

Efeito do etomidato na mortalidade de pacientes sépticos: revisão sistemática e metanálise

Effect of etomidate in mortality of septic patients: systematic review and meta-analysis

Carlos Alberto de Melo Filho¹, Camila Alves Melo², Rafael Lima Soares³

¹Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro - Maranhão - Brasil.

²Hospital Regional do Sertão Central, Quixeramobim - Ceará - Brasil.

³Hospital Municipal Materno Infantil Nossa Senhora das Mercês, Pinheiro - Maranhão - Brasil.

To cite this article: de Melo Filho C.A. Melo C.A. Soares R.L. Efeito do etomidato na mortalidade de pacientes sépticos: revisão sistemática e metanálise. Brazilian Journal of Emergency Medicine 2022; 2(2): 16-21.

RESUMO

Introdução: O Etomidato é muito utilizado na sequência rápida de intubação por proporcionar sedação rápida e eficaz com mínimo efeito hemodinâmico agudo. Entretanto, o fármaco demonstrou causar supressão adrenal mesmo em dose única, embora seu significado clínico permaneça pouco compreendido. **Objetivo:** Avaliar se a dose única de etomidato aumenta mortalidade em pacientes com sepse ou choque séptico. **Metodologia:** metanálise dos últimos 10 anos nas bases PubMed, BVSaúde, Scopus e Embase. A pesquisa foi realizada utilizando a seguinte estratégia de busca: (((sepsis) OR (septic shock)) AND (etomidate)) AND (rapid sequence intubation). O desfecho primário analisado foi a mortalidade. O método de Mantel-Haenszel com modelagem de efeitos aleatórios foi usado para calcular RRs agrupados e ICs de 95%. O *p*-valor foi considerado estatisticamente significativo quando $< 0,05$. O software RStudio para a realização das análises estatísticas. **Resultados:** 10 artigos foram incluídos para análise. Não houve associação significativa entre mortalidade e administração de dose única de etomidato em pacientes com sepse ou choque séptico (RR, 1.06; IC 95%, 0.97; 1.15; $p = 0.14$). Houve evidência baixa de heterogeneidade ($I^2 = 14\%$). Não observamos viés de publicação nesse banco de dados pela inspeção do gráfico em funil e testes estatísticos (teste de Egger, p -valor = 0.96; teste de Begg, p -valor = 0.96). **Conclusão:** Os resultados encontrados sugerem que o uso do etomidato em dose única para sequência rápida de intubação não aumenta mortalidade de pacientes com sepse ou com choque séptico e pode continuar sendo utilizado como indutor para esses pacientes.

Palavras-chave: Etomidato. Sepse. Mortalidade. Indução e Intubação de Sequência Rápida.

ABSTRACT

Introduction: Etomidate is widely used in the rapid sequence of intubation because it provides rapid and effective sedation with minimal acute hemodynamic effect. However, the drug has been shown to cause adrenal suppression even in a single dose, although its clinical significance remains poorly understood. **Objective:** To evaluate whether the single dose of etomidate increases mortality in patients with sepsis or septic shock. **Methodology:** a meta-analysis of the last 10 years in PubMed, BVSaúde, Scopus, and Embase databases. The research was conducted using the following search strategy: (((sepsis) OR (septic shock)) AND (etomidate)) AND (rapid sequence intubation). The primary outcome analyzed was mortality. The Mantel-Haenszel method with random effects modeling was used to calculate grouped RRs and 95% ICs. The *p*-value was considered statistically significant when < 0.05 . The RStudio software for performing statistical analyses. **Results:** 10 articles were included for analysis. There was no significant association between mortality and single-dose administration of etomidate in patients with sepsis or septic shock (RR, 1.06; CI 95%, 0.97; 1.15; $p = 0.14$). There was low evidence of heterogeneity ($I^2 = 14\%$). We did not observe publication bias in this database by funnel chart inspection and statistical tests (Egger test, p -value = 0.96; Begg test, p -value = 0.96). **Conclusion:** The results suggest that the use of single-dose etomidate for rapid intubation sequence does not increase the mortality of patients with sepsis or septic shock and may continue to be used as an inducer for these patients.

Keywords: Etomidate. Sepsis. Mortality. Rapid Sequence Induction and Intubation.

Correspondence to: Carlos Alberto de Melo Filho
E-mail: carlos.amf@discente.ufma.br

INTRODUÇÃO

Sequência rápida de intubação (SRI) consiste na técnica de administrar, após a pré-oxigenação e otimização do paciente, um agente indutor potente seguido imediatamente por um agente bloqueador neuromuscular (ABNM). É a técnica de escolha quando a intubação de emergência estiver indicada e o paciente não apresentar características de via aérea difícil¹.

Dentre os agentes indutores, o etomidato é o mais utilizado na emergência, principalmente por ter efeito rápido e pouca alteração na hemodinâmica do paciente. A droga é um derivado imidazólico que não tem atividade analgésica, sendo primariamente hipnótico. Além disso, é cerebroprotetor e pode ser usado em pacientes com doenças reativas das vias aéreas, pois não libera histamina^{1,2}.

No entanto, seu uso para a SRI em pacientes com sepse ou choque séptico é controverso, visto que mesmo em dose única o etomidato pode inibir a atividade da 11-beta-hidroxilase e desencadear supressão adrenal, levando a diminuição das concentrações séricas de cortisol.³ Esse efeito é ainda mais perigoso quando consideramos o paciente séptico, os quais estão com o cortisol sérico diminuídos e níveis mais altos são necessários para manter a homeostase⁴.

Embora a insuficiência adrenal (IA) pelo uso do etomidato já seja consenso na literatura, ainda não está claro o seu efeito na mortalidade dos pacientes sépticos. Isso porque os estudos que abordam a mortalidade relacionada a dose única de etomidato são limitados e seus resultados são divergentes^{1,4,5,6}.

Nesse sentido, este estudo revisou a literatura atual disponível com objetivo de avaliar se a dose única de etomidato aumenta mortalidade em pacientes com sepse ou choque séptico.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com metanálise dos últimos 10 anos nas bases de dados PubMed, BVSaúde, Embase e Scopus. A última busca foi realizada por um autor em 16 de setembro de 2021, utilizando-se os descritores “sepsis”, “septic shock”, “etomidate”, “Rapid Sequence Intubation”, combinados com os operadores booleanos “OR” e “AND”: (((sepsis) OR (septic shock)) AND (etomidate)) AND (rapid sequence intubation).

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: 1- ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos de coorte (prospectivo ou retrospectivo); 2- estudos que avaliaram pacientes com sepse ou choque séptico com dose única de etomidato.

Revisões de literatura, relatos de caso, diretrizes e comentários; artigos com animais, crianças e in vitro; artigos que estavam fora do período estudado; e artigos que não estavam relacionados com os objetivos deste estudo foram excluídos.

Os resultados foram exportados para o site “Rayyan intelligent systematic review” para facilitar o processo de inclusão e exclusão dos artigos e os seguintes passos foram realizados: 1- leitura atenta dos títulos e resumos; 2- exclusão e inclusão de artigos; 3- leitura completa dos artigos incluídos; 4- extração de dados; 5- análise dos dados.

Extraíu-se autor, ano de publicação, desenho do estudo, número de participantes, média de idade dos participantes, sexo em %, tempo até desfecho estudado e mortalidade. Os dados então foram tabulados no Excel 2013 para a análise dos autores. Posteriormente foram exportados para o software RStudio para a realização das análises estatísticas.

O desfecho primário analisado foi a mortalidade. As diferenças foram expressas como risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com a estatística I^2 , que é uma medida quantitativa de inconsistência entre os estudos. Estudos com estatística I^2 de 0% a 25% foram considerados com heterogeneidade leve ou aceitável, aqueles com I^2 de 25% a 50% foram considerados de moderada heterogeneidade e aqueles com estatística I^2 de > 50% foram considerados de alta heterogeneidade⁷. O método de Mantel-Haenszel com modelagem de efeitos aleatórios foi usado para calcular RRs agrupados e ICs de 95%. O *p*-valor foi considerado estatisticamente significativo quando < 0,05. O viés de publicação foi avaliado por meio do gráfico de funil no qual os log RRs foram plotados em relação aos seus SEs e por meio dos testes de Egger e Begg.

Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida e relatada em conformidade com PRISMA (Itens de Relatório Preferenciais para Revisões e Meta-Análises)⁸.

RESULTADOS

A busca resultou em 496 publicações, sendo 24 da base PubMed, 14 da BVSaúde, 457 da Scopus e 1 da Embase. Desses, 47 eram duplicados; 115 estavam fora do período analisado; 202 eram revisões de literatura, relatos de caso, diretrizes ou comentários; 29 eram estudos com animais, crianças e in vitro e foram excluídos. 103 artigos em texto completo foram examinados e 93 estudos não estavam relacionados com os objetivos deste estudo. Assim, apenas 10 artigos foram incluídos para análise (Imagem 1).

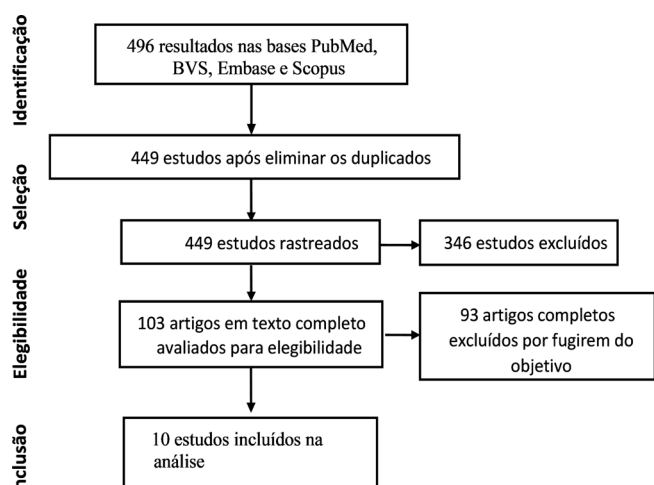


Imagem 1. Fluxograma do processo de inclusão de estudos na metanálise.

A tabela 1 apresenta as principais características dos estudos incluídos e a tabela 2 os dados do desfecho analisado. Dos estudos incluídos, 9 eram coortes retrospectivas e 1 era um estudo de coorte dentro de um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo avaliando o uso de baixa dose de hidrocortisona em pacientes cirróticos sépticos. A média de idade foi maior no grupo etomidato em 7 dos 10 estudos e o sexo masculino predominou no grupo etomidato em 7 pesquisas incluídas. Em relação a mortalidade, a proporção de mortes no grupo etomidato só foi maior que a do grupo controle em 4 estudos.

A imagem 2 apresenta os resultados da análise estatística dos dados combinados. Não houve associação significativa entre mortalidade e administração de dose única de etomidato em pacientes com sepse ou choque séptico (RR, 1.06; IC 95%, 0.97; 1.15; $p=0.14$).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão

Autor/ano	Desenho do estudo	Nº Pacientes (Etomidato/Controle)	Média de idade (Etomidato/Controle)	Sexo Masculino, %, (Etomidato/Controle)	Tempo até desfecho
Cagliani et al., 2021 ⁹	Estudo de coorte retrospectivo	44 (34/10)	72,8/64,4	55,8/60	Não especificado
Hidalgo et al., 2020 ¹⁰	Estudo de coorte retrospectivo	129 (94/35)	59,3/ 59,4	63,8/ 51,4	30 dias
Van Berkel et al., 2017 ¹¹	Estudo de coorte retrospectivo	230 (115/115)	59,3/59,8	51,3/53,9	Não especificado
Bastin et al., 2014 ¹²	Estudo de coorte retrospectivo	157 (110/47)	55,3/60,2	53,6/46,8	28 dias
Alday et al., 2014 ¹³	Estudo de coorte retrospectivo	166 (83/83)	60,8/59,6	60,2/54,2	Não especificado
Sunshine et al., 2013 ¹⁴	Estudo de coorte retrospectivo	824 (452/372)	59,2/53,4	60,1/56,1	Não especificado
McPhee et al., 2013 ¹⁵	Estudo de coorte retrospectivo	2014 (1102/912)	62,5/58,9	53,2/53,1	Não especificado
Jung et al., 2012 ¹⁶	Estudo de coorte retrospectivo	102 (60/42)	71/68	73/67	28 dias
Ehrman et al., 2011 ¹⁷	Estudo de coorte retrospectivo	230 (173/57)	64/63,2	49,1/70,1	Não especificado
Cherfan et al., 2011 ¹⁸	Coorte dentro de um ECR duplo-cego controlado por placebo	62 (23/39)	64/58	61/59	28 dias

Tabela 2. Dados dos resultados dos estudos incluídos na revisão

Autor, ano	Etomidato		Controle	
	Mortalidade, n (%)	Sobrevivente, n (%)	Mortalidade, n (%)	Sobrevivente, n (%)
Cagliani et al., 2021 ⁹	13 (38,2)	21 (61,8)	4 (40)	6 (60)
Hidalgo et al., 2020 ¹⁰	21 (22,3)	73 (77,7)	8 (22,9)	27 (77,1)
Van Berkel et al., 2017 ¹¹	49 (42,6)	66 (57,4)	36 (31,3)	79 (68,7)
Bastin et al., 2014 ¹²	38 (34,5)	72 (65,5)	18 (38,3)	29 (61,7)
Alday et al., 2014 ¹³	38 (45,8)	45 (54,2)	36 (43,4)	47 (56,6)
Sunshine et al., 2013 ¹⁴	175 (38,7)	277 (61,3)	108 (29,0)	264 (71,0)
McPhee et al., 2013 ¹⁵	410 (37,2)	692 (62,8)	345 (37,8)	567 (62,2)
Jung et al., 2012 ¹⁶	17 (28,4)	43 (71,6)	14 (33,4)	28 (66,6)
Ehrman et al., 2011 ¹⁷	76 (43,9)	97 (56,1)	26 (45,6)	31 (54,4)
Cherfan et al., 2011 ¹⁸	21 (91)	2 (9)	33 (84)	6 (16)

Houve baixa evidência de heterogeneidade ($I^2 = 14\%$). O RR foi estatisticamente significativo (RR, 1,33; IC 95%, 1,10-1,62) apenas em um estudo.¹⁴ A exclusão adicional de qualquer estudo único não alterou materialmente o RR geral combinado, com uma faixa de 1,01 (IC 95%, 0,92-1,10) a 1,16 (IC 95%, 1,03-1,30).

Além disso, como o ponto de tempo para avaliar a mortalidade diferiu entre os estudos, uma análise adicional de sensibilidade foi realizada agrupando os dados de três estudos focados apenas na mortalidade em 28 dias (imagem 3).

Ainda assim não havia um risco significativamente maior de morte em indivíduos expostos ao etomidato (RR agrupado 0.95; IC 95% 0.76; 1.19; $p = 0.68$; I^2 , 0%).

Em relação ao viés de publicação, observou-se uma assimetria na base do funil para o lado de resultados que não mostravam associação entre dose única de etomidato e mortalidade de pacientes sépticos (imagem 4). Os testes estatísticos não evidenciaram viés de publicação (teste de Egger, p -valor = 0.96; teste de Begg, p -valor = 0.96).

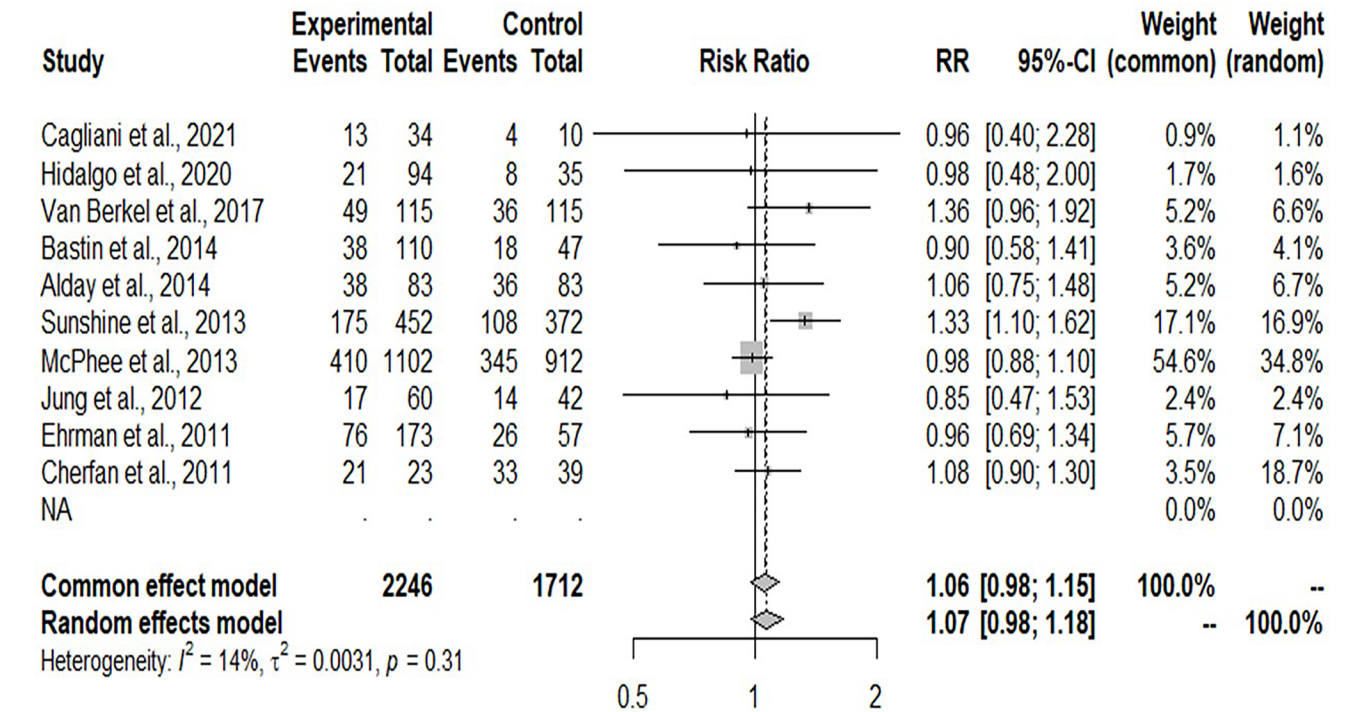


Imagem 2. Efeito do etomidato em dose única na mortalidade de pacientes com sepse ou choque séptico.

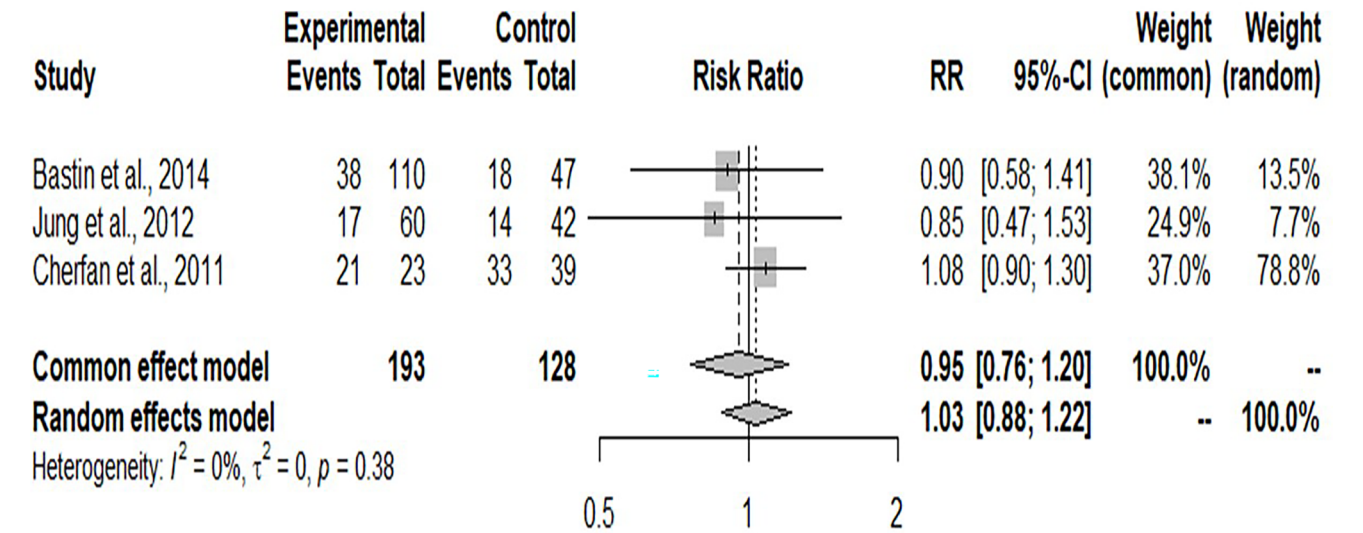


Imagem 3. Efeito do etomidato em dose única na mortalidade de pacientes com sepse ou choque séptico em 28 dias.

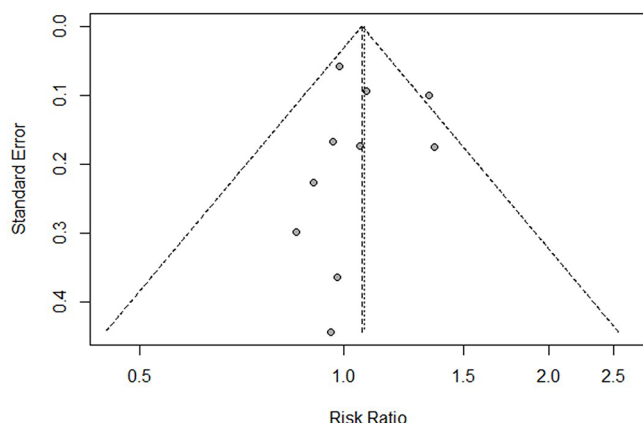


Imagem 4. Gráfico em funil para mortalidade em pacientes com sepse ou choque séptico com dose única de etomidato.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise encontrou 10 estudos observacionais avaliando a mortalidade de pacientes com sepse ou choque séptico relacionada a dose única de etomidato na SRI. A análise dos dados mostrou que a dose única do etomidato na SRI não aumentou mortalidade em pacientes sépticos ou com choque séptico.

Os resultados deste estudo confrontam uma metanálise realizada em 2012¹⁹, na qual houve associação de dose única de etomidato com mortalidade. Em seu estudo, Chan e colaboradores¹⁹ encontraram RR agrupado de 1,20 (IC 95% 1,02–1,42) e, quando agruparam estudos que mostravam mortalidade em 28 dias, o RR agrupado era de 1,08 (IC 95% 0,95–1,21; $p = 0,028$). Entretanto, o RR combinado para mortalidade de todos os cinco estudos foi de 1,16 (IC 95% 1,02–1,29; $p = 0,276$) após a metodologia de preenchimento e corte. Além disso, a metanálise tinha apenas 5 estudos.

Os resultados da metanálise de Albert e colaboradores (2011)²⁰ também divergiu dos resultados desta análise. Os autores avaliaram a associação da mortalidade de pacientes graves com dose única de etomidato e concluíram que havia associação, inclusive em pacientes sépticos. Entretanto, esse resultado se baseou em uma análise de um grupo de 7 estudos. Além disso, a heterogeneidade era de 75% e quando se adota um modelo de efeitos aleatórios apropriados, não há associação (RR, 1,12; IC 95%, 0,91–1,38; $P = 0,29$).

O ECR de Karis et al. (2010)²¹ também mostrou associação entre mortalidade e uso de etomidato. Nos resultados desses autores a mortalidade foi 7% maior nos pacientes que receberam etomidato e 9% a mais em pacientes sépticos que recebam uma dose de etomidato. Entretanto, ressalta-se que os pacientes que receberam etomidato para a intubação tinham uma pontuação maior no

Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) e que a porcentagem de pacientes com choque séptico era maior no grupo etomidato, o que pode ter influenciado nos resultados. Além disso, o estudo tinha uma população pequena.

Em relação aos estudos observacionais analisados, a proporção de mortes no grupo etomidato foi maior que a do grupo controle em 4^{11,13,14,18} estudos incluídos em nossa metanálise. Entretanto, apenas em um¹⁴ houve associação (RR, 1,33; IC 95%, 1,10–1,62). No estudo de Sunshine et al. (2013)¹⁴ a média de idade do grupo etomidato era quase 6 anos a mais que no grupo controle, o que pode ter influenciado na maior mortalidade.

Os resultados deste estudo foram parecidos com os de Gu et al., (2015)²², uma metanálise que incluiu 18 estudos, sendo que 16 eram observacionais e 2 eram ECR. Para os autores, não houve associação significativa entre dose única de etomidato e morte em pacientes sépticos. No subgrupo de ECRs, a análise evidenciou RR de 1,20 (IC 95%, 0,84–1,72; $P = 0,31$), enquanto no subgrupo de estudos observacionais o RR foi de 1,05 (IC 95%, 0,97–1,13; $P = 0,23$). Destaca-se, também, a baixa heterogeneidade dos dados, sendo de 0% no grupo do ECRs e 25% nos estudos observacionais.

Ainda em conformidade com os resultados desta análise, um ECR de 2009²³ também não evidenciou associação entre dose única de etomidato e mortalidade em 28 dias de pacientes sépticos (81 (35%) óbitos vs. 72 (31%) óbitos, $P = 0,36$). O estudo tinha 469 pacientes e as características basais eram semelhantes nos dois grupos.

Deve-se considerar que este estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, encontramos poucos trabalhos que avaliaram a mortalidade no paciente séptico associada ao etomidato nos últimos anos. Além disso, nenhum ensaio clínico randomizado foi incluído, sendo todos os dados oriundo de estudos observacionais. Por fim, a mortalidade é influenciada por múltiplos fatores, incluindo doenças prévias e o estado hemodinâmico, os quais não foram levados em consideração neste trabalho e podem ter sido viés de seleção.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados sugerem que o uso do etomidato em dose única para SRI não aumenta mortalidade de pacientes com sepse ou com choque séptico e pode continuar sendo utilizado como indutor para esses pacientes. No entanto, nossa análise foi construída exclusivamente por estudos observacionais e deve ser interpretada com cautela. Assim, destaca-se a necessidade de novos ECRs para usar o etomidato em pacientes sépticos com maior segurança.

REFERÊNCIAS

1. Brown CA, Sakles JC, Mick NW. Manual de Walls para o Manejo da Via Aérea na Emergência. 5nd ed. revisão técnica: Denis Colares Siqueira de Oliveira, Hélio Penna Guimarães. – 5. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2019.
2. Zed PJ, Abu-Laban RB, Harrison DW. Intubating conditions and hemodynamic effects of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: an observational cohort study. *Acad Emerg Med*. 2006 Apr;13(4):378-83.
3. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, Smith PW, Dart BW, Barker DE. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma*. 2008 Sep;65(3):573-9.
4. De La Grandville B, Arroyo D, Walder B. Etomidate for critically ill patients. Con: Do you really want to weaken the frail. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(11):511-514.
5. I van den Heuvel, TE Wurmb, BW Böttiger, M Bernhard. Etomidate pros and cons - more discussion than evidence. *Curr Opin Anesthesiol*. 2013;(4):404 - 408.
6. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis. *Intensive Medicine*. 2012;(11):2945-2953.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Editora do Ministério da Saúde;2012.
8. Itens P, Revis R, Uma P. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(2):335-342.
9. Cagliani JA, Ruhemann A, Molmenti E, Smith C, Coppa G, Barrera R. Association between Etomidate Use for Rapid Sequence Intubation and Adrenal Insufficiency in Sepsis. *Cureus*. 202;13(2):e13445.
10. Hidalgo DC, Amin V, Hukku A, Kutlu K, Rech MA. Etomidate Use for Rapid Sequence Intubation Is Not Associated With Nosocomial Infection. *J Pharm Pract*. 2020; (11):897190020979610.
11. Van Berkel MA, Exline MC, Cape KM, et al. Increased incidence of clinical hypotension with etomidate compared to ketamine for intubation in septic patients: A propensity matched analysis. *J Crit Care*. 2017;38:209-214.
12. Thompson Bastin ML, Baker SN, Weant KA. Effects of etomidate on adrenal suppression: a review of intubated septic patients. *Hosp Pharm*. 2014;(2):177-83.
13. Alday NJ, Jones GM, Kimmons LA, Phillips GS, McCallister JW, Doepker BA. Effects of etomidate on vasopressor use in patients with sepsis or severe sepsis: A propensity-matched analysis. *J Crit Care*. 2014;(4):517-522.
14. Sunshine JE, Deem S, Weiss NS, Yanez ND, Daniel S, Keech K, Brown M, Treggiari MM. Etomidate, adrenal function, and mortality in critically ill patients. *Respir Care*. 2013;58(4):639-46.
15. McPhee LC, Badawi O, Fraser GL, et al. Single-dose etomidate is not associated with increased mortality in ICU patients with sepsis: Analysis of a large electronic ICU database. *Crit Care Med*. 2013;(3):774-783.
16. Jung B, Clavieras N, Nougaret S, et al. Effects of etomidate on complications related to intubation and on mortality in septic shock patients treated with hydrocortisone: A propensity score analysis. *Crit Care*. 2012;(6):1-10
17. Cherfan AJ, Tamim HM, AlJumah A, et al. Etomidate and mortality in cirrhotic patients with septic shock. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;(22):1-8
18. Ehrman R, Wira C, Lomax A, et al. Etomidate use in severe sepsis and septic shock patients does not contribute to mortality. *Intern Emerg Med*. 2011;(3):253-257.
19. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;(11):2945-2953.
20. Albert, Stewart G., Srividya Ariyan, and Ayesha Rather. "The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review." *Intensive care medicine*. 2011;(6)901-910.
21. Tekwani KL, Watts HF, Sweis RT, Rzechula KH, Kulstad EB. A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study. *Ann Emerg Med*. 2010;(5):481-489.
22. 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;(2):335-346.
23. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;(374):293-300.