



## Infusão prolongada versus infusão intermitente de antibióticos no manejo da sepse

Prolonged infusion versus intermittent infusion of antibiotics in the management of sepsis

Infusión prolongada versus infusión intermitente de antibióticos en el manejo de la sepsis

Débora de Oliveira Silva<sup>1</sup>, Olga Vanessa Barbosa Martins<sup>2</sup>, Camila Rodrigues Kretli<sup>3</sup>, Bruna Januario Ferri<sup>4</sup>, Giovana De Oliveira Silva<sup>5</sup>, Nathalia Bravo Fontolan Pedro<sup>6</sup>, Giovana Guernelli Batista<sup>7</sup>, Roberta Gabbai Pasquotto<sup>7</sup>, Vagner Machado da Silva<sup>5</sup>, Amanda Carolina Zicatti da Silveira<sup>8</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da infusão contínua e intermitente de antibióticos beta-lactâmicos no manejo da sepse. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa cujo principal objetivo foi encontrar evidências sobre a infusão contínua e intermitente de antibióticos no manejo da sepse, considerando mortalidade, tempo de recuperação e prevenção da resistência bacteriana. Foram utilizadas as palavras-chave “sepsis” OR “sepsis shock” AND “prolonged infusion” OR “intermittent infusion” OR “short-term”. As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central, resultando em um total de 306 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção. Após a aplicação desses critérios, 20 artigos foram selecionados para o desenvolvimento do presente estudo. **Resultados:** Dos 20 artigos analisados, encontramos estudos que demonstram que a infusão prolongada teve mais benefícios que a infusão intermitente, estudos que não conseguiram demonstrar diferenças significativas, estudos que analisaram doses-alvo de diferentes antibióticos, e um estudo que analisou os efeitos da administração prolongada de beta-lactâmicos. **Considerações finais:** Constatou-se que, a infusão prolongada de antibióticos beta-lactâmicos mostra benefícios em pacientes com sepse grave, como redução da mortalidade e resistência bacteriana, mas ainda há discordância sobre sua superioridade, exigindo mais pesquisas para comprovar sua eficácia.

**Palavras-chave:** Infusão prolongada, Infusão intermitente, Sepse.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of continuous and intermittent beta-lactam antibiotic infusion in the management of sepsis. **Methods:** This is an integrative review in which the main research focus was to find evidence on continuous and intermittent antibiotic infusion in sepsis management regarding mortality, recovery time, and prevention of bacterial resistance. The keywords used were “sepsis” OR “sepsis shock” AND “prolonged infusion” OR “intermittent infusion” OR “short-term”. The searches were conducted in the PubMed Central database, resulting in a total of 306 articles that were subjected to selection criteria. After applying these criteria, 20 articles were selected for this study. **Results:** Among the 20 articles analyzed, we found

<sup>1</sup> Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos - SP.

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga (AFYA), Ipatinga - MG.

<sup>3</sup> Faculdade Brasileira (MULTIVIX), Vitória - ES.

<sup>4</sup> Faculdade Brasileira de Cachoeiro (MULTIVIX), Cachoeiro de Itapemirim - ES.

<sup>5</sup> Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario - Santa Fe - Argentina.

<sup>6</sup> Universidade Uniderp Anhanguera (UNIDERP), Campo Grande MS.

<sup>7</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP), Campinas - SP.

<sup>8</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC), São Paulo- SP.

studies showing that prolonged infusion provided more benefits than intermittent infusion, studies that failed to show significant differences, studies that analyzed target doses of different antibiotics, and one study that assessed the effects of prolonged beta-lactam administration. **Final considerations:** It was found that the prolonged infusion of beta-lactam antibiotics shows benefits in patients with severe sepsis, such as reduced mortality and bacterial resistance, but there is still disagreement about its superiority, requiring further research to prove its effectiveness..

**Keywords:** Prolonged infusion, Intermittent infusion, Sepsis.

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la infusión continua e intermitente de antibióticos beta-lactámicos en el manejo de la sepsis. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa cuyo objetivo principal fue encontrar evidencia sobre la infusión continua e intermitente de antibióticos en el manejo de la sepsis, considerando la mortalidad, el tiempo de recuperación y la prevención de la resistencia bacteriana. Se utilizaron las palabras clave "sepsis" OR "sepsis shock" AND "prolonged infusion" OR "intermittent infusion" OR "short-term". Las búsquedas se realizaron en la base de datos PubMed Central, resultando en un total de 306 artículos que fueron sometidos a los criterios de selección. Después de aplicar estos criterios, se seleccionaron 20 artículos para desarrollar este estudio. **Resultados:** Entre los 20 artículos analizados, encontramos estudios que demostraron que la infusión prolongada ofreció más beneficios que la infusión intermitente, estudios que no lograron demostrar diferencias significativas, estudios que analizaron dosis objetivo de diferentes antibióticos, y un estudio que evaluó los efectos de la administración prolongada de betalactámicos. **Consideraciones finales:** Se constató que la infusión prolongada de antibióticos beta-lactámicos muestra beneficios en pacientes con sepsis grave, como la reducción de la mortalidad y la resistencia bacteriana, pero aún existe discordancia sobre su superioridad, lo que requiere más investigaciones para comprobar su eficacia.

**Palabras clave:** Infusión prolongada, Infusión intermitente, Sepsis

---

### INTRODUÇÃO

A sepse continua representando um fator predominante que contribui para as altas taxas de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTIs) em todo o mundo, e a seleção criteriosa de opções de tratamento com antibióticos é de suma importância para o aprimoramento dos resultados clínicos nos pacientes afetados.

À luz do crescente desafio imposto pela resistência antimicrobiana, juntamente com as restrições que cercam a descoberta e o desenvolvimento de novos agentes antibióticos, a otimização dos protocolos de administração das opções farmacológicas existentes, particularmente antibióticos beta-lactâmicos, surgiu como uma área de foco urgente e crítica na pesquisa médica contemporânea (RAFAILIDIS PI e FALAGAS ME, 2020).

Neste ambiente específico, a estratégia de implementar protocolos de infusão prolongada para antibióticos beta-lactâmicos foi apresentada como uma abordagem potencialmente eficaz que pode servir para ampliar a eficácia terapêutica e, ao mesmo tempo, garantir a manutenção de concentrações plasmáticas adequadas por períodos prolongados, potencialmente melhorando os resultados dos pacientes (CHEN P, et al., 2020).

Investigações anteriores no campo da medicina clínica indicam fortemente que a administração prolongada de antibióticos, especificamente o antibiótico beta-lactâmico meropenem e a oxazolidinona linezolid, possui o potencial de aumentar significativamente as taxas de sucesso clínico, contribuindo assim para uma redução notável nas taxas de mortalidade e na duração da recuperação entre pacientes que sofrem de sepse e choque séptico (CHEN P, et al., 2020; HUI LA, et al., 2022).

Essa via específica de pesquisa investigou persistentemente as ramificações das alterações nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos que ocorrem em indivíduos gravemente enfermos e examinou metodicamente as maneiras pelas quais essas modificações podem afetar profundamente os resultados terapêuticos, particularmente no que diz respeito à eficácia e segurança das modalidades de tratamento, que também abrangem a mitigação de efeitos adversos, incluindo, mas não se limitando à nefrotoxicidade (HUI LA, et al., 2022; HANRAHAN T, et al., 2015).

Embora vários estudos de pesquisa tenham ilustrado de forma inequívoca a existência de vantagens significativas associadas ao método de infusão contínua de administração de medicamentos, particularmente

em relação à notável redução nas taxas de mortalidade, bem como ao aumento da eficácia terapêutica em infecções graves, como pneumonia, que ocorre em pacientes que necessitam de suporte de ventilação mecânica, os resultados desses estudos ainda apresentam um grau considerável de heterogeneidade e inconsistência em vários contextos clínicos (CHEN, CH, et al., 2019).

Mais especificamente, a administração prolongada de antibióticos beta-lactâmicos e do antibiótico glicopeptídico vancomicina foi correlacionada com uma melhor estabilização das concentrações séricas do medicamento, o que, por sua vez, diminui efetivamente a probabilidade de falhas terapêuticas e o desenvolvimento de resistência bacteriana, destacando assim os benefícios potenciais dessa abordagem na prática clínica (HANRAHAN T, et al., 2015).

No entanto, o corpo de evidências existente que diz respeito à superioridade comparativa dos regimes de infusão prolongada versus aqueles que empregam técnicas de infusão intermitente permanece relativamente escasso e é caracterizado por uma variabilidade significativa entre dados demográficos distintos de pacientes e os vários tipos de infecções sendo tratadas (WU CC, et al., 2020). Portanto, torna-se imperativo realizar um exame mais abrangente e detalhado dos principais fatores, como taxas de mortalidade, duração da recuperação e padrões de desenvolvimento da resistência bacteriana, a fim de determinar a estratégia de infusão mais eficaz para o manejo e tratamento ideais da sepse em ambientes clínicos.

À luz das considerações acima mencionadas, a pesquisa atual foi projetada com o objetivo de avaliar rigorosamente os perfis de eficácia e segurança associados aos métodos de infusão prolongada, em oposição aos relacionados às técnicas de infusão intermitente de antibióticos, especificamente no contexto do tratamento de pacientes afetados pela sepse, ao mesmo tempo em que dá ênfase especial aos resultados críticos, como taxas de mortalidade, duração da recuperação e o potencial surgimento de resistência bacteriana.

## MÉTODOS

Esta revisão integrativa foi desenvolvida seguindo os critérios da estratégia PVO, que representa: População ou Problema, Variáveis e Desfecho. Analisou-se a população estudada Pacientes com sepse, exposta a variável infusão prolongada versus infusão intermitente de antibióticos no tratamento de sepse, em busca de constatar o desfecho com foco na mortalidade, tempo de recuperação e desenvolvimento de resistência bacteriana, através da pergunta de pesquisa “Qual é a eficácia e segurança da infusão prolongada versus infusão intermitente de antibióticos no manejo de pacientes com sepse em termos de mortalidade, tempo de recuperação, e prevenção da resistência bacteriana?”.

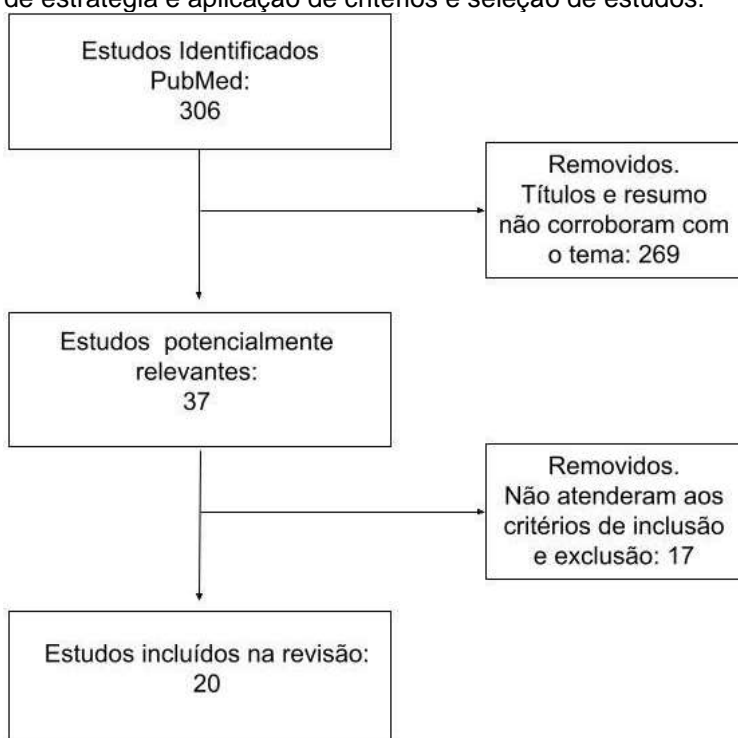
As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa em combinação com os operadores booleanos (AND? OR? NOT?), através da seguinte estratégia de pesquisa: ((sepsis) OR (septic shock)) AND (((prolonged infusion) OR (intermittent infusion) OR (short-term)) AND (antibiotic)). A busca inicial resultou em 306 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2014 a 2024; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão e meta-análise; e que estavam disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, estudos que não abordavam diretamente a proposta estudada e aqueles que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 20 artigos para compor o presente estudo.

## RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de pesquisa foram encontrados um total de 306 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 37, sendo removidos 269 artigos devido a duplicação na seleção dos artigos, totalizando, após triagem secundária, 20 artigos para análise completa, conforme apresentado na (**Figura 1**). Os resultados foram apresentados no (**Quadro 1**) e de forma descritiva.

**Figura 1-** Fluxograma de estratégia e aplicação de critérios e seleção de estudos.



Fonte: Silva DO, et al., 2025.

**Quadro 1 -** Síntese dos principais achados sobre o tema.

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
1	Annals of Intensive Care	Li x, et al., 2023	Estudo de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) com meta-análise e análise sequencial de ensaios (AET) para comparar os efeitos da infusão intravenosa prolongada vs intermitente de antibióticos β-lactâmicos para pacientes com sepse, demonstrando que a infusão intravenosa prolongada de antibióticos beta-lactâmicos resultou em uma redução significativa na mortalidade por todas as causas em 30 dias em pacientes com sepse.
2	Journal of Intensive Care	Kondo Y, et al., 2020	Estudo de revisão sistemática e meta- análise para avaliar a eficácia da infusão prolongada versus intermitente de antibióticos β-lactâmicos em resultados em pacientes com sepse ou choque séptico, demonstrando que a mortalidade hospitalar não diminuiu no grupo de infusão prolongada, mas a obtenção da concentração plasmática alvo e a cura clínica melhoraram significativamente no grupo de infusão prolongada.
3	Antibiotics	Richter DC, et al., 2021	Estudo de análise monocêntrica e retrospectiva para investigar os efeitos da infusão prolongada de β-lactâmicos na mortalidade em pacientes gravemente doentes com choque séptico, sendo associada a uma redução significativa da mortalidade e podendo ter efeitos benéficos na ventilação invasiva e na recuperação da falência de órgãos relacionada à sepse.
4	Antibiotics	Cao G, et al., 2022	Estudo de coorte histórico sobre infusão prolongada de meropenem na sepse neonatal. Conclui-se que a infusão pode estar associada à melhor eficácia e segurança comparável no tratamento de sepse neonatal do que a terapia de infusão de curto prazo.

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
5	International Journal of Clinical Pharmacy	Barton GJ, et al., 2020	Uma pesquisa sobre práticas de administração de antibióticos envolvendo pacientes com sepse em unidades de terapia intensiva do Reino Unido. Constatou-se que a administração de antibióticos nas UTI's do Reino Unido segue práticas licenciadas, exceto para alguns casos de infusões prolongadas, mas mais pesquisas são necessárias para avaliar se essas infusões oferecem vantagens clínicas significativas.
6	Open Forum Infectious Diseases. US: Oxford University Press	Tilanus A e Drusano G., 2023	Constatou-se a aplicação dos índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK-PD) no desenvolvimento e otimização de antibióticos, destacando que estratégias de infusão prolongada de beta-lactâmicos, como o meropenem, são fundamentais para melhorar os resultados clínicos e suprimir a resistência em infecções graves, como sepse.
7	Chinese medical journal	Zhao HY, et al., 2017	Estudo piloto prospectivo randomizado sobre eficácias farmacocinéticas e farmacodinâmicas da administração contínua versus intermitente de meropenem em pacientes com sepse grave e choque séptico, demonstrando que a infusão contínua de meropenem proporciona uma duração de tratamento significativamente menor e uma tendência para eficácia bacteriológica superior do que a administração intermitente.
8	American journal of respiratory and critical care medicine	Roberts JA, et al., 2016	Estudo de meta-análise de dados individuais de pacientes de ensaios clínicos randomizados sobre infusão contínua vs intermitente de lactama em sepse grave. Conclui-se que em pacientes gravemente doentes com sepse grave, a administração contínua de antibióticos beta-lactâmicos, em comparação com a dosagem intermitente, está associada à redução da mortalidade hospitalar.
9	Intensive care medicine	AbduL-Aziz MH, et al., 2016	Estudo prospectivo, bicêntrico, aberto, randomizado e controlado de infusão contínua versus intermitente de beta-lactâmicos em pacientes gravemente enfermos com sepse grave. Conclui - se que a infusão contínua de beta-lactâmicos mostrou melhores taxas de cura e controle em pacientes com sepse grave sem RRT, mas estudos maiores são necessários para confirmar se isso melhora a sobrevivência.
10	The Lancet infectious diseases	Vardakas KZ, et al., 2018	Estudo de revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados sobre infusão intravenosa prolongada versus curta duração de $\beta$ -lactâmicos antipseudomonas para pacientes com sepse. Constatou-se que a infusão prolongada de $\beta$ -lactâmicos antipseudomonas em pacientes com sepse reduziu significativamente a mortalidade, mas mais estudos são necessários em subgrupos específicos de pacientes.
11	Swiss medical weekly	Osthoff M, et al., 2016	Estudo de revisão integrativa sobre os efeitos da administração prolongada de antibióticos $\beta$ -lactâmicos. Evidenciou-se que a infusão prolongada de $\beta$ -lactâmicos ainda não é recomendada para todos, mas pode ser útil em pacientes graves com infecções resistentes, combinada com monitoramento terapêutico e ajuste de dose.
12	Journal of Critical Care	Winiszewski H, et al., 2022	Estudo prospectivo de centro único com o objetivo avaliar se a administração de $\beta$ -lactâmicos em doses altas e fixas, utilizando infusão prolongada na fase inicial da sepse, poderia evitar a subexposição desses antibióticos

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
			<p>e garantir concentrações plasmáticas adequadas. Entre os 89 pacientes analisados, 69% atingiram as concentrações alvo nas primeiras 48 horas de tratamento. Dentre os antibióticos utilizados, 53% dos pacientes tratados com piperacilina, 89% com meropenem e 60% com cefepima alcançaram os níveis desejados. A subexposição aos <math>\beta</math>-lactâmicos foi mais frequente em pacientes menos graves, sem insuficiência renal, e tratados com piperacilina. O estudo conclui que doses de piperacilina superiores a 16g podem ser necessárias para atingir as concentrações recomendadas em pacientes sépticos sob uso de vasopressores.</p>
13	Minerva anesthesiologica	Duszynska W, et al., 2016	<p>Este estudo prospectivo comparou a infusão contínua e intermitente de vancomicina em pacientes com infecções Gram-positivas não causadas por MRSA, mostrando uma alta taxa de cura clínica em ambos os grupos, mas com custos de terapia significativamente menores no grupo de infusão contínua, sem diferenças relevantes em termos de segurança ou eficácia.</p>
14	JAMA Network Open	Karaba SM, et al., 2024	<p>Estudo de coorte através de dados de pacientes individuais de uma grande população de pacientes críticos com sepse grave, observou-se que a administração contínua de antibióticos <math>\beta</math>-lactâmicos está associada a uma redução na mortalidade hospitalar e a uma taxa mais alta de cura clínica em comparação com a dosagem intermitente.</p>
15	Journal Antimicrobial Chemotherapy	Sjövall F, et al., 2018	<p>Estudo coorte, para definir a dosagem máxima eficaz de meropenem para o tratamento de infecções por <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em pacientes com choque séptico. Constatou-se que em pacientes com choque séptico e aumento da depuração renal podem necessitar de doses maiores ou infusão contínua, enquanto a dosagem padrão é suficiente para aqueles com função renal normal.</p>
16	Antibiotics	Garreau R, et al., 2021	<p>Estudo populacional para análise farmacocinética (PK) da vancomicina administrada por IC em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) para identificar dosagens ideais. Evidenciou-se que um modelo PK para vancomicina em pacientes de UTI, incluindo aqueles em CRRT, sugerindo doses ajustadas para peso corporal ideal e função renal, com simulações indicando que 55,8% dos pacientes atingem a meta de AUC com as dosagens recomendadas.</p>
17	International journal of antimicrobial agents	Jamal JA, et al., 2015	<p>Estudo prospectivo randomizado de pacientes gravemente enfermos com sepse grave ou choque séptico submetido a hemofiltração venovenosa contínua para receber administração de infusão contínua ou bolus intermitente de uma dose diária padrão de piperacilina/tazobactam. Conclui-se que a infusão contínua de piperacilina em pacientes graves com sepse e em hemofiltração resultou em concentrações plasmáticas mais constantes e atingiu melhor os alvos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, otimizando o tratamento contra patógenos menos suscetíveis em comparação com a administração em bolus intermitente.</p>

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
18	BMJ open	Gwee A, et al., 2018	Ensaio multicêntrico randomizado e controlado que avaliou, se as infusões contínuas de vancomicina (CIV) melhoram a obtenção dos níveis alvo do medicamento em bebês jovens, em comparação com infusões intermitentes (IIV), já que as diretrizes atuais de dosagem intermitente atingem esses níveis em menos da metade dos casos. Os principais achados incluíram uma análise das proporções de bebês que atingiram a concentração alvo, além de avaliar os efeitos adversos, o tempo para atingir os níveis desejados e a farmacodinâmica da vancomicina. O estudo é significativo por ser o primeiro ensaio clínico pediátrico comparando CIV e IIV em bebês, com o potencial de influenciar diretrizes de tratamento a nível internacional.
19	Antibiotics	Álvarez-Moreno CA, et al., 2024	Este estudo randomizado controlado e duplo-cego comparou a infusão contínua de cefepime com a infusão intermitente em pacientes com sepse causada por bacilos Gram-negativos, mas não conseguiu demonstrar diferenças significativas nos desfechos devido ao pequeno tamanho da amostra, após a suspensão precoce do estudo por uma advertência da FDA.
20	American journal of respiratory and critical care medicine	Dulhunty JM, et al., 2015	Estudo randomizado controlado que comparou a eficácia da infusão contínua versus intermitente de antibióticos beta-lactâmicos em pacientes com sepse grave, concluindo que não houve diferença significativa nos desfechos, como dias livres de UTI, sobrevida em 90 dias e cura clínica entre os dois métodos de administração

Fonte: Silva DO, et al., 2025.

## DISCUSSÃO

A sepse é reconhecida como um dos impedimentos clínicos mais desafiadores que os profissionais de saúde encontram no campo da prática médica, o que subsequentemente leva a taxas de mortalidade assustadoramente elevadas e ao surgimento de complicações graves, que abrangem, mas não se restringem ao fenômeno crítico da resistência bacteriana, bem como à falha catastrófica de vários sistemas orgânicos. Vários estudos rigorosos avaliaram de forma sistemática e meticulosa os perfis comparativos de eficácia e segurança associados à infusão prolongada de antibióticos em contraste com o método de infusão intermitente, com uma concentração particular em antibióticos beta-lactâmicos, no contexto do manejo terapêutico de pacientes que foram diagnosticados com sepse.

Esta revisão extensa e abrangente se esforça para explorar e analisar minuciosamente as várias vantagens e desvantagens inerentemente associadas a cada modalidade de tratamento, dando ênfase significativa aos principais resultados, que incluem, mas não estão limitados às taxas de mortalidade, a duração dos períodos de recuperação e as implicações mais amplas para a resistência bacteriana (LI X, et al., 2023; KONDO Y, et al., 2020).

### Eficácia da Infusão Prolongada versus Infusão Intermitente

De acordo com Li X, et al. (2023), a utilização de técnicas de infusão prolongada demonstrou vantagens consideráveis em relação à eficácia clínica, um fator que tem peso significativo quando se considera as várias intervenções terapêuticas empregadas na prática médica. Ao garantir diligentemente que as concentrações de antibióticos sejam consistentemente mantidas acima da concentração inibitória mínima estabelecida (CIM) por um período prolongado, a implementação de infusões prolongadas de beta-lactâmicos foi correlacionada com uma redução acentuada nas taxas de mortalidade observadas durante um período abrangente de observação de 30 dias, sugerindo assim potenciais benefícios de curto prazo para pacientes submetidos a esses protocolos de tratamento específicos.

Em apoio adicional a essa afirmação, Richter DC, et al. (2021) apresentam evidências convincentes que reforçam essas conclusões ao registrar minuciosamente reduções notáveis nas taxas de mortalidade nas marcas de 30 e 90 dias para pacientes com choque séptico submetidos a tratamento utilizando técnicas de infusão prolongada.

Por outro lado, Kondo Y, et al. (2020) conduziram uma investigação completa que indicou uma correlação notável pela qual, apesar do fato de que a administração de infusão prolongada pode levar a um aumento nas taxas de cura clínica, os resultados relativos à mortalidade hospitalar permanecem um tanto restritos e limitados em sua eficácia. Além disso, Dulhunty JM, et al. (2015) também chegaram à conclusão de que não existem diferenças estatisticamente significativas ao comparar os resultados de infusões prolongadas com os de infusões intermitentes em relação a métricas cruciais, como o número de dias sem UTI ou as taxas de sobrevida geral entre pacientes que sofrem da condição grave de sepse.

No entanto, Roberts JA, et al. (2016) trazem à tona a afirmação de que a implementação da infusão intravenosa contínua de antibióticos tem o potencial de diminuir substancialmente as taxas de mortalidade hospitalar e, ao mesmo tempo, aumentar as taxas de cura clínica, fornecendo evidências convincentes da superioridade dessa abordagem terapêutica específica no tratamento de certos tipos de infecções graves.

### **Segurança e Eventos Adversos**

Com relação ao aspecto crucial da segurança, a maioria dos estudos empíricos conduzidos neste domínio tende a sugerir que a administração prolongada de beta-lactâmicos, que são uma classe de antibióticos, não parece elevar significativamente a probabilidade de ocorrência de eventos adversos ou resultados negativos para a saúde. Kondo Y, et al. (2020) relataram descobertas que indicaram que os perfis de segurança associados a infusões prolongadas e infusões intermitentes são notavelmente semelhantes, demonstrando que não há aumento significativo na incidência de complicações que justifiquem preocupação.

Além disso, Barton GJ, et al. (2020) observaram que a prática de utilizar métodos de infusão prolongada ou contínua ganhou ampla aceitação em ambientes clínicos, e vale ressaltar que essa abordagem é implementada sem a manifestação de efeitos adversos graves que possam representar riscos à saúde do paciente. No entanto, é importante considerar as apreensões expressas por Karaba SM, et al. (2024) no qual eles levantaram preocupações significativas em relação às possíveis complicações que podem estar associadas ao uso prolongado de cateteres, além das lesões renais agudas que podem ocorrer em pacientes submetidos à terapia de infusão prolongada. Além disso, Duszynska W, et al. (2016) ressaltam a noção crítica de que a segurança geral dos regimes de tratamento depende altamente de fatores individuais do paciente, incluindo condições médicas preexistentes que podem tornar certos indivíduos mais suscetíveis a complicações renais decorrentes de tais intervenções terapêuticas.

No campo das terapias antibióticas específicas Sjövall F, et al. (2018) investigaram a dosagem ideal do antibiótico de amplo espectro meropenem em uma coorte de pacientes diagnosticados com choque séptico, uma condição crítica e fatal caracterizada por inflamação sistêmica e disfunção orgânica. As descobertas deste estudo abrangente levaram à conclusão de que em pacientes que sofrem de sepse, particularmente aqueles que apresentam depuração renal elevada, é imperativo administrar doses aumentadas do antibiótico junto com infusões contínuas para atingir e manter as concentrações terapêuticas consideradas necessárias para resultados eficazes do tratamento.

Essa conclusão é consistente com Jamal JA, et al. (2015), que identificaram que a implementação da infusão contínua de meropenem em pacientes graves submetidos à hemofiltração venovenosa contínua (CVVH) poderia servir como uma alternativa viável e potencialmente mais eficaz à administração intermitente tradicional do antibiótico, sugerindo assim uma mudança de paradigma no gerenciamento de tais cenários clínicos complexos.

### **Resistência Bacteriana**

A resistência bacteriana tem surgido cada vez mais como uma questão central e urgente de importância substancial quando se trata de discernir as metodologias mais eficazes e adequadas para a administração de



antibióticos em ambientes clínicos. Zhao HY, et al. (2017) articularam que a aplicação estratégica da infusão contínua pode ter uma função essencial para aliviar o desenvolvimento da resistência bacteriana, garantindo assim que as concentrações terapêuticas da droga sejam consistentemente mantidas acima da concentração inibitória mínima (CIM) que é necessária para a erradicação efetiva de infecções bacterianas.

No entanto, estudos como os de Li X, et al. (2023) e Karaba SM, et al. (2024) não tiveram sucesso em demonstrar um efeito estatisticamente significativo em relação ao desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes utilizando técnicas de infusão estendida, indicando que essa ocorrência específica pode estar intrinsecamente conectada a uma infinidade de outros fatores contribuintes que influenciam o manejo abrangente da sepse.

Além disso, estudos abrangentes que investigam rigorosamente as ramificações da infusão prolongada no início da resistência bacteriana, incluindo a pesquisas realizadas por Cao G, et al. (2022), são de extrema importância para fornecer recomendações baseadas em evidências que possam orientar e refinar efetivamente as práticas clínicas no manejo de doenças infecciosas.

### **Lacunas e Inconsistências na Literatura**

Embora uma infinidade de investigações acadêmicas e estudos empíricos indiquem uma infinidade de benefícios associados à implementação de técnicas de infusão prolongada, particularmente no que diz respeito à sua eficácia na mitigação das taxas de mortalidade de curto prazo, é imperativo reconhecer as notáveis inconsistências e discrepâncias que existem na literatura existente sobre esse assunto.

Por exemplo, Li X, et al. (2023) relatam que os benefícios acima mencionados podem de fato estar confinados principalmente às fases iniciais da administração do tratamento, com efeitos mínimos ou insignificantes discernidos nos resultados de mortalidade a longo prazo, levantando questões sobre a sustentabilidade dessas vantagens.

Além disso, Sjövall F, et al. (2018) propõem que as estratégias de dosagem do antibiótico meropenem devem ser meticulosamente adaptadas e ajustadas de acordo com a função renal individual dos pacientes, particularmente no contexto de indivíduos sépticos que apresentam alterações em seus mecanismos de depuração renal. Essa necessidade urgente de ajustes personalizados e individualizados reflete inequivocamente a diversidade e a variabilidade inerentes das respostas clínicas que são frequentemente observadas em diferentes ambientes clínicos e populações de pacientes. A acentuada heterogeneidade que existe entre os vários estudos se torna ainda mais evidente na pesquisa conduzida por Álvarez-Moreno CA, et al. (2024), que relataram a ausência de diferenças estatisticamente significativas ao comparar a administração contínua versus a intermitente do antibiótico cefepima.

Essas descobertas convincentes servem para ressaltar os desafios formidáveis associados à generalização dos resultados e resultados da pesquisa para diversos regimes de antibióticos e diversas populações de pacientes. Além disso, como apontado por Richter DC, et al. (2021) e Winiszewski H, et al. (2022), as disparidades nas características dos pacientes e nos regimes de antibióticos empregados exacerbam ainda mais essa complexidade intrincada, tornando extremamente desafiador chegar a uma determinação definitiva e conclusiva sobre a superioridade de uma metodologia de tratamento sobre outra nesta arena clínica diferenciada.

### **Implicações Clínicas e Direções Futuras**

Os resultados que foram rigorosamente obtidos da avaliação abrangente e detalhada apresentada nesta revisão indicam claramente que a adoção de técnicas de infusão prolongada pode, de fato, representar uma modalidade terapêutica potencialmente eficaz durante as fases iniciais do tratamento da sepse, contribuindo significativamente para o aprimoramento dos resultados clínicos de curto prazo (VARDAKAS KZ, et al., 2018).

No entanto, continua sendo imperativo realizar investigações adicionais com o objetivo de examinar minuciosamente a eficácia dessa modalidade de tratamento em subpopulações distintas de pacientes, particularmente aqueles indivíduos que sofrem de insuficiência renal ou sofrem choque séptico e, além disso, estabelecer protocolos padronizados para a administração dessa intervenção (OSTHOFF M, et al., 2016).

Em sua pesquisa Roberts JA, et al. (2016), ressaltam e destacam a necessidade imperativa de uma maior quantidade de ensaios clínicos randomizados que sirvam efetivamente para autenticar, validar e corroborar a infinidade de vantagens e benefícios associados à implementação da infusão contínua em uma ampla variedade de populações de pacientes. Além do corpo de literatura existente, é imperativo que futuras pesquisas se aprofundem nos intrincados efeitos da infusão prolongada no fenômeno da resistência bacteriana, uma questão crítica que continua a estimular extensos debates e discussões entre acadêmicos e profissionais.

Conforme demonstrado pelas descobertas relatadas por Gwee A et al. (2018), particularmente em suas investigações envolvendo populações pediátricas, como bebês, a implementação da infusão contínua de antibióticos pode se mostrar significativamente mais eficaz em atingir e manter os níveis de medicamentos terapêuticos na corrente sanguínea, ressaltando assim a noção de que o desenvolvimento de estratégias de dosagem individualizadas é de suma importância para melhorar os resultados clínicos e mitigar a ocorrência de complicações adversas.

Além disso, é essencial que iniciativas de pesquisa suplementares priorizem a execução de ensaios clínicos randomizados em grande escala com o objetivo de estabelecer regimes de administração padronizados e, ao mesmo tempo, explorar as ramificações de longo prazo de tais protocolos de tratamento, conforme defendido pelas contribuições acadêmicas de Tilanus A e Drusano G (2023). Foi documentado por meio de uma série de investigações clínicas que a administração prolongada de antibióticos beta-lactâmicos produz uma infinidade de resultados vantajosos, particularmente no que diz respeito à notável redução das taxas de mortalidade de curto prazo e ao aumento das taxas de cura clínica entre pacientes afetados pela grave condição médica conhecida como sepse, que representa desafios significativos para os profissionais de saúde.

No entanto, as consequências de longo prazo dessa abordagem terapêutica, particularmente em termos do possível surgimento e desenvolvimento da resistência bacteriana, permanecem envoltas em ambigüidade e necessitam de mais investigações e esclarecimentos para compreender completamente as implicações de tal tratamento. Consequentemente, é de extrema importância que iniciativas adicionais de pesquisa sejam realizadas com vigor para fundamentar essas descobertas iniciais e elaborar recomendações abrangentes para a prática clínica, garantindo assim que as estratégias terapêuticas implementadas não sejam apenas seguras e eficazes, mas também ancoradas em uma base sólida de evidências rigorosas e extensas (ABDUL-AZIZ MH, et al., 2016; GARREAU R, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da execução de uma investigação exaustiva e meticulosa sobre os perfis relativos de eficácia e segurança associados à administração contínua versus intermitente de infusões de antibióticos, particularmente no tratamento de pacientes diagnosticados com sepse, vários estudos acadêmicos indicaram persistentemente uma infinidade de resultados benéficos que estão inerentemente ligados à administração prolongada de certos antibióticos beta-lactâmicos. Isso é especialmente verdadeiro para indivíduos que apresentam manifestações mais graves da doença, que podem abranger taxas de mortalidade significativamente reduzidas, juntamente com durações de recuperação notavelmente rápidas, ao mesmo tempo em que refletem uma redução considerável na probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana. No entanto, as supostas vantagens da terapia de infusão prolongada continuam a provocar debates e contendas substanciais na comunidade médica, um fenômeno que pode ser atribuído a uma infinidade de variáveis específicas do paciente e às complexidades inerentes associadas às infecções específicas que se manifestam em cada caso individual. Como resultado dessas discussões em andamento, torna-se extremamente essencial que mais pesquisas empíricas sejam realizadas, com o objetivo de estabelecer de forma definitiva e inequívoca a superioridade da infusão prolongada de antibióticos beta-lactâmicos. Em última análise, esses esforços facilitariam melhores resultados clínicos e taxas de cura para esse grupo específico de pacientes, que frequentemente requerem intervenções terapêuticas eficazes e robustas em seus regimes de tratamento.

**REFERÊNCIAS**

1. ABDUL-AZIZ MH, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive care medicine*, 2016; 42: 1535-1545.
2. ÁLVAREZ-MORENO CA, et al. Efficacy of Continuous vs. Intermittent Administration of Cefepime in Adult ICU Patients with Gram-Negative Bacilli Bacteremia: A Randomized Double-Blind Clinical Study. *Antibiotics*, 2024; 13(3): 229.
3. BARTON GJ. A survey of antibiotic administration practices involving patients with sepsis in UK critical care units. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2020; 42(1): 65-71.
4. CAO G, et al. Extended infusion of meropenem in neonatal sepsis: A historical cohort study. *Antibiotics*, 2022; 11(3): 341.
5. CHEN CHANGHUA CCH, et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of infectious diseases: meta-analysis and systematic review. 2019; 14632.
6. CHEN P, et al. Clinical outcomes of continuous vs intermittent meropenem infusion for the treatment of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, 2020; 29(8).
7. DULHUNTY JM, et al. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2015; 192(11): 1298-1305.
8. DUSZYNSKA W, et al. Continuous vs. intermittent vancomycin therapy for Gram-positive infections not caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Minerva anesthesiologica*, 2015; 82(3): 284-293.
9. GARREAU R, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulation of vancomycin administered by continuous injection in critically ill patient. *Antibiotics*, 2021; 10(10): 1228.
10. GWEE A, et al. Protocol for a randomised controlled trial of continuous infusions of vancomycin to improve the attainment of target vancomycin levels in young infants: The VANC trial. *BMJ open*, 2018; 8(11): 22603.
11. HANRAHAN T, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *International journal of antimicrobial agents*, 2015; 46(3): 249-253.
12. HUI LA, et al. Linezolid administration to critically ill patients: intermittent or continuous infusion? A systematic literature search and review. *Antibiotics*, 2022; 11(4): 436.
13. JAMAL JA, et al. Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *International journal of antimicrobial agents*, 2015; 46(1): 39-44.
14. KARABA SM, et al. Extended-infusion  $\beta$ -lactam therapy, mortality, and subsequent antibiotic resistance among hospitalized adults with gram-negative bloodstream infections. *JAMA Network Open*, 2024; 7(7): 2418234-2418234.
15. KONDO Y, et al. Prolonged versus intermittent  $\beta$ -lactam antibiotics intravenous infusion strategy in sepsis or septic shock patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Journal of Intensive Care*, 2020; 8: 1-11.
16. LI X, et al. Prolonged vs intermittent intravenous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics for patients with sepsis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Annals of Intensive Care*, 2023; 13(1): 121.
17. OSTHOFF M, et al. Prolonged administration of  $\beta$ -lactam antibiotics—a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss medical weekly*, 2016; 146(4142): 14368-14368.
18. RAFAILIDIS PI, FALAGAS ME. Benefits of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics in patients with sepsis: personal perspectives. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2020; 18(10): 957-966.
19. RICHTER DC, et al. Prolonged infusion of  $\beta$ -Lactams decreases mortality in patients with septic shock: a retrospective before-and-after study. *Antibiotics*, 2021; 10(6): 687.
20. ROBERTS JA, et al. Continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2016; 194(6): 681-691.

21. SJÖVALL F, et al. Maximally effective dosing regimens of meropenem in patients with septic shock. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018; 73(1): 191-198.
22. TILANUS A, DRUSANO G. Optimizing the use of beta-lactam antibiotics in clinical practice: a test of time. In: *Open Forum Infectious Diseases*. US: Oxford University Press, 2023; 10(7): 305.
23. VARDAKAS KZ, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet infectious diseases*, 2018; 18(1): 108-120.
24. WINISZEWSKI H, et al.  $\beta$ -lactam dosing at the early phase of sepsis: performance of a pragmatic protocol for target concentration achievement in a prospective cohort study. *Journal of Critical Care*, 2022; 67: 141-146.
25. WU CC, et al. Loading dose and efficacy of continuous or extended infusion of beta-lactams compared with intermittent administration in patients with critical illnesses: A subgroup meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2021; 46(2): 424-432.
26. ZHAO HY, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic efficacies of continuous versus intermittent administration of meropenem in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective randomized pilot study. *Chinese medical journal*, 2017; 130(10): 1139-1145.