico, uma complicação da sepse, é definido pela necessidade de vasopressores para manter uma pressão arterial média  $\geq$  65 mmHg e um nível de lactato sérico  $>$  2 mmol/L, apesar de adequada reposição volêmica (Ackerman et al., 2021).

A heterogeneidade da sepse, que pode ser desencadeada por infecções bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias, torna seu diagnóstico desafiador e dependente de critérios clínicos e laboratoriais. A abordagem terapêutica exige um manejo multimodal, envolvendo intervenções como administração precoce de antimicrobianos, controle da fonte infecciosa, reposição volêmica agressiva e uso criterioso de vasopressores. No entanto, mesmo com o avanço nas estratégias de manejo, a sepse continua associada a alta mortalidade, estimada entre 25% a 30% em casos graves, especialmente em pacientes em choque séptico (Pierrakos et al., 2020).

Dada sua importância epidemiológica e clínica, a sepse permanece um dos maiores desafios no ambiente de terapia intensiva, com impacto significativo na morbimortalidade hospitalar e nos custos de saúde. Assim, uma compreensão

aprofundada dos mecanismos patofisiológicos, aliada a um diagnóstico precoce e tratamento oportuno, é crucial para melhorar o prognóstico dos pacientes com sepse (Oczkowski et al., 2022).

Os scores prognósticos, como o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) e o quick SOFA (qSOFA), são amplamente utilizados para identificar pacientes com risco aumentado de evolução para sepse e choque séptico. O SOFA é uma ferramenta essencial que avalia a função de seis sistemas orgânicos — respiratório, cardiovascular, hepático, coagulação, renal e neurológico — fornecendo uma pontuação que reflete a gravidade da disfunção orgânica. Um aumento de 2 ou mais pontos no SOFA em um paciente com suspeita de infecção é indicativo de sepse. Já o qSOFA, por sua simplicidade e aplicabilidade em cenários fora da unidade de terapia intensiva (UTI), como a emergência, é composto por três parâmetros clínicos: frequência respiratória elevada, hipotensão e alteração do estado mental. Embora o qSOFA seja menos sensível que o SOFA, ele é útil como uma ferramenta de triagem rápida (Demerle et al., 2021).

Os protocolos de sepse, baseados em diretrizes como as Surviving Sepsis Campaign Guidelines, têm como objetivo padronizar as abordagens diagnósticas e terapêuticas, enfatizando intervenções cruciais nas primeiras horas da apresentação clínica — o chamado "pacote de uma hora". Essas intervenções incluem a administração precoce de antimicrobianos de amplo espectro, coleta de culturas microbiológicas, ressuscitação volêmica com cristaloides, controle da fonte infecciosa e, se necessário, o uso de vasopressores para manter a perfusão tecidual. A implementação rigorosa desses protocolos tem demonstrado reduzir significativamente a mortalidade, principalmente quando se observa uma adesão às metas estabelecidas (Pandey, 2024).

Entretanto, apesar de seu impacto positivo, a implementação e adesão aos protocolos ainda enfrentam desafios significativos, principalmente em ambientes de recursos limitados, onde a infraestrutura pode não ser adequada para o monitoramento contínuo e a implementação rigorosa de scores e protocolos. Além disso, a variação inter-hospitalar na adesão às diretrizes clínicas pode influenciar os desfechos dos pacientes. Portanto, a padronização do uso de scores prognósticos e a capacitação contínua das equipes de saúde são componentes críticos para a otimização do manejo da sepse, com o objetivo de reduzir a mortalidade associada e melhorar a alocação de

recursos (Winterbottom et al., 2022).

A sepse é uma emergência médica caracterizada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, que resulta em disfunção orgânica e, frequentemente, choque séptico, aumentando significativamente a mortalidade. Dada a sua natureza progressiva e letal, a identificação e o manejo precoce são críticos para reduzir as complicações e óbitos associados. Nesse contexto, o "pacote de primeira hora" (one-hour bundle) emergiu como uma das intervenções mais importantes, recomendadas pelas diretrizes da Surviving Sepsis Campaign (SSC), com o objetivo de otimizar o tratamento nas fases iniciais da sepse. Esse pacote constitui um conjunto de ações a serem realizadas nas primeiras 60 minutos após a suspeita ou diagnóstico de sepse, visando mitigar os efeitos deletérios da resposta inflamatória desregulada (Winterbottom et al., 2022).

Portanto, compreender os passos necessários para a implementação eficiente do pacote de primeira hora e avaliar criticamente sua eficácia, por meio de uma revisão sistemática da literatura, é fundamental para otimizar os cuidados com pacientes sépticos. Avaliações contínuas e melhorias nos protocolos, com base em dados de estudos multicêntricos e ensaios clínicos randomizados, são essenciais para garantir que essa abordagem continue a salvar vidas de forma eficaz em diferentes contextos clínicos.

## **METODOLOGIA**

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, abordando sobre o pacote de primeira hora para sepse. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) "Sepse", "Manejo" e "Pacote de primeira hora".

Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para esta revisão sistemática, abrangendo artigos científicos realizados com seres humanos ou animais e publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram sobre o pacote de primeira hora para sepse.

A pesquisa resultou em resultados, todos os quais tiveram seus resumos

revisados. Após essa triagem 258 inicial, que resultou na exclusão de 198 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 12 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, sobre o pacote de primeira hora para sepse.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os estudos, bem como a resposta obtida, e quais artigos apresentaram um esclarecimento a respeito do pacote de primeira hora para sepse.

## RESULTADOS

O pacote de primeira hora engloba cinco intervenções principais: mensuração do lactato sérico, coleta de hemoculturas antes da administração de antimicrobianos, administração de antibióticos de amplo espectro, infusão rápida de cristaloides para pacientes com hipotensão ou lactato elevado e uso de vasopressores, se necessário, para manter uma pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg. A fundamentação fisiopatológica dessas intervenções reside no reconhecimento precoce da hipoperfusão tecidual, controle da fonte infecciosa e restauração da perfusão, prevenindo, assim, a progressão para falência orgânica múltipla e choque séptico refratário (Sankar et al., 2021).

Estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados têm avaliado a eficácia do pacote de uma hora, mostrando uma correlação positiva entre a adesão às intervenções e a redução na mortalidade. A administração precoce de antimicrobianos, em particular, tem sido associada a melhores desfechos, com a cada hora de atraso no tratamento aumentando a mortalidade em até 7%. Da mesma forma, a reposição volêmica adequada nas fases iniciais pode prevenir a hipoperfusão tecidual e o dano celular irreversível (Dupuis, Timsit, 2020).

No entanto, apesar das evidências de benefícios, a implementação do pacote de primeira hora enfrenta desafios substanciais, especialmente em cenários de recursos limitados e com alta carga assistencial. Barreiras relacionadas ao diagnóstico tardio, variabilidade na execução dos protocolos e falta de treinamento contínuo da equipe de saúde comprometem a eficácia dessa abordagem. Além disso, uma revisão crítica da literatura sugere que a eficácia das intervenções pode variar de acordo com a etiologia da sepse e o perfil clínico dos pacientes, o que destaca a importância da individualização

do tratamento (Taylor et al., 2021).

Um estudo conduzido em 14 hospitais públicos de Queensland, Austrália, promovido por Venkatesh et al. (2022), avaliou o impacto da implementação de pacotes de sepse de 1 e 3 horas utilizando um Breakthrough Series Collaborative. O estudo foi conduzido em pacientes adultos com bacteremia e sepse confirmadas, comparando períodos pré-intervenção e pós-intervenção entre 2017 e 2020. Dos 6.976 pacientes que tiveram hemoculturas coletadas, 1.802 atenderam aos critérios de inclusão. A adesão ao pacote de 1 hora aumentou de 73,7% para 85,1% (OR 1,9, IC 95% 1,1-3,6), enquanto a adesão ao pacote de 3 horas aumentou de 48,2% para 63,3% (OR 1,7, IC 95% 1,4-2,1). Houve uma redução significativa nas taxas de admissão na UTI (26,5% vs 17,5%, OR 0,5, IC 95% 0,4-0,7), sem alteração nas taxas de mortalidade hospitalar ou em 30 dias após a alta. Em uma análise post-hoc, a adesão ao protocolo foi associada a menor mortalidade hospitalar (9,7% vs 14,9%, OR 0,6, IC 95% 0,4-0,8). A prescrição de antimicrobianos aumentou, mas sem significância estatística (55,4% vs 64,1%, OR 1,4, IC 95% 0,9-2,1). Esses achados sugerem que a implementação dos pacotes de sepse melhorou a adesão às diretrizes e reduziu a necessidade de cuidados intensivos, sem aumentar o uso excessivo de antimicrobianos.

Um estudo multicêntrico, promovido por Ko et al. (2021), realizou uma análise secundária de dados prospectivos para avaliar o impacto da obtenção do pacote de 1 hora nos resultados de 1.612 pacientes com choque séptico tratados em departamentos de emergência. A mortalidade hospitalar foi comparada utilizando regressão logística multivariável, dividindo os pacientes em três grupos com base no tempo de obtenção do pacote:  $\leq 1$  hora (grupo 1), 1–3 horas (grupo 2) e 3–6 horas (grupo 3). A obtenção do pacote de 1 hora foi realizada em 28,6% dos pacientes, mas não foi associada a uma redução significativa da mortalidade hospitalar em comparação com aqueles que não atingiram essa meta (OR 0,74;  $p = 0,091$ ). Entretanto, a obtenção do pacote de 3 horas e 6 horas foi significativamente associada a menores taxas de mortalidade hospitalar (OR 0,604 e 0,458, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas nos desfechos entre os grupos 2 e 3 em comparação ao grupo 1. Esses achados indicam que, embora o pacote de 1 hora não tenha impactado a mortalidade de forma significativa, os pacotes de 3 e 6 horas mostraram melhoras nos desfechos, sugerindo a necessidade de novas investigações sobre a eficácia clínica do pacote de 1 hora em

pacientes com choque séptico.

O artigo feito por Coopersmith et al. (2021) apresenta as diretrizes atualizadas da Campanha Sobrevivendo à Sepse de 2021, que visam otimizar a gestão de sepse e choque séptico em ambientes de terapia intensiva. A metodologia utilizada incluiu uma revisão sistemática da literatura e a aplicação do sistema GRADE para avaliar a qualidade das evidências e a força das recomendações. Os principais resultados destacam a importância da identificação precoce e do tratamento imediato da sepse, enfatizando intervenções como a administração precoce de antibióticos, a reanimação volêmica adequada e o uso de vasopressores em casos de choque séptico. Além disso, as diretrizes abordam a necessidade de monitoramento contínuo dos parâmetros hemodinâmicos e a implementação de estratégias de ventilação e suporte respiratório. Os autores ressaltam a relevância de um manejo multidisciplinar e a personalização do tratamento, considerando as características individuais dos pacientes, para melhorar os desfechos a longo prazo e reduzir a mortalidade associada à sepse.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir dos achados apresentados, conclui-se que, embora o pacote de 1 hora para o manejo da sepse seja uma intervenção amplamente recomendada, os estudos analisados indicam que sua eficácia na redução da mortalidade hospitalar pode ser limitada quando comparada com pacotes de 3 e 6 horas. A implementação do pacote de 1 hora, como evidenciado no estudo de Ko et al. (2021), não foi associada a uma melhora significativa nos desfechos, sugerindo que o tempo estrito de administração pode não ser o fator determinante na sobrevivência dos pacientes. No entanto, os pacotes de 3 e 6 horas, por sua vez, demonstraram uma correlação robusta com a redução da mortalidade hospitalar, destacando a importância de uma reavaliação das recomendações sobre o tempo ideal para intervenção no choque séptico.

O estudo conduzido em Queensland, Austrália, reforça a relevância da implementação dos pacotes de sepse no âmbito hospitalar, evidenciando uma melhora na adesão aos protocolos e uma significativa redução das taxas de admissão na UTI, sem comprometer a prescrição de antimicrobianos. Esse dado é particularmente relevante, considerando as crescentes preocupações sobre o uso excessivo de antibióticos e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana.



Além disso, as diretrizes atualizadas da Campanha Sobrevivendo à Sepse, conforme relatado por Coopersmith et al. (2021), corroboram a necessidade de uma abordagem precoce e multidisciplinar, com foco na individualização do tratamento. Apesar da reconhecida importância do diagnóstico e tratamento rápidos da sepse, a variabilidade nas respostas clínicas sugere que fatores como a etiologia da infecção, o perfil hemodinâmico e as comorbidades dos pacientes podem influenciar significativamente os desfechos, o que justifica a necessidade de personalização das estratégias terapêuticas.

Diante dessas observações, é imperativo que novas pesquisas sejam conduzidas para aprofundar a compreensão da fisiopatologia da sepse e avaliar a eficácia dos pacotes de intervenção em diferentes cenários clínicos e populacionais. Estudos futuros devem focar em identificar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar de intervenções mais precoces ou diferenciadas, assim como explorar o impacto do treinamento contínuo da equipe de saúde na melhoria da adesão aos protocolos e, conseqüentemente, nos desfechos clínicos. Assim, a otimização do manejo da sepse continuará sendo um alvo crítico para a redução da mortalidade e morbidade associadas a essa condição devastadora.

## REFERÊNCIAS

ACKERMAN, M. H. et al. Sepsis. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 33, n. 4, p. 407–418, 1 dez. 2021.

COOPERSMITH, C. M. et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of sepsis and septic shock. *Critical Care*, v. 25, n. 1, p. 1-34, 2021.

DEMERLE, K. M. et al. Sepsis Subclasses: A Framework for Development and Interpretation\*. *Critical Care Medicine*, v. 49, n. 5, p. 748–759, 15 fev. 2021.

DUPOUIS, C.; JEAN-FRANCOIS TIMSIT. Antibiotics in the first hour: is there new evidence? *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 19, n. 1, p. 45–54, 25 ago. 2020.

KO, B. S. et al. Impact of 1-Hour Bundle Achievement in Septic Shock. *Journal of Clinical*



Medicine, v. 10, n. 3, p. 527–527, 2 fev. 2021.

LIU, D. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Military Medical Research*, v. 9, n. 1, 9 out. 2022.

OCZKOWSKI, S. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 6 jul. 2022.

PANDEY, S. Sepsis, Management & Advances in Metabolomics. *Nanotheranostics*, v. 8, n. 3, p. 270–284, 1 jan. 2024.

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*, v. 233, p. 183-190.e3, 1 jun. 2021.

TAYLOR, S. P. et al. First-to-second antibiotic delay and hospital mortality among emergency department patients with suspected sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, v. 46, p. 20–22, 1 ago. 2021.

VENKATESH, B. et al. Impact of 1-hour and 3-hour sepsis time bundles on patient outcomes and antimicrobial use: A before and after cohort study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, v. 18, p. 100305–100305, 1 jan. 2022.

WINTERBOTTOM, F. Treating Sepsis in Patients with Heart Failure. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 34, n. 2, p. 165–172, 1 jun. 2022.