

**Secretaria Municipal de Saúde
Gerência de Integração Assistencial
Departamento de Assistência Farmacêutica
Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CFT)**

**PARECER SOBRE MEDICAMENTOS PARA SEQUÊNCIA DE INTUBAÇÃO RÁPIDA NAS
UNIDADES DE PRONTO ATENDIMENTO DO MUNICÍPIO DE FLORIANÓPOLIS**

Este parecer tem por objetivo avaliar qual a melhor alternativa ao midazolam para sequência de intubação rápida no setor de Emergência. Pesquisa feita no Pubmed no dia 21 de maio de 2019, com os descritores: "rapid sequence intubation" (etomidate or ketamine or propofol or midazolam) com os seguintes filtros ativados: *Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews* resultou em 21 estudos e foram selecionados 8 após leitura do título e abstract. Dois foram excluídos após leitura do texto completo, restaram seis estudos.

Um ensaio clínico¹ que randomizou etomidato 0,3mg/kg/dose IV versus midazolam 0,1 mg/kg/dose IV com desfecho primário tempo de internação hospitalar e secundários mortalidade intra-hospitalar, tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e tempo em ventilação mecânica (VM). Como resultado apresentou dados de 122 pacientes com doença infecciosa presumível (63 etomidato, 59 midazolam). Tempo de internação hospitalar: midazolam 9,5 dias (intervalo interquartil 4,6-16 dias) e etomidato 7,3 dias (intervalo interquartil 3,1-13 dias). Sem diferença em tempo de internação na UTI e tempo de VM. Mortalidade hospitalar midazolam 21 de 59 (36% IC 95% 24-49%) e etomidato 26 de 61 (43% IC 95% 30-56%).

Estudo clínico randomizado (ECR)² com três grupos: Grupo 1: (n=20) etomidato 0,3 mg/Kg IV e 1,2 mg/Kg rocurônio IV, Grupo 2: (n=20) 0,3 mg/Kg etomidato IV, 1,2 mg/Kg rocurônio IV e 2 mg/Kg metilprednisolona IV 2-4 minutos antes do etomidato, Grupo 3: (n=20) midazolam 0,15 mg/Kg IV e 1,2 mg/Kg rocurônio IV. O estudo tinha por objetivo avaliar os efeitos de uma dose de etomidato e do uso de metilprednisolona previamente ao etomidato na hemodinâmica e níveis de cortisol. O desfecho primário foi o efeito do uso de corticoide no córtex da adrenal após uma dose de etomidato. Os desfechos secundários

foram o efeito do midazolam e etomidato na hemodinâmica. Para isto foi medido nível de cortisol plasmático, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca e escore SOFA na hora 4 e 24 do estudo. Nível de cortisol plasmático (desfecho primário) foi mais baixo na 4 hora no Grupo 1 comparado com Grupo 2 ($p < 0,001$) e 3 ($p < 0,001$) e na 24 hora ($p < 0,001$ e $p = 0,001$). Houve uma diferença na 24 hora entre os Grupos 2 e 3 ($p = 0,039$), como o cortisol mais alto neste último.

Pressão Arterial Sistólica (PAS) 4ª hora: redução significativa no grupo 1, comparado com grupo 2 ($p = 0,042$) e 3 ($p = 0,009$). PAS 24ª hora redução grupo 1 significativa comparada com grupo 2 ($p = 0,033$) e grupo 3 ($p = 0,021$). Não houve diferença entre Grupos 2 e 3. A Pressão Arterial Diastólica (PAD) foi menor após 24 horas no grupo 1, comparado com Grupo 2 ($p = 0,040$) e Grupo 3 ($p = 0,027$). A frequência cardíaca foi menor na 4 hora no Grupo 1 comparada com Grupos 2 e 3 ($p = 0,009$ e $p = 0,004$) e maior na 24 hora nesse mesmo grupo, comparada com Grupos 2 e 3 ($p = 0,005$ e $p = 0,001$). O Grupo 3 teve um menor escore SOFA na 4 hora ($p = 0,025$ Grupo 1 e $p = 0,008$ Grupo 2) e em 24 horas ($p = 0,039$ Grupo 1 e $p = 0,023$ Grupo 2).

Revisão Sistemática³ entre janeiro de 1950 e fevereiro de 2012 de ECR e estudos observacionais prospectivos e retrospectivos com objetivo de avaliar como desfecho primário a mortalidade geral (selecionaram ECR e observacional prospectivo para este desfecho) e como desfecho secundário insuficiência adrenal (estudos retrospectivos e prospectivos) em pacientes com sepse. Incluídos 10 estudos em pacientes com sepse ou choque séptico - 5 ECR, 2 observacionais prospectivos, 3 observacionais retrospectivos ($n = 1623$). Sete estudos avaliaram mortalidade, mas somente cinco com dados prospectivos foram incluídos ($n = 865$). Sete avaliaram insuficiência adrenal.

Com relação à mortalidade houve um aumento no risco com etomidato versus outros medicamentos para sequência de intubação rápida: RR 1.20 [IC 95% 1,02–1,42; Q statistic, 4,20; I2 4,9%]. Ao analisar dados somente de ECR manteve-se este resultado ($n = 759$): RR 1,26 [IC 95% 1,06–1,50; Q statistic 3,39; I2 statistic, 11,6%]. Entre os estudos que avaliaram mortalidade 28 dias após alta (3 ECR $n = 637$) o resultado foi RR 1.28 [IC 95% 1,06–1,54; Q statistic, 3,70; I2 46.0%], com maior risco para os indivíduos submetidos ao etomidato. O desfecho secundário insuficiência adrenal contou com sete estudos incluídos ($n = 1303$). Três ECR, 3 retrospectivos e 1 observacional prospectivo mostraram risco maior do etomidato RR 1,33 [IC 95% 1,22–1,46; Q statistic, 10,7; I2 43,9%]. Utilizando dados de ECR ($n = 844$)

persistiu o resultado RR 1,35 [IC 95% 1,24–1,47; Q statistic, 1,24; I2 statistic, 0,0%].

Revisão sistemática⁴ de ECR, estudos clínicos controlados e estudos observacionais até junho de 2008, que compararam dose de etomidato em bolus versus outros agentes utilizados para SIR. A dose variava de 0,2 a 0,4 mg/kg, com a maioria utilizando doses de 0,3 mg/kg e doses “standard” para intubação de tiopental, propofol, cetamina e benzodiazepínicos com ou sem narcóticos foram usados como comparadores. Objetivo primário foi avaliar o efeito de uma dose única de etomidato no nível de cortisol sérico comparado com outros agentes IV para indução. Como objetivos secundários relaciona comparar o efeito de etomidato em mortalidade, número de dias na UTI, no hospital e na VM. Incluídos 18 ECR, 1 observacional prospectivo e 1 estudo retrospectivo. Nível de cortisol: 16 ECR investigaram relação entre etomidato e grupo comparador (n=810). Doze ECR eram clinicamente homogêneos e incluíram pacientes para cirurgia eletiva e 4 conduzidos em pacientes críticos. Para análise do nível de cortisol agruparam dados de 9 estudos que reportaram níveis de cortisol nos mesmos intervalos pós indução. Havia diferença entre o etomidato e controles em 1 hora [diferença 6,1 g/dL; IC 95% 2,4 to 9,9 µg/dL; p =0,001], 2 horas [diferença 13,3 µg/dL; IC 95% 7,7 to 18,9 µg/dL; p<0,001], 3 horas [diferença 12,6 µg/dL; IC 95% 6,6 a 18,4 µg/dL; p<0,001], e 4 horas [diferença 16,4 µg/dL; IC 95% 9,7 a 23,1 µg/dL; p<0,001] pós indução. Não havia diferença após 5 horas [diferença 8,7 µg/dL; 95% CI -2,6 a 19,9 µg/dL; p=0,13]. Quatro ECR reportaram dados após 7 e 12 horas. Todos estudos relataram valores de cortisol semelhante ou acima do basal. Mortalidade: seis ECR, 1 estudo observacional prospectivo, 1 estudo retrospectivo. Sete dos oito estudos foram em pacientes criticamente doentes (n=741). Dados de cinco dos ECR em pacientes de UTI foram agrupados. O Odds Ratio agrupado (OR) para mortalidade foi 1.14 [IC 95% 0,81 to 1,60; p=0,59] para pacientes tratados com etomidato comparados com controles. Para o desfecho tempo na UTI: 4 ECR e tempo na ventilação: 3 ECR - somente um estudo em pacientes de trauma (n=30) reportou diferença nos dois desfechos: tempo na ventilação (6,3 versus 1,5 days; p=0,007) e tempo na UTI (8,1 versus 3,0 dias; p=0,011). Três ECR e 1 estudo observacional prospectivo apresentaram resultados mistos para o desfecho tempo de internação hospitalar.

Revisão Sistemática de ECR⁵ e estudos observacionais (coorte prospectiva ou retrospectiva) até 16 de julho de 2014. O desfecho primário foi mortalidade geral para pacientes com sepse. Desfechos secundários insuficiência adrenal, tempo na UTI e duração

da VM. Comparou etomidato em dose única versus outros sedativos ou nenhum agente. Dezoito estudos - 2 ECR, 3 análises post hoc de ECR (considerados equivalentes a um estudo observacional), 13 coortes - 10 retrospectivos, 3 prospectivos (n=5552). Etomidato comparado com midazolam em dois estudos, com cetamina em um estudo, outros estudos não especificaram os comparadores. Desfecho mortalidade geral: dados de ECR: RR 1,20 [IC 95% 0,84-1,72; p=0,31, I²=0%]. Dados de estudos observacionais: RR 1,05 [IC 95% 0,97-1,13; p=0,23, I²=25%]. Desfecho insuficiência adrenal incluiu 8 estudos RR 1,42 [IC 95% 1,22-1,64; p<0,00001]. Tempo de internação hospitalar, tempo de internação UTI, duração de VM não tiveram análise combinada devido disponibilidade limitada de dados.

Revisão Sistemática⁶ de 1983 até junho 2010. Desfecho primário: mortalidade geral 28 dias. Desfecho secundário: frequência de Insuficiência Adrenal. Incluídos 19 estudos. Encontrados 4 ECR de etomidato versus comparadores. Nestes estudos etomidato foi associado com acréscimo de dias em VM (28 vs 17 dias p<0,01) e tempo de internação UTI (11,6 vs 6,4 dias, p<0,01). Estudos de ins adrenal no setor de Emergência incluem Schenarts et al. (excluído da nossa seleção, mas já tratado em outras revisões sistemáticas) de etomidato x midazolam e Jabre e al. que estudou ins adrenal em etomidato (n=234) versus cetamina (n=235), 81% versus 42%, p<0,0001. Nos dados de mortalidade entre etomidato e seus comparadores, os resultados dos estudos isolados foram conflitantes. Quando meta-analisados houve aumento de risco para mortalidade com etomidato versus controles de RR 1,19 [IC 95% 1,10-1,30, 14 estudos, n=3516, p<0,00001, I²=64%]. Ainda na meta-análise do efeito do etomidato versus seus comparadores houve aumento no RR com etomidato de 1,64 para ins. adrenal [IC 95% 1,52-1,77, 14 estudos, n=2854, p<0,00001, I²=88%].

Dentre os medicamentos utilizados para Sequência de Intubação Rápida, embora a literatura seja pobre no assunto, etomidato e cetamina parecem garantir maior estabilidade hemodinâmica. Isto poderia representar uma vantagem em relação ao midazolam em pacientes hipotensos ou com risco de hipotensão. O papel negativo de etomidato na disfunção adrenal na sepse e resultados de aumento de mortalidade neste cenário nos afastam da incorporação desta tecnologia nas Unidades de Pronto Atendimento. Desta forma, a incorporação de cetamina parece ser o mais próximo do ideal para utilização em situações onde midazolam possa não ser uma boa opção.

RECOMENDAÇÃO: Incorporação da cetamina na REMUME.

Referências:

1. Tekwani KL, Watts HF, Sweis RT, Rzechula KH, Kulstad EB. Ann Emerg Med. A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study 2010 Nov;56(5):481-9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.05.034
2. Meyancı Köksal G, Erbabacan E, Tunalı Y, Karaören G, Vehid S, Öz H. The effect of single dose etomidate during emergency intubation on hemodynamics and adrenal cortex. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2015 Sep; 21(5):358-65. doi: 10.5505/tjtes.2015.06325.
3. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis. Crit Care Med. 2012 Nov; 40(11):2945-53. doi: 10.1097/CCM.0b013e31825fec26
4. Hohl CM, Kelly-Smith CH, Yeung TC, Sweet DD, Doyle-Waters MM, Schulzer M. The effect of a bolus dose of etomidate on cortisol levels, mortality, and health services utilization: a systematic review. Ann Emerg Med. 2010 Aug; 56(2):105-13.e5. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.01.030)
5. Gu WJ, Wang F, Tang L, Liu JC. Single-dose etomidate does not increase mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. Chest. 2015 Feb; 147(2):335-346. doi: 10.1378/chest.14-1012)
6. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. Intensive Care Med. 2011 Jun; 37(6):901-10. doi: 10.1007/s00134-011-2160-1. Epub 2011 Mar 4