



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Supressão Adrenal pelo Etomidato: Isso Realmente Importa?

Adrenal Suppression from Etomidate: Does It Really Matter?

Lauro de Almeida Passos Filho¹, Lucas Pla Cid Senra^{1*}, Yuri Vasconcelos Pitombo Tubone², Reinaldo da Silva Santos Junior³

¹Residência de Medicina Intensiva, Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Bahia;
²Preceptoria da Residência de Terapia Intensiva, Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Bahia; ³Chefia do Serviço de Terapia Intensiva, Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

O etomidato permanece amplamente utilizado para indução anestésica durante a intubação traqueal do paciente criticamente enfermo, em razão de sua relativa estabilidade hemodinâmica imediata. Contudo, a inibição da 11 β -hidroxilase e a consequente supressão transitória da produção de cortisol sustentam controvérsia persistente há mais de quatro décadas. As primeiras preocupações surgiram em 1983, quando Ledingham e Watt relataram aumento de mortalidade em pacientes politraumatizados submetidos à sedação contínua com etomidato em unidade de terapia intensiva. Desde então, a discussão deslocou-se para o impacto clínico da dose única administrada para intubação. Revisões sistemáticas e metanálises recentes sintetizaram evidências heterogêneas sem resolver definitivamente a tensão entre benefício hemodinâmico imediato e potencial dano endócrino. Em 2025, o ensaio pragmático multicêntrico RSI randomizou 2.365 adultos criticamente enfermos para cetamina ou etomidato. Não houve redução da mortalidade hospitalar em 28 dias com o uso de cetamina; ao contrário, observou-se maior incidência de colapso cardiovascular peri-intubação nesse grupo. À luz da medicina baseada em evidências, o etomidato não deve ser tratado como agente universalmente ideal nem como fármaco a ser rotineiramente abandonado. A decisão deve ser contextual, integrada ao risco hemodinâmico imediato, ao comparador disponível e à distinção entre plausibilidade biológica e benefício clínico comprovado.

Palavras-chave: Etomidato; Sequência Rápida de Intubação; Terapia Intensiva; Insuficiência Adrenal; Medicina Baseada em Evidências.

Etomidate remains widely used for anesthetic induction during tracheal intubation of critically ill patients because of its relative immediate hemodynamic stability. However, inhibition of 11 β -hydroxylase and transient cortisol suppression have sustained long-standing controversy for over four decades. Early concerns arose in 1983 when Ledingham and Watt reported increased mortality in trauma patients receiving continuous etomidate sedation in the intensive care unit. Since then, debate has shifted to the clinical impact of a single bolus dose for intubation. Recent systematic reviews and meta-analyses have synthesized heterogeneous data without definitively settling the balance between short-term hemodynamic benefit and potential endocrine harm. In 2025, the pragmatic multicenter RSI trial randomized 2,365 critically ill adults to ketamine or etomidate and found no reduction in 28-day in-hospital mortality with ketamine, while cardiovascular collapse during intubation

Correspondence addresses:

Dr. Lucas Pla Cid Senra
lucaspla.80@gmail.com

Received: December 15, 2025

Revised: January 25, 2026

Accepted: February 20, 2026

Published: March 31, 2026

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2026 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

was more frequent with ketamine. Current evidence therefore supports a contextual rather than dogmatic approach to etomidate use, guided by immediate hemodynamic risk, the relevant comparator, and the distinction between biologic plausibility and demonstrated patient-centered benefit.

Keywords: Etomidate; Rapid Sequence Intubation; Critical Care; Adrenal Insufficiency; Evidence-Based Medicine.

Quando Surgiram as Primeiras Preocupações sobre a Segurança do Etomidato?

O etomidato foi introduzido na prática clínica na Europa em 1972 e aprovado nos Estados Unidos em 1983. Ainda naquele ano, cartas publicadas no *The Lancet* levantaram preocupação ao descrever aumento da mortalidade em pacientes traumatizados submetidos à sedação contínua após sua introdução institucional.^{1,2}

Em 1983, Ledingham e Watt relataram, de forma preliminar, um aumento da mortalidade associado ao uso de etomidato em infusão contínua em pacientes politraumatizados internados em UTI. Apesar de escores de gravidade semelhantes e menor idade média no período mais recente, a mortalidade aumentou significativamente entre 1979–1980 e 1981–1982 (28% vs. 47%; $p < 0,05$). Esse incremento foi observado exclusivamente em pacientes submetidos à ventilação mecânica que sobreviveram por mais de cinco dias após o trauma, sendo atribuído principalmente a uma maior incidência de infecções.^{1,2}

Uma análise mais detalhada revelou que, nesse intervalo, houve mudança no padrão de sedação institucional, com substituição de benzodiazepínicos por etomidato. A reclassificação retrospectiva dos pacientes de acordo com o agente sedativo sugeriu que essa alteração poderia explicar a diferença nas taxas de mortalidade. Paralelamente, observações de outros pesquisadores da mesma instituição já apontavam uma associação entre insuficiência adrenal e maior mortalidade em pacientes críticos, com evidência de níveis reduzidos de cortisol sérico nos pacientes expostos ao etomidato.^{3,4}

Nas décadas seguintes, o debate deslocou-se para o impacto clínico da supressão adrenal após a administração de dose única para intubação. A questão central passou a ser: a disfunção adrenal

transitória induzida por um único bolus de etomidato resulta em dano clínico mensurável?

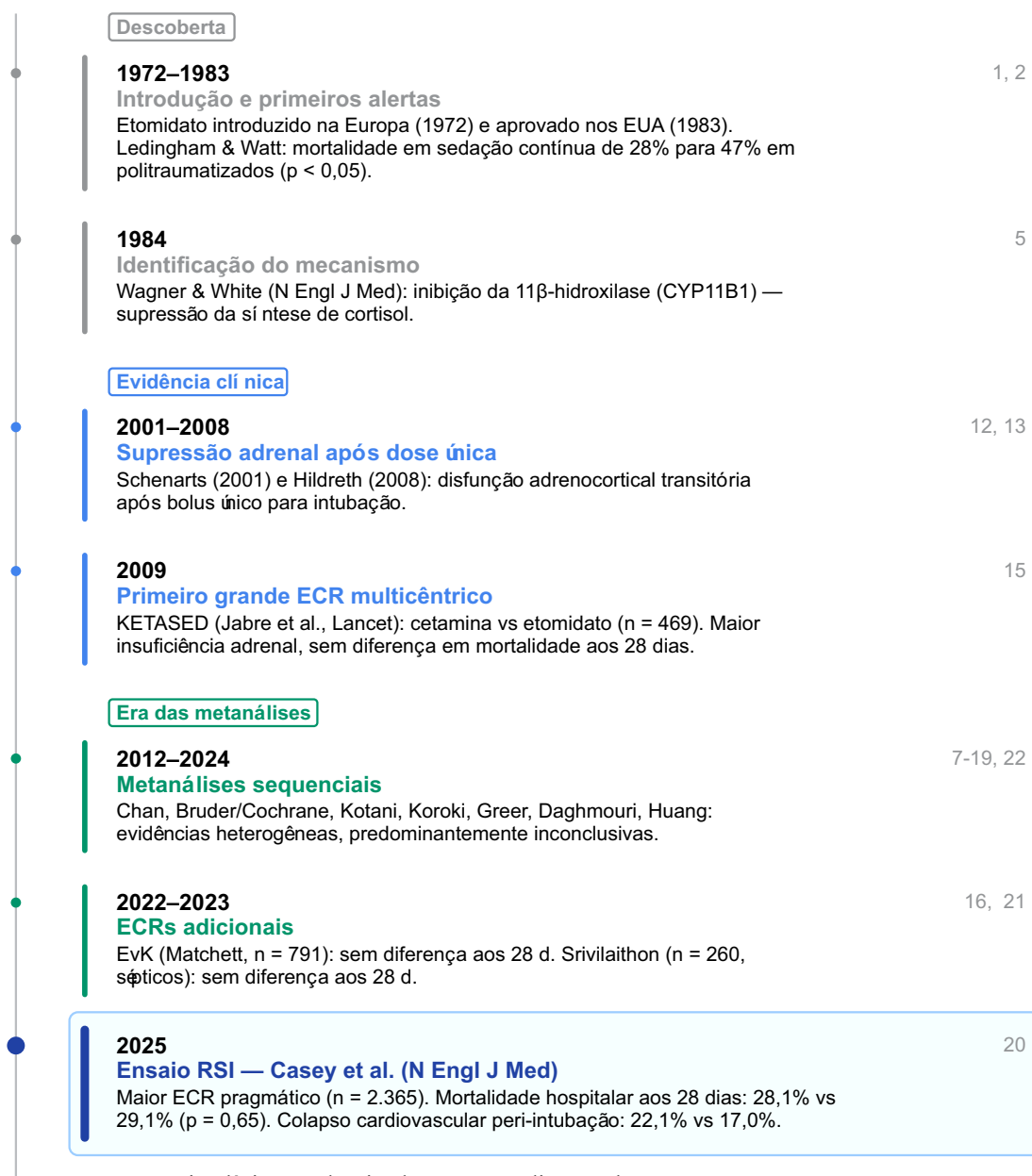
A Figura 1 apresenta a cronologia da controvérsia do etomidato: do uso em infusão contínua ao ensaio RSI de 2025. Os marcos são organizados em três fases: preocupações iniciais com sedação contínua e descoberta do mecanismo de inibição da 11β -hidroxilase (1972–1984); confirmação da supressão adrenal após dose única e primeiros ensaios clínicos randomizados (2001–2009); e a era das metanálises e do ensaio pragmático RSI (2012–2025) (Tabela 1).

Qual é o Mecanismo pelo Qual o Etomidato Afeta o Eixo Adrenal?

O etomidato é um derivado imidazólico que age sobre receptores GABA-A, promovendo sedação e inconsciência de início rápido. Sua particularidade farmacológica reside na inibição potente e reversível da enzima 11β -hidroxilase (CYP11B1), responsável pela conversão de 11-desoxicortisol em cortisol na zona fasciculada do córtex adrenal.⁵

Wagner e White, em estudo seminal publicado em 1984, demonstraram de forma inequívoca a supressão da esteroidogênese adrenal após dose de indução de etomidato, com queda significativa dos níveis de cortisol plasmático que persistiu por várias horas.⁵ Vinclair e colaboradores⁶ documentaram que 80% dos pacientes apresentavam níveis subnormais de cortisol nas primeiras 12 horas após uma única dose, com recuperação progressiva nas 48 horas seguintes.

A inibição da 11β -hidroxilase é dose-dependente e tempo-dependente. Após dose única de indução (0,2–0,3 mg/kg), a supressão adrenal dura tipicamente entre 12 e 48 horas, podendo ser mais prolongada em pacientes criticamente enfermos com maior gravidade.

Figura 1. Cronologia da controvérsia do uso do etomidato.

ECR = ensaio clínico randomizado; CV = cardiovascular.

Esse achado biológico é robusto e reprodutível. No entanto, a extrapolação linear desse desfecho substituto para desfechos duros constitui o cerne da controvérsia.

Como a Insuficiência Adrenal Associada ao Etomidato Tem Sido Definida na Literatura?

A definição de insuficiência adrenal após uso de etomidato variou substancialmente entre os

estudos, comprometendo a comparabilidade direta dos achados. As definições utilizadas incluem: cortisol sérico basal inferior a 276 nmol/L; resposta inadequada ao teste de estimulação com ACTH (incremento inferior a 250 nmol/L); e diagnóstico clínico baseado em necessidade de corticosteroides intravenosos.⁷⁻⁸

A revisão sistemática de Albert e colaboradores (2011) consolidou a evidência de que o etomidato,

Tabela 1. Características dos principais ensaios clínicos randomizados comparando etomidato e cetamina.^{19–21, 27}

Estudo	Ano	n	Comparador	Dose etomidato	Desfecho primário	Resultado mortalidade
KETASED (Jabre)	2009	469	Cetamina 2 mg/kg	0,3 mg/kg	SOFA máx 3 dias	Sem diferença (28d)
EvK (Matchett)	2022	791	Cetamina 1–2 mg/kg	0,2–0,3 mg/kg	Mortalidade 7d	Cetamina melhor 7d; sem dif. 28d
Srivilaithon	2023	260	Cetamina 1–2 mg/kg	0,2–0,3 mg/kg	Mortalidade 28d	Sem diferença
RSI Trial (Casey)	2025	2.365	Cetamina 1,0–2,0 mg/kg*	0,2–0,3 mg/kg	Mort. hospitalar 28d	28,1% vs 29,1% (p=0,65)

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; d = dias; dif. = diferença. *Protocolo com três faixas de dose (1,0 / 1,5 / 2,0 mg/kg); mediana administrada: 1,6 mg/kg

mesmo em dose única, aumenta a incidência de insuficiência adrenal bioquímica em pacientes críticos.⁹ A metanálise de Chan e colaboradores (2012), focada em pacientes sépticos, mostrou associação entre etomidato e maiores taxas de insuficiência adrenal e mortalidade por todas as causas.¹⁰

A metanálise de Greer e colaboradores, publicada na *Critical Care Medicine* em 2025,⁸ encontrou que a cetamina provavelmente diminui a supressão adrenal em comparação com o etomidato (RR 0,54; IC95% 0,45–0,66; certeza moderada), embora os autores reconheçam que as definições variaram entre os estudos incluídos.⁸ A ausência de padronização diagnóstica é uma limitação transversal dessa literatura.

Quais São as Evidências de Que Uma Dose Única Está Associada à Disfunção Adrenal?

A evidência de supressão adrenal bioquímica após dose única de etomidato é consistente e reprodutível. Estudos de Schenarts e colaboradores (2001) em pacientes de emergência e Hildreth e colaboradores (2008) em pacientes traumatizados demonstraram disfunção adrenocortical transitória nas primeiras horas após a indução, com tendência à resolução em 12 a 24 horas.^{11,12}

A demonstração do significado prognóstico da insuficiência adrenal no choque séptico precedeu essa discussão. O ensaio de Annane e colaboradores (*JAMA*, 2002), ECR multicêntrico duplo-cego conduzido em 19 UTIs francesas (n=300), demonstrou que a insuficiência adrenal relativa — definida pela não-resposta ao teste de corticotropina — constituía determinante prognóstico independente no choque séptico: mortalidade em 28 dias de 63% nos não-respondedores sob placebo *versus* 53% sob corticoterapia (HR 0,67; IC95% 0,47–0,95; p=0,02).¹³ Aspecto metodologicamente revelador: o protocolo foi emendado em 1997 para excluir pacientes expostos ao etomidato nas 6 horas precedentes, reconhecendo institucionalmente que o fármaco poderia interferir na avaliação da função adrenal e, por extensão, no prognóstico. Em 2005, com base na convergência entre essa evidência e a supressão adrenal documentada após dose única, Annane publicou editorial explícito recomendando o abandono do etomidato na terapia intensiva.¹⁴

Evidência indireta adicional, de natureza semelhante, emergiu do ensaio CORTICUS, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2008, por Sprung e colaboradores, ECR multicêntrico duplo-cego que avaliou hidrocortisona *versus* placebo no choque séptico

(n=499).¹⁵ Diferentemente do ensaio de Annane, o CORTICUS não excluiu pacientes expostos ao etomidato. Dentre os 499 incluídos, 96 (19,2%) haviam recebido etomidato nas 72 horas precedentes. A análise *post-hoc* de Cuthbertson, Vincent e colaboradores no *Intensive Care Medicine* em 2009, identificou que o subgrupo exposto ao etomidato apresentou maior taxa de não-resposta ao teste de estimulação com corticotropina (61,0% vs. 44,6%; p=0,004) e mortalidade ajustada mais elevada em 28 dias (42,7% vs. 30,5%; p=0,03), fundamentando recomendações de cautela extrema com o fármaco.¹⁶

Contudo, a interpretação desses resultados exige rigor metodológico. O uso de etomidato não foi randomizado no CORTICUS, configurando uma exposição observacional dentro de um ensaio desenhado para outra finalidade. Pacientes que receberam etomidato podem ter apresentado maior instabilidade hemodinâmica que motivou sua escolha, introduzindo viés de indicação não controlável mesmo por análise multivariada. A análise de *propensity score* de Jung e colaboradores em 2012, em 102 pacientes sépticos intubados e tratados com hidrocortisona, não demonstrou impacto negativo do etomidato na mortalidade (HR 0,33; IC95% 0,11–0,99; p=0,04), sugerindo que a suplementação de corticosteroide pode atenuar a supressão adrenal.¹⁷ Essas limitações — natureza *post-hoc*, viés de indicação e ausência de randomização para o fator de exposição — ilustram a fragilidade das evidências observacionais que sustentaram a condenação prematura do etomidato antes da chegada de ECRs dedicados.

O ensaio KETASED, de Jabre e colaboradores, publicado no *Lancet* em 2009, foi o primeiro grande ECR multicêntrico a comparar diretamente etomidato e cetamina (n=469 analisados; 655 randomizados). Esse estudo confirmou maior incidência de insuficiência adrenal no grupo etomidato, sem diferença significativa no SOFA máximo ou na mortalidade em 28 dias. Uma análise ancilar do KETASED

confirmou a insuficiência adrenal relativa nos pacientes induzidos com etomidato.^{18,19} O estudo EvK, de Matchett e colaboradores no *Intensive Care Medicine* em 2022, com um n de 791 pacientes, encontrou maior sobrevivência no dia 7 com cetamina, mas a diferença desapareceu no dia 28. Srivilaithon e colaboradores (2023), em ECR unicêntrico com pacientes sépticos (n=260), também não demonstraram diferença na mortalidade em 28 dias.^{20,21}

Em conjunto, a evidência estabelece com alto grau de certeza que o etomidato em dose única causa supressão adrenal bioquímica transitória. A questão decisiva, porém, não é se essa supressão ocorre, mas se ela se traduz em piores desfechos centrados no paciente.

Qual É a Relevância Clínica da Supressão Adrenal Associada ao Uso de Dose Única?

A premissa silogística de que o etomidato causa disfunção adrenal, a disfunção adrenal na sepse aumenta a mortalidade e, logo, o etomidato aumenta a mortalidade ignora a complexidade dos sistemas biológicos. A medicina baseada em evidências exige demonstração direta do impacto em desfechos centrados no paciente, não apenas encadeamento de plausibilidades.

A revisão Cochrane de Bruder e colaboradores (2015), incluindo 8 ECRs, concluiu que não havia evidências fortes de que o etomidato aumentasse a mortalidade, embora aumentasse o risco de disfunção adrenal e elevação do escore SOFA.²²

A metanálise de Kotani e colaboradores, publicada no *Journal of Critical Care* em 2023, merece análise crítica particularmente rigorosa, uma vez que exerceu influência desproporcional na percepção de risco associada ao etomidato na comunidade médica. Embora tenha incluído 11 ensaios clínicos randomizados totalizando 2.704 pacientes e sugerido aumento de mortalidade (NNH=31; probabilidade de dano de 98,1%), a robustez dessa inferência é limitada por questões metodológicas relevantes. Os estudos agregados utilizaram comparadores

farmacologicamente heterogêneos — incluindo cetamina, midazolam, tiopental e combinações anestésicas — comprometendo o pressuposto de transitividade necessário para inferência causal válida. A ausência de heterogeneidade estatística ($I^2=0\%$) em ensaios pequenos e clinicamente diversos provavelmente reflete baixo poder para detectar variabilidade real, configurando pseudo-homogeneidade. Além disso, diferentes timepoints de mortalidade (UTI, hospitalar, 24 horas e 28 dias) foram combinados, misturando desfechos com determinantes fisiopatológicos distintos. O efeito estimado foi marginal (RR 1,16; IC95% 1,01–1,33), tangenciando a significância estatística e sugerindo elevada fragilidade inferencial, na qual pequenas variações no número de eventos poderiam neutralizar o resultado. Nesse contexto, estimativas derivadas como NNH e “probabilidade de dano” podem transmitir precisão superior à sustentada pelos dados, devendo os achados ser interpretados como exploratórios e geradores de hipótese, e não como evidência definitiva de aumento de mortalidade associado ao etomidato.⁷

A metanálise bayesiana de Koroki e colaboradores, publicada no *Critical Care* em 2024, estimou probabilidade de 83,2% de benefício da cetamina sobre o etomidato em mortalidade, caindo para 68,6% quando restrita apenas a ECRs. A análise sequencial de ensaios (TSA) confirmou a inconclusividade dos achados e a necessidade de mais evidência.²³

Greer e colaboradores⁸ em uma revisão sistemática com avaliação GRADE, classificaram a evidência sobre mortalidade como de baixa certeza (RR 1,00; IC95% 0,83–1,21).

Daghmouri e colaboradores,²⁴ na maior metanálise publicada (14 estudos, 23.926 pacientes), também não encontraram diferença significativa na sobrevida em 30 dias quando restrita aos ECRs (4 ECRs, 1.663 pacientes: OR 0,92; IC95% 0,68–1,24; certeza moderada).²⁴

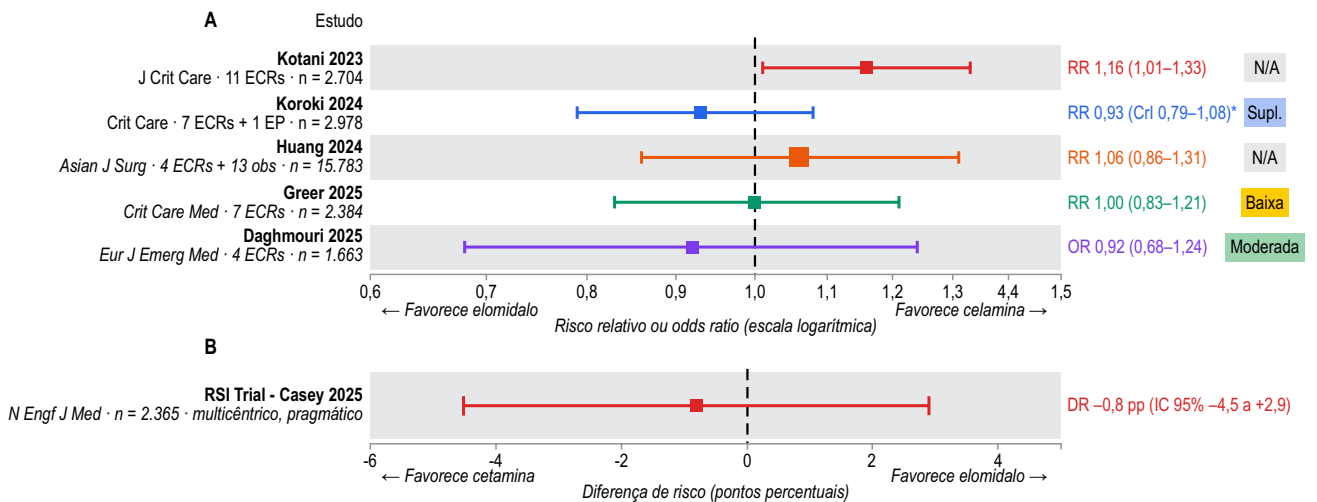
A convergência dessas revisões é notável: nenhuma demonstrou, com certeza alta ou moderada, aumento clinicamente significativo

de mortalidade atribuível ao etomidato em dose única. Outras revisões sistemáticas publicadas no mesmo período reforçam essa convergência.²⁵

Dados observacionais do registro BARCO,²⁶ primeira coorte prospectiva multicêntrica de intubações de emergência em país de renda média (18 departamentos de emergência no Brasil, $n=2.846$), reforçam essa perspectiva: eventos adversos maiores peri-intubação ocorreram em 32,3% dos casos e associaram-se fortemente à mortalidade em 28 dias (57,6% vs. 39,2%; aHR 1,43; IC 95% 1,26–1,62), independentemente do agente de indução utilizado. Na análise multivariável, a escolha entre etomidato e cetamina não foi preditor independente de eventos adversos maiores (OR 1,24; IC 95% 0,94–1,62; $p=0,13$), apesar de o etomidato ter sido o agente predominante (58,2% dos casos).²⁶

A Figura 2 e a Tabela 2 apresentam o efeito do etomidato *versus* cetamina sobre mortalidade: estimativas pontuais e intervalos de confiança das principais metanálises e do ensaio RSI. Cada linha horizontal representa o intervalo de confiança de 95% (ou de credibilidade, no caso da análise bayesiana de Koroki); e o círculo indica a estimativa pontual. A linha vertical tracejada representa a ausência de efeito (RR = 1,00). As metanálises expressam o efeito como risco relativo (RR) ou odds ratio (OR), medidas derivadas de síntese de múltiplos estudos. O ensaio RSI, por tratar-se de ensaio clínico individual com análise primária de risco absoluto ajustado por centro via modelo linear misto generalizado, é apresentado como diferença de risco (DR) em pontos percentuais (pp). As estimativas pontuais situam-se próximas à linha de nulidade. Com exceção da metanálise de Kotani — cujo intervalo de confiança tangencia o limiar de significância estatística (limite inferior 1,01) e cuja robustez é limitada pelo provável baixo índice de fragilidade —, todos os intervalos cruzam a linha de nulidade, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os agentes (Tabela 3).

Figura 2. Efeito do etomidato *versus* cetamina sobre a mortalidade.



ECR = ensaio clínico randomizado; EP = estudo pareado por propensity score; CrI = intervalo de credibilidade bayesiano; DR = diferença de risco; pp = pontos percentuais.

Tabela 2. Síntese das metanálises sobre mortalidade: etomidato versus cetamina.^{7, 8, 23, 24}

Metanálise	Ano	Nº estudos	N pacientes	Estimativa mort.	IC 95%	Certeza GRADE
Kotani (J Crit Care)	2023	11 ECRs	2.704	RR 1,16	1,01–1,33	Não avaliada
Koroki (Crit Care)	2024	7 ECRs + 1 EP	2.978	RR 0,93*	CrI 0,79–1,08	Ver suplemento
Greer (Crit Care Med)	2025	7 ECRs	2.384	RR 1,00	0,83–1,21	Baixa
Daghmouri (EJEM)	2025	4 ECRs	1.663	OR 0,92	0,68–1,24	Moderada
Huang (Asian J Surg)	2024	4 ECRs + 13 obs	15.783	RR 1,06	0,86–1,31	Não avaliada

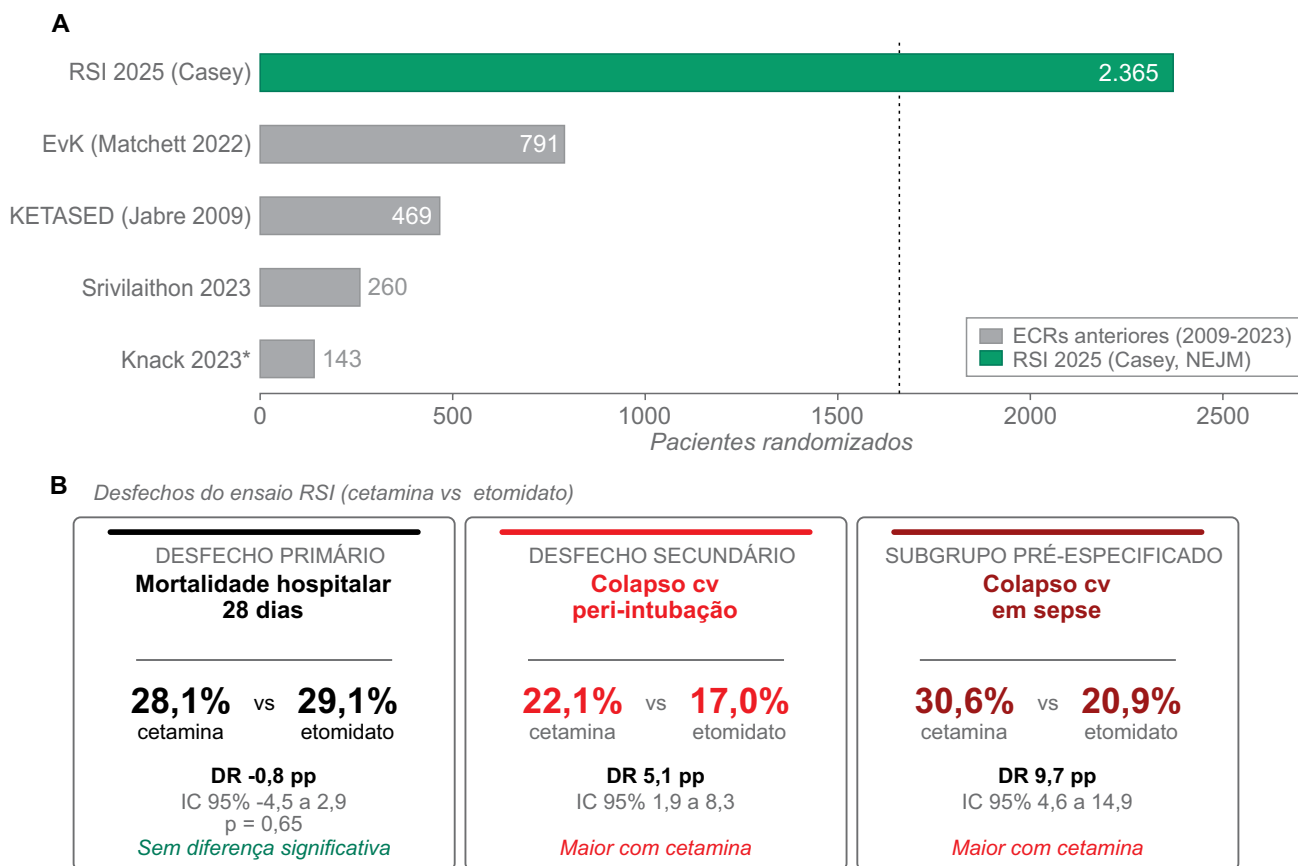
*Análise bayesiana; CrI = intervalo de credibilidade. ECR = ensaio clínico randomizado; EP = estudo pareado por propensity score; obs = observacional.

Quais Evidências Sustentam ou Refutam Que o Etomidato Aumenta a Mortalidade?

O estudo que mais altera a discussão é o ensaio RSI, de Casey e colaboradores, publicado no NEJM em 2025. É um estudo randomizado, pragmático, multicêntrico, aberto, conduzido em 14 serviços de emergência e unidades de terapia intensiva de seis centros nos Estados Unidos.²⁷ Foram incluídos 2.365 adultos criticamente enfermos submetidos

à intubação traqueal, randomizados 1:1 para cetamina ou etomidato. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar por qualquer causa até o dia 28; o desfecho secundário pré-especificado foi colapso cardiovascular durante a intubação. A população tinha alta relevância clínica: mediana de idade de 60 anos, 46,7% com sepse ou choque séptico e 22% em uso de vasopressores no basal.²⁷

O resultado principal foi negativo para a hipótese de superioridade da cetamina:

Figura 3. Tamanho amostral dos ECRs e principais desfechos do RSI.

ECR = ensaio clínico randomizado; CV = cardiovascular; IC = intervalo de confiança; pp = pontos percentuais; PAS = pressão arterial sistólica.

mortalidade hospitalar de 28,1% no grupo cetamina *versus* 29,1% no grupo etomidato (diferença de risco ajustada $-0,8$ ponto percentual; IC95% $-4,5$ a $2,9$; $p=0,65$). O colapso cardiovascular peri-intubação ocorreu em 22,1% no grupo cetamina *versus* 17,0% no grupo etomidato (diferença absoluta 5,1 pontos percentuais; IC95% $1,9-8,3$). Em pacientes com sepse ou choque séptico, a diferença foi ainda maior: 30,6% *versus* 20,9%.²⁷

Esses achados mudam a discussão em um ponto essencial: a alternativa mais frequentemente defendida para evitar a supressão adrenal não reduziu mortalidade e se associou a maior penalidade cardiovascular imediata. O RSI sozinho randomizou aproximadamente tantos pacientes quanto os ECRs incluídos nas metanálises anteriores.

Os achados do registro BARCO corroboram esses resultados em contexto de prática real: em cenário brasileiro com predominância de etomidato, o determinante principal de mortalidade foi a ocorrência de eventos adversos peri-intubação — instabilidade hemodinâmica nova (20,0%), hipoxemia grave (12,5%) e parada cardíaca (3,5%) — e não o agente de indução per se.²⁶

A Figura 3 apresenta o tamanho amostral dos ensaios clínicos randomizados que compararam diretamente cetamina *versus* etomidato para indução de anestesia durante intubação traqueal em adultos criticamente enfermos, e principais desfechos do ensaio RSI.²⁷ O painel superior apresenta o número de pacientes randomizados em cada ECR em ordem crescente de tamanho amostral. Foram incluídos apenas os quatro ECRs

Tabela 3. Análise crítica da metanálise de Kotani e colaboradores (2023)⁷ e recontextualização pelo ensaio RSI.²⁷

Limitação identificada	Impacto na estimativa	Relevância pós-RSI 2025
Comparadores heterogêneos (cetamina, midazolam, tiopental, ketofol)	Dilui a pergunta clínica real; viés de indireção	RSI comparou diretamente cetamina vs etomidato
I² = 0% com estudos pequenos e diversos	Falsa homogeneidade; I ² insensível com poucos estudos	RSI fornece estimativa única de grande poder
Timepoints de mortalidade discordantes (UTI, 7d, 28d, hospitalar)	Efeito sumário agrupa janelas temporais incompatíveis	RSI usou desfecho padronizado (mort. hospitalar 28d)
RR 1,16 (IC 1,01–1,33) tangenciando significância	Índice de fragilidade provavelmente muito baixo	RSI não confirmou aumento de mortalidade (DR -0,8%; p=0,65)
NNH de 31 amplamente divulgado	Impressão de dano significativo na comunidade	NNT de 20 para evitar colapso CV favorece etomidato no RSI

NNH = número necessário para causar dano; NNT = número necessário para tratar; CV = cardiovascular; d = dias.

com comparação direta entre cetamina e etomidato cujos dados são integralmente verificáveis (total combinado = 1.663 pacientes, conforme a análise agrupada de ECRs de Daghmouri e colaboradores. O ensaio RSI (n = 2.365) randomizou individualmente mais pacientes que esses quatro ECRs anteriores combinados. Os três painéis inferiores sintetizam os desfechos primário e secundário do RSI: (a) mortalidade hospitalar por qualquer causa até o dia 28, desfecho primário, sem diferença estatisticamente significativa entre cetamina e etomidato (28,1% vs. 29,1%; diferença de risco ajustada por centro -0,8 pontos percentuais; IC 95% -4,5 a 2,9; p = 0,65); (b) colapso cardiovascular peri-intubação, desfecho secundário pré-especificado, definido como pressão arterial sistólica inferior a 65 mmHg, administração de vasopressor novo ou aumento de dose, ou parada cardíaca no intervalo entre a indução anestésica e 2 minutos após a intubação, mais frequente no grupo cetamina (22,1% vs. 17,0%; diferença de risco 5,1 pp; IC 95% 1,9 a 8,3); e (c) colapso cardiovascular no subgrupo pré-especificado de pacientes com sepse ou choque séptico, com diferença absoluta ainda mais pronunciada (30,6% vs. 20,9%; diferença de risco

9,7 pp; IC 95% 4,6 a 14,9). Estudos excluídos da Figura 3 foram: Smischney 2019 (KEEP PACE), por comparar cetamina/propofol em admixtura e não cetamina isolada; e Stanke/Powers 2021, por tratar-se de estudo retrospectivo.

Interpretação Integrada e Implicações Práticas

O RSI reduz substancialmente a plausibilidade de uma grande vantagem de mortalidade da cetamina sobre o etomidato. Ao mesmo tempo, resultado não significativo não prova equivalência, mas altera materialmente a carga da prova para quem sustenta que o etomidato deve ser rotineiramente abandonado.²⁷

Em cenários de alta fragilidade hemodinâmica, especialmente quando há risco concreto de hipotensão de indução, o etomidato continua sendo uma opção racional. A decisão precisa considerar o perfil hemodinâmico, o comparador disponível, a familiaridade da equipe e a prioridade clínica imediata. As diretrizes da SCCM para intubação em sequência rápida reforçam essa abordagem individualizada,²⁸ assim como revisão sistemática recente sobre agentes indutores em pacientes críticos.²⁹

Conclusão

O etomidato permanece no centro de uma controvérsia exemplar da medicina intensiva: vantagem fisiológica imediata de um lado, sinal biológico adverso mensurável do outro. A literatura prévia sustentou fortemente a existência de supressão adrenal transitória, mas não resolveu com robustez seu impacto líquido em desfechos centrados no paciente.¹⁻²⁶

O ensaio RSI de 2025 desloca o centro de gravidade da evidência ao mostrar que a substituição do etomidato por cetamina não reduziu mortalidade hospitalar em 28 dias e aumentou o colapso cardiovascular peri-intubação.²⁷ A evidência atual não sustenta aposentadoria rotineira do etomidato da UTI, tampouco seu uso irrefletido como padrão universal. O posicionamento mais compatível com a medicina baseada em evidências é o da escolha contextual, individualizada e explicitamente orientada por risco hemodinâmico imediato, comparador disponível e natureza dos desfechos considerados. A metanálise mais recente de Bandyopadhyay e colaboradores (2025) corroboram essa posição.³⁰

Agradecimentos

Ao corpo docente, colegas e revisores informais que estimularam a discussão crítica do tema sob a perspectiva conjunta da fisiologia, da terapia intensiva, da medicina baseada em evidências e da estatística clínica.

Referências

1. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*. 1983;321:1270.
2. Ledingham IM, Finlay WEI, Watt I, et al. Etomidate and adrenocortical function. *Lancet*. 1983;321:1434.
3. Finlay WE, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients [letter]. *Lancet*. 1982;1:1414-1415.
4. McKee JI, Finlay WE. Cortisol replacement in severely stressed patients [letter]. *Lancet*. 1983;1:484.
5. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med*. 1984;310:1415-21.
6. Vinclair M, Broux C, Faure P, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34:714-9.
7. Kotani Y, Piersanti G, Maiucci G, et al. Etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in critically ill patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2023;77:154317.
8. Greer A, Hewitt M, Khazaneh PT, et al. Ketamine versus etomidate for rapid sequence intubation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2025;53(2):e374-e383.
9. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37:901-910.
10. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40:2945-53.
11. Schenarts CL, Burton JH, Riker RR. Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2001;8:1-7.
12. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, et al. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma*. 2008;65:573-579.
13. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-871.
14. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate! *Intensive Care Med*. 2005;31:325-326.
15. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
16. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, et al. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2009;35:1868-1876.
17. 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;16:R224.
18. Freund Y, Jabre P, Mourad J, et al. Relative adrenal insufficiency in critically ill patient after rapid sequence intubation: KETASED ancillary study. *J Crit Care*. 2014;29:386-389.
19. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:293-300.

20. Matchett G, Gasanova I, Riccio CA, et al. Etomidate versus ketamine for emergency endotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2022;48:78-91.
21. Srivilaithon W, Bumrunphanithaworn A, Daorattanachai K, et al. Clinical outcomes after a single induction dose of etomidate versus ketamine for emergency department sepsis intubation. *Sci Rep.* 2023;13:6362.
22. Bruder EA, Ball IM, Ridi S, Pickett W, Hohl C. Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010225.
23. Koroki T, Kotani Y, Yaguchi T, et al. Ketamine versus etomidate as an induction agent for tracheal intubation in critically ill adults: a Bayesian meta-analysis. *Crit Care.* 2024;28:48.
24. Daghmouri MA, Chaouch MA, Noomen M, et al. Etomidate versus ketamine for in-hospital rapid sequence intubation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2025;32:160-170.
25. Bittar de Morais L, Hueb W, et al. Readdressing rapid sequence induction and intubation using ketamine or etomidate: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine.* 2025;104(19):e42207.
26. Maia IWA, Besen BAMP, Silva LOJ, et al. Peri-intubation adverse events and clinical outcomes in emergency department patients: the BARCO study. *Crit Care.* 2025;29:155.
27. Casey JD, Seitz KP, Driver BE, et al. Ketamine or etomidate for tracheal intubation of critically ill adults. *N Engl J Med.* 2025. doi:10.1056/NEJMoa2511420.
28. Acquisto NM, Mosier JM, Bittner EA, et al. Society of Critical Care Medicine clinical practice guidelines for rapid sequence intubation in the critically ill adult patient. *Crit Care Med.* 2023;51:1411-1430.
29. Yatabe T, Masui K, Takazawa T, Egi M. Anesthetic induction drugs during tracheal intubation in critically ill patients: a systematic review. *J Anesth.* 2025. doi:10.1007/s00540-025-03636-1.
30. Bandyopadhyay A, Haldar P, Sawhney C, Singh A. Efficacy of ketamine versus etomidate for rapid sequence intubation, among critically ill patients in terms of mortality and success rate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Emerg Med.* 2025;12(4):331-341.