UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO em Ciências Pneumológicas

FERNANDO DA SILVEIRA

# USO DO VASOPRESSOR METARAMINOL NA FORMA DE BOLUS PARA PREVENÇÃO DE INSTABILIDADE HEMODINÂMICA DURANTE A INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES CRÍTICOS: COORTE RETROSPECTIVA

Porto Alegre
2025

FERNANDO DA SILVEIRA

# USO DO VASOPRESSOR METARAMINOL NA FORMA DE BOLUS PARA PREVENÇÃO DE INSTABILIDADE HEMODINÂMICA DURANTE A INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES CRÍTICOS: COORTE RETROSPECTIVA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Dr. Thiago Costa Lisboa

Porto Alegre

2025

CIP - Catalogação na Publicação

Silveira, Fernando
USO DO VASOPRESSOR METARAMINOL NA FORMA DE BOLUS PARA PREVENÇÃO DE INSTABILIDADE HEMODINÂMICA DURANTE A INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES CRÍTICOS: COORTE RETROSPECTIVA / Fernando Silveira. -- 2025.
120 f.
Orientador: Thiago Lisboa.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. Intubação orotraqueal. 2. Ventilação Mecânica. 3. Vasopressor. 4. Unidade de Terapia Intensiva. 5. Metaraminol. I. Lisboa, Thiago, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FERNANDO DA SILVEIRA

**USO DO VASOPRESSOR METARAMINOL NA FORMA DE BOLUS PARA PREVENÇÃO DE INSTABILIDADE HEMODINÂMICA DURANTE A INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES CRÍTICOS: COORTE RETROSPECTIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Ciências Pneumológicas.

Aprovado em: 06 de agosto de 2025

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Cassiano Teixeira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

_____

Prof. Dr Márcio Manozzo Boniatti
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

_____

Dr Leonardo da Silva Marques
Hospital Nossa Senhora da Conceição

_____

Dr Thiago Costa Lisboa - Orientador
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Ao meu filho Augusto, que iniciou sua jornada ao mesmo tempo em que iniciei o trabalho que aqui escrevo. Que o tempo nunca nos falte. Ao meu filho Henrique, que já transborda amor pelos olhos da mãe.*

**AGRADECIMENTOS**

*À minha família, que sempre me incentivou ao prazer do estudo, em especial à minha esposa Vânia, por sempre moldar a nossa rotina para que ele pudesse ocorrer.*

*Ao meu orientador Thiago, por mostrar caminhos onde eu não os via.*

*Ao colega Wagner Nedel pela incansável capacidade de produção e compartilhamento de conhecimentos, incentivando a todos nós.*

*Aos meus amigos e colegas dos Hospitais Nossa Senhora da Conceição e Santa Casa de Porto Alegre pela parceria ao longo da jornada.*

# RESUMO

**Introdução:** A hipotensão arterial peri-intubação é uma complicação comum e potencialmente grave em pacientes sépticos que necessitam de intubação orotraqueal (IOT). O uso de vasopressores em *bolus*, como o metaraminol, tem sido proposto como uma estratégia para mitigar a instabilidade hemodinâmica durante esse procedimento.
**Objetivo:** Avaliar o impacto da administração de metaraminol em *bolus* (push-dose pressor – PDP) na ocorrência de hipotensão arterial durante a intubação orotraqueal em pacientes sépticos que utilizaram fentanil, propofol e rocurônio para este procedimento.
**Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, realizado em três unidades de terapia intensiva (UTIs) no Rio Grande do Sul, Brasil, incluindo pacientes adultos com suspeita ou confirmação de sepse que necessitaram de ventilação mecânica invasiva. O desfecho primário foi a ocorrência de hipotensão arterial, definida como pressão arterial média (PAM) < 65 mmHg, ao final da intubação. Os desfechos secundários incluíram a necessidade de vasopressores em infusão contínua após a IOT, balanço hídrico ao final do dia em que ocorreu a IOT, eventos adversos relacionados ao uso de metaraminol PDP e mortalidade em 7 e 28 dias.
**Resultados:** Foram incluídos 349 pacientes, dos quais 171 (49%) receberam metaraminol PDP. A incidência de hipotensão peri-intubação foi significativamente menor no grupo que recebeu metaraminol PDP (21,1%) em comparação ao grupo sem PDP (49,4%) (OR 0,27; IC 95% 0,17–0,43; p < 0,01). Os pacientes que receberam metaraminol PDP apresentaram menor necessidade de noradrenalina em infusão contínua uma hora após a intubação (43,8% vs. 58,2%; OR 0,56; IC 95% 0,36–0,85; p < 0,01). Não foram observadas diferenças significativas na mortalidade aos 7 e 28 dias após a intubação. O grupo que recebeu metaraminol PDP apresentou um balanço hídrico menor ao final do primeiro dia de IOT, mas sem significância estatisticamente significativa (mediana: -227mL; IC 95%: -491 a +28mL; p = 0,07). Não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos, incluindo bradicardia grave, taquicardia ventricular e parada cardiorrespiratória entre os grupos.
**Conclusões:** A administração de metaraminol PDP durante a intubação orotraqueal em pacientes sépticos foi associada a uma redução significativa da hipotensão peri-intubação e a uma menor necessidade de suporte vasopressor contínuo no período inicial pós-intubação. Ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar esses achados e avaliar os desfechos clínicos a longo prazo.



**Palavras-chave:** Metaraminol, vasopressor em bolus, hipotensão, intubação orotraqueal, sepse, terapia intensiva.

## ABSTRACT

**Background:** Peri-intubation hypotension is a common and potentially life-threatening complication in critically ill septic patients requiring orotracheal intubation. The use of push-dose vasopressors, such as metaraminol, has been proposed as a strategy to mitigate hemodynamic instability during this procedure.
**Objective:** To evaluate the impact of metaraminol push-dose pressor (PDP) administration on the occurrence of arterial hypotension during orotracheal intubation in critically ill septic patients who received fentanyl, propofol and rocuronium for this procedure.
**Methods:** This was a multicenter, retrospective cohort study conducted in three intensive care units (ICUs) in Rio Grande do Sul, Brazil, including adult patients with presumed or confirmed sepsis requiring invasive mechanical ventilation. The primary outcome was the occurrence of arterial hypotension, defined as a mean arterial pressure (MAP) < 65 mmHg at the end of intubation. Secondary outcomes included the need for continuous vasopressor infusion, fluid balance, adverse events related to PDP, and mortality at 7 and 28 days.
**Results:** A total of 349 patients were included, of whom 171 (49%) received metaraminol PDP. The incidence of peri-intubation hypotension was significantly lower in the metaraminol PDP group (21.1%) compared to the non-PDP group (49,4%) (OR 0.27; 95% CI 0.17–0.43; p <0.01). Patients receiving metaraminol PDP had a reduced requirement for continuous norepinephrine infusion at one hour post-intubation (43,8% vs. 58,2%; OR 0.56; 95% CI 0.36–0.85; p <0.01). No significant differences were observed in mortality at 7 and 28 days post-intubation. The metaraminol PDP group had a lower median fluid balance at the end of the first day, but the difference was not statistically significant (-227mL; 95% CI: -491 to +28mL; p = 0.07). Adverse events, including severe bradycardia, ventricular tachycardia, and cardiac arrest, were not significantly different between groups.
**Conclusions:** The administration of metaraminol PDP during orotracheal intubation in critically ill septic patients was associated with a significant reduction in peri-intubation hypotension and a lower requirement for continuous vasopressor support in the early post-intubation period. Further randomized controlled trials are needed to confirm these findings and evaluate long-term clinical outcomes.



**Keywords:** Metaraminol, push-dose pressor, hypotension, orotracheal intubation, sepsis, intensive care.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1: Variáveis hemodinâmicas antes e após a IOT: (A) pressão arterial sistólica; (B) pressão arterial diastólica; (C) pressão arterial média; (D) frequência cardíaca** ..... 92

**Figura 2 - Porcentagem de pacientes que estavam em uso de noradrenalina ao final da primeira e da sexta hora após a intubação orotraqueal** ..... 93

**Figura 3 - Curva ROC referente à analise multivariada sobre fatores de risco relacionados à hipotensão arterial pós-IOT** ..... 94

**Figura 4 - Modelo de Regressão Logístca Multivariado: fatores relacionados à hipotensão pós-IOT** ..... 94

**Figura 5 - Disfunções orgânicas nos dias 0, 1, 3 e 7 nos pacientes que receberam ou não metaraminol PDP: Mediana do Escore SOFA** ..... 96

**Figura 6 - Disfunções orgânicas nos dias 0, 1, 3 e 7 nos pacientes sem e com hipotensão arterial após intubação orotraqueal: Mediana do Escore SOFA** ..... 97

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1- Características de base dos pacientes** ..... 90
**Tabela 2 – Doses das drogas utilizadas para IOT** ..... 91
**Tabela 3 - Complicações ocorridas durante a IOT e mortalidade em 7 e 28 dias** ..... 95
**Tabela 4 - Análise estratificada: Mortalidade até 7 dias de IOT** ..... 97
**Tabela 5 - Análise estratificada: Mortalidade até 28 dias de IOT** ..... 98

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| BC | Bloco Cirúrgico |
| DC | Débito Cardíaco |
| DVA | Droga Vasoativa |
| FC | Frequência Cardíaca |
| HNSC | Hospital Nossa Senhora da Conceição |
| HSR | Hospital Santa Rita |
| IC | Índice Cardíaco |
| IOT | Intubação Orotraqueal |
| ISR | Intubação por sequência Rápida |
| IV | Intravenoso |
| PCR | Parada Cardiorrespiratória |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAM | Pressão Arterial Média |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PDP | *Push-dose-vasopressor* (vasopressores administrados em *bolus*) |
| PPF | Pavilão Pereira Filho |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VM | Ventilação Mecânica |

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO ..... 13**
1.1 JUSTIFICATIVA ..... 14
1.2 OBJETIVOS ..... 15
**1.2.1 Objetivo geral ..... 15**
**1.2.2 Objetivos específicos ..... 15**
**2 MÉTODOS ..... 17**
2.1 USO DE PDP NOS CENTROS ESTUDADOS ..... 17
2.2 TAMANHO AMOSTRAL ..... 18
2.3 VARIÁVEIS ANALISADAS ..... 18
2.4 PLANO ESTATÍSTICO ..... 19
**3 REVISÃO DA LITERATURA ..... 21**
3.1 SEPSE E HIPOTENSÃO: DESFECHOS NEGATIVOS TEMPO DEPENDENTES ..... 21
3.2 SEPSE E DISFUNÇÃO VENTILATÓRIA: ELEVADA NECESSIDADE DE VMI E MAIORES COMPLICAÇÕES DURANTE A IOT EM AMBIENTE EMERGENCIAL ..... 22
3.3 ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAÇÃO DA INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES CRÍTICOS ..... 23
3.4 HIPOTENSÃO RELACIONADA À INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EMERGENCIAL ..... 24
3.5 VASOPRESSORES EM BOLUS (PUSH-DOSE-VASOPRESSOR): PDP ..... 25
3.6 PDP EM AMBIENTE CIRÚRGICO ..... 26
3. 7 PDP NO AMBIENTE NÃO CIRÚRGICO ..... 28
3.8 PDP COMUM NO BRASIL: METARAMINOL ..... 31
3,9 PREOCUPAÇÕES COM PDP ..... 32
**4 ARTIGO(S) ..... 33**
4.1 ARTICLE 1 - USE OF METARAMINOL PUSH-DOSE PRESSOR FOR PREVENTION OF HEMODYNAMIC INSTABILITY DURING OROTRACHEAL INTUBATION IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY (ARAMAN STUDY) ..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.2 ARTICLE 2 - EFFECTIVENESS OF PROPHYLACTIC PUSH-DOSE VASOPRESSORS FOR PREVENTING ARTERIAL HYPOTENSION DURING OROTRACHEAL INTUBATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS .....**ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**
**5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....90**
5.1 RESULTADOS .....90
5.2 DISCUSSÃO .....98
5.3 PONTOS FORTES E FRACOS DO ESTUDO .....104
**6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....106**
**REFERÊNCIAS .....107**

# 1 INTRODUÇÃO

Sepse é uma resposta desregulada do hospedeiro, levando à disfunção orgânica ameaçadora à vida, frente a um quadro infeccioso grave. O tratamento atual da sepse possui alguns pilares fundamentais: antibioticoterapia precoce com abordagem do foco infeccioso, quando necessário, ressuscitação volêmica adequada e suporte às disfunções orgânicas. Dentre as medidas de suporte orgânicos frequentemente utilizadas em paciente com infecções graves estão o uso de vasopressores, quando a administração de volume não é suficiente para manter uma pressão de perfusão orgânica adequada, e o uso de suporte ventilatório invasivo, seja por esforço ventilatório aumentado, instabilidade hemodinâmica grave (choque circulatório) ou rebaixamento do nível de consciência apresentado pelo paciente.

A intubação orotraqueal (IOT) em pacientes críticos, muitos deles com diagnóstico de sepse, representa um cenário desafiador devido à presença de uma via aérea fisiologicamente difícil. Para minimizar complicações peri-intubação, como hipoxemia, hipotensão arterial e parada cardiorrespiratória (PCR), diversos estudos têm sido conduzidos. Considerando que a hipotensão arterial é frequente durante e após a IOT em pacientes sépticos, tem sido recomendado a administração de volume intravenoso (IV) e o uso precoce de vasopressores para seu manejo. Mesmo episódios transitórios de hipotensão relacionados à IOT parecem associar-se a piores desfechos nessa população, devendo, portanto, ser prontamente tratados. Uma das estratégias utilizadas para mitigar esse risco é a administração de vasopressores em bolus (*push-dose pressor* – PDP). Nos últimos anos, observa-se um aumento do uso de PDP em setores de emergência e unidades de terapia intensiva (UTI). Embora essa prática seja consolidada há décadas no ambiente cirúrgico, especialmente para o manejo de hipotensão transitória induzida por raquianestesia ou sedativos, ainda é relativamente recente em ambientes não cirúrgicos. A eficácia dessa estratégia na prevenção da hipotensão pós-IOT em pacientes críticos, contudo, permanece incerta.

O presente trabalho tem objetivo descrever as experiências institucionais, de forma retrospectiva, do uso do vasopressor metaraminol na forma de PDP durante a IOT para prevenção de hipotensão arterial em três UTIs da cidade de Porto Alegre-RS em amostras por conveniência.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A sepse, ao alterar a homeostase cardiovascular, predispõe os pacientes à hipotensão arterial e hipoperfusão tecidual, complicações associadas a desfechos desfavoráveis, mesmo em casos de hipotensão transitória. Um momento frequente de ocorrência de hipotensão arterial em pacientes críticos é durante a IOT. Se a hipotensão peri-IOT é o fator causador dos piores desfechos observados nessa população ou se é um marcador de maior gravidade de alguns pacientes, ainda é uma questão em aberto. Se diminuir a hipotensão arterial peri-IOT conseguiria reduzir a hipoperfusão tecidual, as disfunções orgânicas dela decorrentes e os suportes orgânicos necessários para tratá-las, bem como prevenir a complicação mais grave que pode ocorrer durante a IOT: PCR relacionada à hipotensão arterial, é um tema que precisa ser estudado.

Nos últimos anos, o uso de PDP tem se expandido para além do contexto cirúrgico, sendo cada vez mais empregado nos setores de emergência e nas UTIs para o manejo da hipotensão arterial. Frequentemente, essa prática é adotada para tratar episódios de hipotensão relacionados ao procedimento de IOT, embora os resultados observados sejam controversos. Nesse contexto, torna-se necessária a avaliação da eficácia do metaraminol PDP para atenuar a hipotensão arterial peri-IOT e seus potenciais efeitos deletérios, como disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) e PCR associadas ao procedimento em pacientes críticos.

## 1.2 OBJETIVOS

O estudo atual tem como objetivo avaliar de forma retrospectiva as experiências institucionais de três UTIs terciárias na cidade de Porto Alegre – RS: Hospital Nossa senhora da Conceição (NHSC), Hospital Santa Rita (HSR) e Pavilhão Pereira Filho (PPF), entre os anos de 2019 e 2021, quanto às suas práticas clínicas do uso do vasopressor metaraminol na forma de PDP profilaticamente durante a IOT em pacientes com diagnóstico de sepse em relação à sua capacidade de prevenção de hipotensão arterial relacionada a este procedimento quando associado ao uso das drogas: fentanil, propofol e rocurônio.

### 1.2.1 Objetivo geral

A questão de pesquisa do presente trabalho é avaliar a ocorrência de hipotensão arterial, definida como pressão arterial média (PAM) < 65 mmHg ao término da intubação orotraqueal (IOT), em pacientes previamente normotensos (PAM > 65 mmHg e < 160 mmHg), que receberam ou não metaraminol em bolus (push-dose pressor, PDP) de forma profilática durante a IOT. Considera-se IOT o período compreendido entre a pré-oxigenação e a introdução do tubo orotraqueal (TOT) através da fenda glótica. O uso do metaraminol PDP poderia ocorrer durante a pré-oxigenação ou entre a administração das drogas utilizadas para a intubação.

### 1.2.2 Objetivos específicos

Avaliar a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) logo antes e logo ao término da IOT, bem como na primeira e sexta hora após a IOT nos pacientes que receberam ou não os metaraminol PDP.

Avaliar a necessidade de vasopressores contínuos ao final da primeira e sexta hora após a IOT.

Avaliar o número de PCR que ocorreram durante da IOT.

Avaliar número de disfunções orgânicas ao final do primeiro (d1), terceiro (d3) e sétimo (d7) dias após IOT através do escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*).

Avaliar a quantidade de volume administrado no primeiro dia (d1) de calendário pós-IOT.

Avaliar possíveis intercorrências com a administração do metaraminol PDP: arritmias cardíacas graves (bradicardia com FC < 45 batimentos por minuto ou taquicardia ventricular) e hipertensão arterial grave (PAS > 180 mmHg).

Avaliar a mortalidade ao longo dos primeiros sete e 28 dias após a IOT.

# 2 MÉTODOS

Realizamos um estudo observacional, retrospectivo, baseado em registros de prontuários: uma coorte histórica.

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa (CEPs) dos centros envolvidos: HNSC e ISCMPA (CAAE: 75314523.7.0000.5530 e 75458923.2.0000.5335, respectivamente). Dada a natureza do estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi dispensado. Todos os dados foram coletados em uma tabela eletrônica do Microsoft Excel versão 365.

Através dos registros internos das UTIs participantes, identificamos pacientes adultos (maiores de 18 anos) normotensos (160mmHg< PAM > 65mmHg) internados entre janeiro de 2019 e junho de 2021 nas UTIs do HNSC, HSR e PPF com diagnóstico presumido ou confirmado de sepse, que necessitaram de intubação orotraqueal devido à insuficiência ventilatória aguda atribuída ao quadro infeccioso. Estes pacientes poderiam ter feito o uso ou não de metaraminol PDP de forma profilática durante a pré-oxigenação ou entre as medicações utilizadas para a intubação: fentanil, propofol e rocurônio.

A amostra foi selecionada por conveniência. Os critérios de inclusão foram: pacientes adultos, sem limite de idade, com diagnóstico presumido ou confirmado de sepse levando a insuficiência ventilatória aguda e necessidade de IOT, registros adequados das variáveis hemodinâmicas de interesse (PAS, PAD, PAM, FC, ritmo cardíaco) bem como das medicações utilizadas durante a IOT (expansão volêmica, analgésicos, sedativos, bloqueadores neuromusculares e vasopressores contínuos ou em bolus). Pacientes com registros incompletos ou outro motivo de IOT que não a sepse, foram excluídos do estudo.

## 2.1 USO DE PDP NOS CENTROS ESTUDADOS

Nos centros participantes do estudo, visando mitigar a hipotensão arterial associada à IOT, uma dose de metaraminol de 500µg em pacientes até 50Kg ou de 1000µg em pacientes acima de 50Kg era administrada durante a pré-oxigenação. Uma segunda dose de metaraminol PDP (nas mesmas doses anteriores) poderia ser administrada aos pacientes entre as drogas utilizadas para a IOT (fentanil, propofol e rocurônio) a critério da equipe executora da intubação. Era sugerido que esta segunda dose poderia ser realizada caso não houvesse hipertensão arterial e tivesse ocorrido uma queda discreta da pressão arterial durante o

procedimento. O metaraminol PDP não era utilizado para tratar a hipotensão antes ou após a IOT, sendo recomendado o uso de noradrenalina IV contínuo.

O uso de noradrenalina ou outro vasopressor IV contínuo poderia ser feito durante a IOT (após o recebimento da primeira droga para intubação), seja de forma profilática ou terapêutica para manejo de hipotensão arterial, a critério da equipe executora do procedimento.

## 2.2 TAMANHO AMOSTRAL

A incidência de hipotensão arterial em pacientes críticos submetidos a IOT parece ser próxima a 50%(1–3)(4). Apesar da escassez de evidencias sobre o tema, o uso de vasopressores em forma de *bolus* parece diminuir a necessidade de vasopressores em até 30%(5)(6). Assim, tendo como nível de significância estatística de 95% (1- alfa), um poder de 80% (1-beta), percentagem estimada em expostos em 50% e percentagem em não expostos 35%, foi calculado um tamanho amostral de 342 pacientes (171 em cada grupo avaliado).

## 2.3 VARIÁVEIS ANALISADAS

As comorbidades apresentadas pelos pacientes foram coletadas através da lista de comorbidades e problemas contidas nos prontuários dos pacientes, atualizadas diariamente ao longo do período analisado no estudo: sete dias após a IOT. Os escores de comorbidades Charlson e McCabe foram calculados pelos pesquisadores baseados nas comorbidade acima citadas. O escore SAPS-3 foi obtido pelos registros informatizados das UTIs.

As variáveis hemodinâmicas e ventilatórias peri-IOT foram coletadas dos prontuários e fichas de registros de sinais vitais da enfermagem. Foram analisadas as variáveis PAS, PAD, PAM, FC e ritmo cardíaco, logo antes da IOT (definida como tempo zero – T0), logo após a IOT (definida como tempo 5min – T5), ao final da primeira hora de IOT (T60) e após 6h de IOT (T360). O tempo 5min se refere ao momento logo após o término da IOT, mesmo que tenha ocorrido um pouco antes ou depois dos 5 minutos em si. A saturação de oxigênio capturada pela oximetria de pulso (SpO2) foi avaliada antes do início da IOT, ao longo da IOT e ao término da IOT, conforme ficha de registro de sinais vitais da enfermagem.

Foram coletados os valores mais baixos de saturação de oxigênio em oximetria de pulso (SpO2) e pressão arterial, mesmo que de forma transitória (não sustentada). Entretanto, não foram coletadas as durações de tempos em que esses valores ficaram abaixo de valores

críticos (ex.: quanto tempo a SpO2 ficou abaixo de 88% ou a PAM ficou abaixo de 65mmHg), mas sim de forma pontual nos tempos estabelecidos no estudo. Para a PAM, foram analisados os tempos 0, 5, 60 e 360 minutos; já para SpO2, foram analisados, somente, os tempos 0 e 5 minutos. Foi considerado hipotensão o registro de, ao menos, um momento de PAM menor que 65mmHg. Foi considerado como dessaturação de oxigênio a ocorrência de, ao menos, um registro de SpO2 menor que 88%.

Outras variáveis de interesse coletadas foram o escore Cormack-Lehane, a presença de acidemia definida como pH menor que 7,3 ou Base Excess (BE) menor que -3mEq/L, a presença de bradicardia (FC<45bpm), taquicardia ventricular (TV) e PCR ao longo da IOT.

A dosagem de cada uma das drogas utilizadas durante a IOT foi registrada: fentanil, propofol e rocurônio, além do uso ou não do metaraminol (droga em estudo). O peso de cada paciente foi registrado, para padronização das medidas.

Os parâmetros necessários para o cálculo do escore SOFA nos dias zero (dia da IOT), um, três e sete foram coletados: Escala de Glasgow no último dia prévio a administração de sedação ou após a sua suspensão, uso de vasopressor e sua dosagem, valor da PAM, uso de VM e valor da relação PaO2/FiO2 (índice de Horowitz), valor da creatinina sérica e volume de diurese, dosagem de plaquetas e bilirrubinas séricas.

O volume total de líquidos administrados ao final do primeiro dia de calendário (dia da IOT), bem como o balanço hídrico ao final deste dia, foram coletados.

Por fim, foi analisada a mortalidade ao fim do sétimo e 28° dia após a IOT.

## 2.4 PLANO ESTATÍSTICO

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem e porcentagem, sendo as comparações feitas com os testes exato de Fisher e do Qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média e desvio padrão ou de mediana e intervalo interquartil; sendo comparadas com o teste t-Student ou o teste U de Mann-Whitney conforme indicado (utilizamos o teste de normalidade de Shapiro-Wilk).

As variáveis selecionadas nas análises univariadas ($p<0,10$) e as consideradas clinicamente relevantes foram submetidas a análises multivariadas por regressão logística binária. Os resultados das análises uni- e multivariada das regressões logísticas foram expressos em razões de chance e respectivos intervalos de confiança de 95%. As avaliações das discriminações dos modelos foram feitas através do cálculo da área sobre a curva ROC (receiver

operating characteristic curve). A calibração foi avaliada com o teste do goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow.

Em todas as análises, foi adotado como nível para significância estatística um p-valor < 0,05 bicaudado. foi utilizado o programa SPSS 16.0 (SPSSinc), Chicago, IL, EUA..

# 3 REVISÃO DA LITERATURA

## 3.1 SEPSE E HIPOTENSÃO: DESFECHOS NEGATIVOS TEMPO DEPENDENTES

Sepse afeta milhões de pessoas em todo o mundo(7,8). Conforme o consenso Sepsis-3, publicado em 2016, sepse é definida como disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro frente a um quadro infeccioso. Para operacionalização clínica, a disfunção orgânica é representada por um aumento na pontuação do escore SOFA relacionada à sepse em 2 pontos ou mais(7). De longa data é reconhecido que a sepse altera a homeostase cardiovascular de inúmeras formas, dentre elas pelas alterações na vasorregulação em leitos vasculares diferentes, levando à redistribuição do fluxo sanguíneo, além de alteração da contratilidade cardíaca(9,10), podendo levar a hipotensão arterial e hipoperfusão tecidual. A hipotensão arterial em paciente com sepse está associada a piores desfechos. Maheshwari et al(11) avaliaram mais de 8700 pacientes com diagnóstico de sepse em UTIs em 110 hospitais americanos e identificaram que pacientes que permaneceram um maior tempo com a PAM abaixo de 65mmHg, possuíam maior mortalidade. Marchick et al(12) avaliaram 700 pacientes com sepse admitidos na emergência e identificaram que mesmo casos de hipotensão arterial transitória (pressão arterial sistólica [PAS]<100mmHg por menos de 1h) estavam relacionados a um aumento de mortalidade hospitalar em 2,5-3x, quando comparado com quem não apresentava hipotensão. De forma semelhante, minimizar o tempo em que um paciente com choque séptico permanece hipotenso parece ser benéfica. Bai et al(13) realizaram um estudo de coorte retrospectiva com 213 pacientes com choque séptico e identificaram um aumento da mortalidade em 5% a cada hora de atraso para iniciar o uso do vasopressor nas primeiras 6 horas do choque séptico para correção da hipotensão. De forma interessante, neste último estudo, a quantidade de noradrenalina utilizada nas primeiras 24h foi menor nos pacientes que fizeram uso mais precoce dos vasopressores, sugerindo que a diminuição do tempo de hipotensão e não o uso de vasopressores em si parece ser o responsável pelo melhor prognóstico dos pacientes. Dunser et al(14) identificaram que mesmo casos de hipotensão transitória (PAM menor que 60mmHg por mais de 2 minutos em pacientes com sepse) estavam relacionadas a um aumento de mortalidade em 28 dias (29.8 vs. 12.5%; OR, 2.96; CI 95%, 1.06–10.36; p = 0.04). Com resultados mais modestos, Beck et al(15) e Black et al(16) mostraram em estudos retrospectivos que a demora em iniciar vasopressor no choque séptico parece estar relacionada ao aumento de mortalidade e aumento no número de disfunções

orgânicas. Já Permpikul et al(17), no estudo CENSER, encontraram uma menor mortalidade com o uso precoce de noradrenalina no choque séptico, mas sem significância estatística. De forma bastante elegante, Hamzaoui et al(18) realizaram um estudo observacional em 105 pacientes com sepse e necessidade de uso precoce de noradrenalina para restauração da pressão de perfusão orgânica, independentemente do volume de ressuscitação administrado. Eles evidenciaram que o uso precoce de noradrenalina foi capaz de aumentar o débito cardíaco por aumento da pré-carga e contratilidade cardíaca, mesmo em pacientes com baixa contratilidade cardíaca (exceto quando a PAM excedeu 75mmHg), demonstrando que a administração precoce de noradrenalina é efetiva quando se objetiva o aumento da pressão de perfusão orgânica em pacientes com sepse

## 3.2 SEPSE E DISFUNÇÃO VENTILATÓRIA: ELEVADA NECESSIDADE DE VMI E MAIORES COMPLICAÇÕES DURANTE A IOT EM AMBIENTE EMERGENCIAL

Além da disfunção hemodinâmica, descrita no tópico anterior, é comum a disfunção ventilatória e a necessidade de suporte ventilatório invasivo - ventilação mecânica invasiva (VMI) relacionada à sepse. Em um estudo epidemiológico prospectivo de 2002, Esteban et al (19) avaliaram mais de 5000 pacientes em 361 UTIs em 20 países que estiveram em ventilação mecânica por mais de 12h. Neste trabalho, 3564 pacientes (68%) necessitaram de VM por insuficiência ventilatória aguda, tendo o diagnóstico de sepse ou pneumonia em mais 22% dos casos. Em um estudo epidemiológico retrospectivo brasileiro de 2023 realizado por Palamim et al(20) que avaliou 1442 pacientes em UTI que estiveram em ventilação mecânica invasiva, o diagnóstico de sepse foi identificado em 26% da população como a causa da necessidade de VMI, ficando atrás, somente, da necessidade de VMI após cirurgias eletivas (42%). Neste trabalho brasileiro, a sepse foi identificada como fator de risco independente de mortalidade nos pacientes que necessitam de VMI.

Tendo em vista que o uso da VMI em pacientes com sepse é bastante prevalente, a intubação orotraqueal (IOT), necessária para o uso da VMI, passa a ser um procedimento frequente no ambiente de terapia intensiva. Entretanto, embora frequentemente realizada, a IOT é um desafio em ambiente emergencial. Diferentemente das intubações, eletivas, que ocorrem em blocos cirúrgicos (BC), as IOTs em UTI apresentam um elevado número de complicações(21). Taboada et al(22) em 2018 avaliaram 208 pacientes que haviam sido submetidos a IOT sob laringoscopia direta em UTI e, nos 30 dias anteriores, também, em BC.

A IOT em UTI foi associada a pior visualização das vias aérea, a menor sucesso na primeira passagem do tubo orotraqueal e a maior número de tentativas para intubação (todas estas diferenças com resultados estatisticamente significativos). As complicações relacionadas a IOT foram 6 vezes maiores no ambiente de UTI (6% vs 37% - p<0,001). A hipotensão ocorreu em 4% durante a IOT em BC e em 28% durante a IOT em UTI (p<0,001). Green et al(3) em 2015 analisaram 479 pacientes em uma coorte retrospectiva multicêntrica que foram submetidos a IOT em UTI e identificaram que a incidência de hipotensão pós-IOT foi de 46% (218/479). A ocorrência de hipotensão pós-IOT foi associada com o aumento de desfecho composto de mortalidade, estadia em UTI maior do que 14 dias, duração de VM maior que 7 dias e necessidade de terapia renal substitutiva (OR 2,0; IC 95% 1,30 – 3,07).

## 3.3 ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAÇÃO DA INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES CRÍTICOS

Por se tratar de uma via aérea fisiologicamente difícil, inúmeras estratégias vêm sendo estudadas para tentar diminuir as complicações relacionadas à IOT em pacientes críticos(23). Tentando mitigar a hipoxemia relacionada a este procedimento, alguns dos principais trabalhos que podemos citar são: Semler et at(24) no estudo CHECK-UP compararam a posição em rampa vs *sniffing position*. Baillard et al(25) e, mais recentemente, Gibbs et al(26) avaliaram o uso de VNI em relação à máscara facial não reinalante durante o período de pré-oxigenação. Frat et al no estudo FLORALI-2(27) compararam o uso de VNI contra cânula nasal de alto fluxo (CNAF) durante a pré-oxigenação. Semler et al(28), no estudo FELLOW, e Jaber et al, no estudo OPTIVIN(29), avaliaram o uso da oxigenação apneica durante a IOT, este último estudo usando VNI durante a pré-oxigenação. Casey et al(30) realizaram o estudo PreVent no qual comparou o uso ou não da ventilação com balão-válvula-mascara entre o período de indução e intubação orotraqueal.

Quanto aos trabalhos que avaliaram o sucesso na primeira tentativa de intubação, podemos citar: Prekker et al(31) no estudo DEVICE compararam o uso de videolaringoscópios contra laringoscópios tradicionais. Jaber et al (32) no estudo STYLETO, compararam o uso ou não de um guia para intubação (estilete), assim como Driver et al(33) no estudo BOUGIE compararam o uso de estilete vs Bougie quanto ao sucesso na primeira tentativa de IOT.

Já em relação às drogas utilizadas para intubação, Jabre et al(34) no estudo KETASED compararam as drogas Cetamina e Etomidato usadas para IOT de urgência quanto ao número

de disfunções orgânicas em 28 dias, já Matchett et al(35) no estudo EvK compararam as drogas Cetamina e Etomidato usadas para IOT de urgência quanto ao número de sobreviventes ao final da primeira semana de intubação.

Com relação à tentativa de otimização hemodinâmica durante a IOT, podemos citar os seguintes trabalhos: os estudos PREPARE de Janz et al(36) e PREPARE II de Russell et al(37) avaliaram a ocorrência de colapso cardiovascular durante a IOT com a administração ou não de fluidos durante o período de IOT. Em uma análise secundária dos estudos BOUGIE e PREPARE II, Fuchita et al(38) avaliaram o uso de vasopressores de forma profilática (bolus ou aumento da dose do vasopressor IV contínuo em uso) para prevenir hipotensão arterial relacionada à IOT emergenciais. Atualmente, estudos estão em andamento para avaliar o uso preemptivo de vasopressores de forma contínua em pacientes críticos sem hipotensão que serão submetidos a IOT quanto à ocorrência ou não de colapso cardiovascular relacionado ao procedimento (FLUVA Trial - NCT05318066, PREVENTION Trial - NCT05014581, RAPID PRESS Trial - NCT05355974), não publicados até julho de 2025.

## 3.4 HIPOTENSÃO RELACIONADA À INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EMERGENCIAL

A hipotensão arterial peri-intubação orotraqueal em pacientes críticos é uma complicação frequente e temida, por estar relacionada a piores desfechos(39). Perbet et al(40) realizaram uma análise secundária de uma coorte prospectiva multicêntrica com 885 pacientes de UTI e identificaram que a instabilidade hemodinâmica grave, definida no estudo por PAS<65mmHg em aferição única ou PAS<90mmHg por mais de 30 minutos apesar da administração de 500-1000ml de fluidos ou uso de vasopressor após a IOT, estava presente em quase 30% dos casos de IOT. A mortalidade em 28 dias neste estudo foi de 30% vs 20%, aproximadamente, nos pacientes com e sem instabilidade hemodinâmica grave pós-IOT, respectivamente ($p = 0,001$). Em uma coorte retrospectiva multicêntrica em 64 UTIs, De Jong et al(41) avaliaram que a prevalência de PCR peri-IOT foi de 2,7%, sendo a hipotensão arterial pré-IOT (PAS<90mmHg) um dos cinco fatores de risco independentes para PCR peri-IOT, estando presente no dobro das vezes naqueles pacientes que apresentaram PCR quando comparados com os que não tiveram esta complicação. Em uma grande coorte prospectivas, com quase 3000 pacientes em quase 200 centros, Russotto et al(1) estudaram a ocorrência de complicações relacionadas a IOT em pacientes críticos e identificaram 43% de instabilidade hemodinâmica após a intubação. A ocorrência de PCR pós-IOT neste estudo foi de 3%.

Vasopressores vêm sendo usados de forma mais precoce em pacientes com instabilidade hemodinâmica, mas o momento ideal ainda é incerto. Como já citado, Bai et al(13) realizaram um estudo de coorte retrospectiva com 213 pacientes com choque séptico e identificaram um aumento da mortalidade em 5% a cada hora de atraso para iniciar o uso do vasopressor nas primeiras 6 horas do choque séptico, apontando que devemos iniciar precocemente os vasopressores nesses pacientes. Já Smischney et al(42) identificaram, em uma coorte retrospectiva de 147 pacientes da Clínica Mayo intubados em UTI de forma emergencial, que o uso de vasopressor ao longo da primeira hora após a IOT era o preditor mais acurado, entre os analisados, para identificar o aumento de mortalidade em 90 dias após a IOT, mesmo após ajuste para sepse, APACHE III e idade. Devemos analisar estes últimos resultados com atenção, sem supor que devamos evitar o uso de vasopressor IV contínuo, mas sim que, possivelmente, ele seja um bom marcador para identificação dos pacientes mais graves, com maior chance de óbito após a IOT

## 3.5 VASOPRESSORES EM BOLUS (PUSH-DOSE-VASOPRESSOR): PDP

Quando usados para o tratamento da hipotensão arterial, os vasopressores geralmente são administrados na forma intravenosa (IV) de forma contínua, devido ao seu curto tempo de ação(43)(44). Entretanto, é reconhecido que a administração de medicações na forma IV contínua com o uso de bombas de infusões tem um retardo para o seu início de ação, principalmente com baixos fluxos, o que pode ser danoso à pacientes em estado crítico(45)(46). Assim, há décadas os vasopressores vêm sendo utilizados de forma intermitente, na forma de *bolus (*push-dose pressors - PDP*)*, principalmente em ambientes cirúrgicos, para o tratamento de hipotensões transitórias relacionadas ao ato anestésico(47). Doherty et al(48) realizou um ensaio clínico randomizado duplo cego que comparou o uso do vasopressor fenilefrina na forma IV contínuo contra IV intermitente (PDP) para manutenção da pressão arterial durante a realização do parto cesariana, no qual utilizou anestesia do neuro-eixo. Neste estudo, a quantidade total de vasopressor para manter o mesmo alvo de pressão arterial (PA) foi menor no grupo que administrou vasopressor de forma PDP, não havendo diferença quanto às variáveis hemodinâmicas estudadas entre os dois grupos, exceto a PAS nos primeiros 6 minutos do estudo, que foi maior no grupo que recebeu vasopressor na forma de PDP ($p = 0,007$).

## 3.6 PDP EM AMBIENTE CIRÚRGICO

Além do uso para tratamento de hipotensão arterial relacionada à anestesia do neuroeixo, outros procedimentos nos quais os PDP vêm sendo utilizados são durante indução anestésica e peri-IOT(47). A etiologia da hipotensão arterial durante o período peri-intubação orotraqueal é multifatorial, podendo estar relacionada aos medicamentos usados na intubação, devido à diminuição tônus simpático pelas drogas, ao aumento pressão intratorácica e a consequente diminuição na pré-carga e aumento da pós-carga em câmaras cardíacas direitas causados pela ventilação mecânica invasiva. Devido a estas alterações hemodinâmicas causadas ao paciente pela IOT e sua conexão à VMI, autores de renome internacionais sugerem que PDP poderiam ser usados para tratar e, até mesmo, prevenir a hipotensão causadas pela intubação(49), embora as evidência para esta recomendação possuam resultados contraditórios. El-Beheiry et al(50) realizaram um estudo com 36 pacientes, sendo administrado efedrina na forma de PDP pré-indução com propofol para IOT em cirurgias eletivas. Foi observado um aumento inicial da PAS logo após a IOT, mas com uma queda da PAS de 14% em relação ao valor basal ao final de 10min após a IOT. Entretanto, no grupo controle essa queda foi de 32% em relação ao seu valor basal. Gamlin et al(51), também avaliando o uso da efedrina para evitar hipotensão relacionada à sedação com propofol em cirurgias eletivas em pacientes ASA 1, evidenciaram, como no estudo anterior de El-Beheiry(50), que há um aumento da PAS em relação à PAS basal com o uso da medicação em estudo em doses mais elevadas, mas que a maior diferença entre as PAS se dá logo no primeiro minuto após a administração da droga, já diminuindo nos períodos subsequentes. O mesmo Gamlin, quando realizou um estudo semelhante em pacientes mais idosos e mais graves (ASA 3 e 4) submetidos a cirurgias eletivas, identificou que o uso da efedrina em conjunto com o propofol conseguiu atenuar a queda da PAS em relação ao seu valor basal, quando comparado com o grupo controle, nos primeiros 3min após a indução anestésica(52). Entretanto, os autores desaconselham o uso da droga nesses pacientes pelo risco de efeitos deletérios causados pelo aumento da FC. Já no estudo de Chow et al(53), avaliando 54 pacientes submetidos à sedação para cirurgias eletivas e utilizando uma dose de efedrina um pouco maior do que nos dois estudos anteriores, encontrou uma PAS próxima ao seu valor basal, ao final de 10 minutos após a indução anestésica com propofol. Em um estudo mais robusto, Gopalakrishna et al(54) avaliaram 100 pacientes submetidos à indução anestésica com propofol precedida de efedrina PDP. Três doses diferentes de efedrina foram comparadas com placebo em um estudo randomizado duplo cego. Houve uma diferença

estatisticamente significativa na PAM entre o grupo que recebeu a maior dose de efedrina quando comparado com o que recebeu a menor dose ou o placebo ao longo dos primeiros 5 minutos após a IOT. Como resultado, a queda da PAM foi menor no grupo que recebeu a maior dose de efedrina. Gangaiah et al(55) analisaram 100 pacientes em um estudo randomizado duplo cego que receberam efedrina ou placebo no momento da pré-oxigenação para IOT em cirurgias eletivas. A PAM e a PAD foram maiores no grupo intervenção, mas estas diferenças entre os grupos não se sustentaram por mais que 2 minutos após a IOT. Eldemrdash et al(56) estudaram 120 pacientes submetidos a indução anestésica com fentanil e propofol. Eles avaliaram diferentes doses de efedrina para prevenir hipotensão arterial relacionada ao procedimento. As variáveis hemodinâmicas FC, PAS, PAD e PAM foram analisadas a cada minuto nos primeiros 5 minutos após a indução anestésica. Neste estudo, foi observado que as doses profiláticas 0,1 e 0,2 mg/kg de efedrina PDP conseguiram diminuir a hipotensão durante a indução anestésica, entretanto, sem conseguir eliminar a queda da pressão arterial associada ao uso de propofol e fentanil. Estas conclusões foram as mesmas que Michelsen et al(57) obtiveram quando avaliaram as mesmas doses de efedrina utilizadas para prevenir hipotensão arterial relacionada à indução anestésica com propofol em mulheres idosas submetidas a cirurgias ginecológicas.

Outro vasopressor estudado em forma de PDP durante a indução anestésica foi a fenilefrina. Kwok et al(58) randomizaram 72 pacientes maiores de 55 anos para receber doses diferentes de fenilefrina (100µg ou 200µg) ou solução fisiológica misturados com propofol durante a indução anestésica com o objetivo de evitar a hipotensão durante o procedimento anestésico. A pressão arterial sistólica diminuiu significativamente após a indução no grupo controle e no grupo fenilefrina 100mcg. Entretanto, a PAS foi mantida próxima da linha de base durante os primeiros dois minutos após a indução com propofol 2mg/Kg misturado com fenilefrina 200µg. Entretanto, após 5 minutos da administração das intervenções, não houve diferença entre os grupos quanto às variáveis hemodinâmicas estudadas: PAS, PAD, PAM e FC. Imran et al(59), em um estudo semelhante ao anteriormente citado, avaliaram 135 pacientes mais jovens (entre15 e 65 anos, com média entre 33-35 anos) que foram submetidos à indução anestésica com propofol misturado com fenilefrina. Eles observaram uma atenuação da queda da PAS no grupo intervenção em relação ao grupo controle nos primeiros 3 a 4 minutos após a indução com propofol associado à fenilefrina. Entretanto, ao final do quinto minuto de observação, esta diferença não conseguiu ser identificada.

No período transoperatório, Meng et al(60) compararam os efeitos hemodinâmicos entre fenilefrina e da efedrina administradas na forma de PDP para tratar a hipotensão transoperatória em 33 pacientes num estudo randomizado cross-over. Embora os dois vasopressores tenham conseguido aumentar a PAM, foi identificada uma queda do DC e da saturação tecidual cerebral de oxigênio após o uso da fenilefrina, mas não da efedrina. Hassani et al(61) realizaram um ECR com 56 pacientes hipertensos submetidos a anestesia geral para cirurgia de coluna onde compararam o uso de efedrina 5mg/dose vs noradrenalina 10µg/dose (junto com cristaloides 5ml/kg) para restabelecer a PAM para valores acima de 60mmHg durante o procedimento cirúrgico. Eles identificaram uma menor necessidade de doses de noradrenalina 1,6 (+/- 1,1) vs 2,39 (+/- 1,25) para restabelecer a PAM acima do valor estipulado.

## 3. 7 PDP NO AMBIENTE NÃO CIRÚRGICO

Nos últimos anos vem crescendo a utilização de PDP no ambiente de emergência e UTI com resultados contraditórios quanto ao seu benefício, necessitando de estudos adicionais(62)(63). Panchal et al(5), em um estudo retrospectivo realizado no setor de emergência, avaliaram o uso de fenilefrina na forma de PDP no período peri-IOT (30 minutos antes ou após a IOT) para manejo de hipotensos arterial (PAS <90mmHg). Dos 119 pacientes que apresentavam hipotensão arterial, 20 (17%) receberam fenilefrina PDP. Destes 20 pacientes, 13 (65%) receberam múltiplas doses de PDP. Apesar de haver uma melhora transitória da pressão arterial sistólica com o uso da droga em estudo, 70% dos pacientes fizeram uso de vasopressor IV contínuo no período analisado. Schwartz et al(64), também em um estudo retrospectivo no setor de emergência, avaliaram o uso do fenilefrina PDP em pacientes hipotensos quanto à necessidade de vasopressor contínuo após a dose de vasopressor em bolus. Dos 73 pacientes incluídos que usaram PDP, 46,5% necessitaram o início de vasopressor IV contínuo. A principal causa da administração do PDP de fenilefrina foi a hipotensão peri-IOT (71%). Nos pacientes que receberam ressuscitação volêmica (30ml//Kg) previamente à administração do PDP, o número de doses de PDP utilizadas e a necessidade de vasopressor IV contínuo após o uso dos PDP foram menores. Nam et al(65), em outro estudo retrospectivo no setor de emergência, compararam variáveis hemodinâmicas (PAS, PAD, PAM e FC) dentro dos primeiros 30 minutos em 135 pacientes que receberam administração de fenilefrina ou epinefrina em PDP. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados quanto às variáveis hemodinâmicas estudadas, exceto quanto a PAS, que foi maior no grupo

que recebeu epinefrina. Entretanto, não houve um grupo controle para ser comparado quanto ao benefício destas intervenções em relação a outras variáveis de possível interesse: necessidade de vasopressor contínuo após o uso de PDP e mortalidade ao longo da internação hospitalar, por exemplo. Swenson et al(66), em um estudo retrospectivo, avaliaram 181 pacientes no setor de emergência que receberam fenilefrina na forma de PDP, sendo 144 pacientes com patologias clínicas e 37 pacientes vítimas de trauma. A administração e PDP peri-IOT ocorreu em 62 pacientes clínicos (43%) em 22 pacientes vítimas de trauma (59%). Doses maiores de 200µg foram mais efetivas para aumento de PAM quando comparadas com doses menores. O estudo não identificou efeitos adversos importantes (definido como uso de alguma droga para revertê-lo) com o uso de PDP. Em uma pequena série de casos, Bakhsh et al(67) avaliaram pacientes que foram submetidos à intubação por sequência rápida (ISR) no setor de emergência durante um ano. Dos 86 pacientes submetidos a IOT no setor de emergência, onze pacientes apresentavam hipotensão (definida como PA menor que PAS < 100mmHg e/ou PAD< 60mmHg no momento pré-IOT) e receberam epinefrina na forma de PDP durante a IOT. Eles relataram um aumento de 41%, 44% e 35% na PAS, PAD e PAM, respectivamente, em relação aos valores basais com o uso da PDP, sem identificação de efeitos adversos. Mais recentemente, o uso de vasopressina PDP foi relatado por Nowadly et al(68) em um relato de caso, assim como Gottlieb(69) descreveu três casos de uso de epinefrina para o manejo de hipotensão arterial pós-PCR.

No atendimento pré-hopitalar, Guyette et at(70), em um trabalho retrospectivo caso-coorte, avaliaram o uso de epinefrina para manejo da hipotensão grave (PAS<70mmHg) durante o transporte pré-hospitalar em um protocolo institucional. 4374 pacientes foram incluídos no trabalho, sendo que 1620 após o início do protocolo institucional do uso de PDP. Destes, 571 (35%) receberam epinefrina na forma de PDP. Embora tenha ocorrido uma melhora da PA no grupo intervenção, a sobrevida em 24h neste grupo foi de 66% enquanto no grupo controle foi de 82%. Nawrocki et al(71) avaliaram 52 pacientes que receberam epinefrina em PDP no ambiente pré-hospitalar pela equipe de transporte para correção de hipotensão (PAS menor que 90mmHg ou PAM menor que 65mmHg). 46 pacientes (88,5%) já estavam com via aérea avançada e 18 (34,6%) já estavam em uso de infusão de vasopressor. A hipotensão foi corrigida em 55 dos 94 episódios de hipotensão (58,5%). A dose de PDP foi repetida em 22 episódios de hipotensão não corrigidos após a primeira dose, tendo sucesso em 11 casos (50%). Foi identificado um episódio de hipertensão maior que 180mmHg, revertido espontaneamente. Nenhum episódio de arritmia foi identificado. Foram identificados 3 episódios de PCR alguns

minutos após a administração do PDP: um apresentava hemorragia intracerebral maciça, um segundo tinha suspeita de dissecção aórtica e o terceiro era sobrevivente de uma PCR em AESP que deteriorou para nova PCR em AESP. Também no atendimento e transporte extra-hospitalar, Bates et al(72) avaliaram, em um estudo retrospectivo, o uso de PDP para manejo de hipotensão arterial peri-IOT. Dos 334 pacientes intubados no período analisado, 49 (14,7%) receberam PDP, sendo que 34 (69,4%) receberam múltiplas doses de PDP e 39 pacientes (80%) mantinham hipotensão persistente (20 minutos) após a intubação. De forma interessante, as principais medicações sedativas utilizadas neste estudo foram cetamina e etomidato, drogas que vêm ganhando cada vez mais importância durante as intubações emergenciais em pacientes críticos pelo seu melhor perfil hemodiâmico.

Já no ambiente de terapia intensiva, Rotando et al(73) avaliaram o uso de fenilefrina e efedrina PDP em 146 pacientes hipotensos, estando 44,5% em UTIs cirúrgicas, 33,6% em UTIs clínicas e 17,8% em UTIs neurológicas. O período peri-IOT foi o momento mais frequente para o uso de PDP (57,3%). Houve um aumento da PAS de 32% quando comparados os períodos pré e pós administração das drogas. 28% dos pacientes iniciaram o uso de vasopressor na forma IV contínua após a administração de PDP. Nenhum paciente morreu na primeira hora após a administração dos PDP, embora a taxa de efeitos adversos tenha sido de 11,6% e de erro de administração de 11,2%. Singer et al(74), em uma grande coorte retrospectiva com 1727 pacientes, avaliaram o uso de fenilefrina ou epinefrina na forma de PDP em pacientes críticos. Considerando os valores de PAS, PAD e PAM ao longo da última hora anterior e primeira hora posterior à administração das drogas, houve um aumento médio de 45,3%, 54,9% e 46,1% nessas variáveis hemodinâmicas, respectivamente. Como resultado principal do estudo, 56% dos pacientes que receberam fenilefrina e 70% dos pacientes que receberam epinefrina alcançaram um aumento de 25% na PAS. Entretanto, 46,3% e 74,6% dos pacientes receberam infusões de vasopressores contínuos 60 minutos após a administração de fenilefrina e epinefrina em PDP, respectivamente. Kurish et al(75), em outro estudo retrospectivo, avaliaram o uso de fenilefrina PDP para o tratamento de hipotensão arterial de múltiplas etiologias na UTI. Eles avaliaram 188 fenilefrina PDP em 155 pacientes internados em UTI e identificaram que, após a administração do PDP, um vasopressor IV contínuo foi iniciado em 42,5% nas primeiras 24h, sendo a metade dentro da primeira hora após a administração do PDP. Houve uma baixa associação de PDP com efeitos adversos, sendo que hipertensão foi identificada em 1,6% dos casos, sem necessidade de tratamentos adicionais para sua correção.

## 3.8 PDP COMUM NO BRASIL: METARAMINOL

No Brasil, um vasopressor frequentemente utilizado na forma de PDP é o metaraminol. Seu efeito hemodinâmico parece ser bastante parecido com o principal vasopressor utilizado para o tratamento do choque circulatório, a noradrenalina, uma vez que seu principal mecanismo de ação parece se dar pela liberação dos estoque de noradrenalina e, também, pela estimulação direta sobre receptores alfa-adrenérgicos(76)(77). Natalini et al(77) realizaram uma comparação dos efeitos hemodinâmicos entre a noradrenalina e o metaraminal. Dez pacientes com choque séptico adequadamente ressuscitados volemicamente, que utilizavam noradrenalina para manter a PAM maior que 65mmHg e que estavam monitorizados com o uso de cateter de artéria pulmonar e calorimetria indireta, foram tendo seu vasopressor noradrenalina gradualmente substituído por metaraminol para manter a mesma PAM. Vinte minutos após a troca do vasopressor, não foram observadas alterações hemodinâmicas nos pacientes estudados. De forma interessante, não houve relação entre as doses das drogas utilizadas.

Em um estudo de quase experimento, Critchley et al(78) avaliaram a dose necessária para aumentar em 25% a pressão arterial em vinte pacientes submetidos a raquianestesia. Adotando como padrão um paciente de 50Kg, a dose média necessária para alcançar este aumento de pressão arterial seria de 500µg de metaraminol administrados em forma de bolus, mas podendo variar entre 200 e 900µg em 80% da amostra. A diminuição média da FC observada neste estudo foi pequena, sendo de 12bpm e 6bpm após a primeira e segunda dose 250 µg de metaraminol, respectivamente.

O uso em bolus do metaraminol também foi estudada durante a indução anestésica em ambiente cirúrgico. Chiu et al(79) em um estudo duplo cego randomizado avaliaram a eficácia do metaraminol PDP em prevenir a queda da pressão arterial causada pelo fentanil e profopol para indução anestésica em cirurgias eletivas em trinta pacientes entre 55 e 75 anos de idade. O uso de 500µg de metaraminol após a pré-oxigenação não conseguiu prevenir a queda da pressão arterial causadas pelas drogas anestésicas quando comparada com o grupo controle. Embora a tabela dos resultados principais não tenha sido apresentada no artigo, o gráfico que mostra o resultado principal evidencia que a PAS média do grupo intervenção estava acima de 110mmHg.

Em uma coorte retrospectiva com 43 pacientes, Sardaneh et al(80) avaliaram a relação entre as doses de metaraminol e noradrenalina quando administradas na forma IV contínua.

Pacientes que recebiam metaraminol IV contínua para estabilização hemodinâmica foram tendo esta medicação gradualmente substituída por noradrenalina. Ao final da transição, foi encontranda uma equivalência entre 13:1 e 8:1, sugerindo um arredondamento de 10:1 (metaraminol $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ : noradrenalina $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$). Em trabalho de revisão entre equivalência entre vasopressores, Goradia et al(81), em uma revisão sistemática, encontraram uma equivalência mais próxima de 8:1 entre metaraminol e noradrenalina. No Brasil, a apresentação do metaraminol é 10mg/ml, em ampolas de 1ml. Uma diluição frequentemente utilizada é a diluição de 1ml de metaraminol em 19ml de solução fisiológica 0,9%, tendo uma concentração da diluição de 0,5mg/ml ou 500µg/ml de metaraminol (como também é a diluição em outros centros no mundo(82)). A apresentação da noradrenalina no mercado brasileiro é de 1mg/ml, com ampolas de 4ml. Quando preparada para uso IV contínuo, é comum a diluição de 16ml de noradrenalina em 250ml de solução glicosada 5%, gerando uma concentração final próxima de 60µg/ml de noradrenalina. Logo, a equivalência 500µg de metaraminol (1ml de sua solução preparada para uso) seria aproximada a 60µg de noradrenalina (também 1ml da sua solução para uso), semelhante ao encontrado na literatura(80,81).

## 3,9 PREOCUPAÇÕES COM PDP

Embora a estratégia de PDP esteja sendo utilizada há décadas e estejamos ganhando gradualmente maior *expertise* com seu uso, uma preocupação ainda presente é quanto a sua segurança(83). Isso se deve aos relatos de erros de diluição e erros de administração das drogas, podendo ser danoso ao paciente(84). Muitos desses erros relatados se devem a doses excessivas das medicações, por erro de comunicação entre a equipe em um momento de estresse. É importante lembrarmos que uma das principais drogas vasopressoras mundialmente utilizadas na forma de PDP, a epinefrina, tem apresentações variadas como 1mg/10ml e 1mg/ml, também podendo gerar erros na sua utilização. Entretanto, um erro de comunicação não deveria ser o motivo para a não utilização de uma ferramenta terapêutica, mas sim um estímulo à otimização do nosso processo de trabalho(85), objetivando uma maior familiaridade e segurança com medicações e estratégias há anos em uso.

# 4 ARTIGO(S)

.

# 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 5.1 RESULTADOS

Foram analisados 349 pacientes que, entre os anos de 2019 e 2021, estiveram internados nas UTIs do HNSC, HSR e PPF e foram submetidos a IOT por disfunção ventilatória atribuída a um quadro infeccioso, recebendo fentanil. propofol e rocurônio para o procedimento. As características de base dos pacientes estão descritas na tabela 1. Do total de pacientes, 190 (54,4%) eram no sexo masculino, a mediana da idade foi de 61 anos (47 – 69 anos), a mediana do peso foi de 72Kg (61-85) e a mediana no escore SAPS-3 foi de 64 pontos (54–80). Quanto aos motivos que levaram os pacientes à necessidade de IOT, 127 (36,4%) tinham o diagnóstico presumido ou confirmado de sepse respiratória bacteriana no momento da intubação e 149 (42,7%) tinham diagnóstico de pneumonia por COVID-19.

**Tabela 1- Características de base dos pacientes**

| | **Controle** | | **Metaraminol PDP** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **(n) ou mediana** | **(%) ou IQR 25-75%** | **(n) ou mediana** | **(%) ou IQR 25-75%** | **p** |
| Sexo masculino | 97 | 54,5 | 93 | 54,4 | 0,98 |
| Idade | 61 | 48,3 - 68 | 62 | 47 - 70 | 0,47 |
| Peso | 72 | 60 - 83 | 75 | 63 - 87 | 0,25 |
| SAPS-3 | 65 | 55 - 77 | 63 | 54 - 81 | 0,41 |
| Charlson | 2 | 1 - 5 | 3 | 1 - 5 | 0,70 |
| McCabe | 1 | 1 - 2 | 1 | 1-2 | 0,41 |
| Sida | 10 | 5,6 | 9 | 5,3 | 0,88 |
| Neoplasia sólida | 38 | 21,3 | 29 | 17,0 | 0,29 |
| Neoplasia Hematológica | 20 | 11,2 | 19 | 11,1 | 0,97 |
| DM | 54 | 30,3 | 50 | 29,2 | 0,82 |
| HAS | 79 | 44,4 | 88 | 51,5 | 0,18 |
| DAOP | 14 | 7,9 | 14 | 8,2 | 0,91 |
| Demência | 4 | 2,2 | 11 | 6,4 | 0,06 |
| Insuficiência cardíaca | 16 | 9,0 | 21 | 12,3 | 0,31 |
| Cardiopatia isquêmica | 20 | 11,2 | 26 | 15,2 | 0,27 |
| DPOC | 28 | 15,7 | 27 | 15,8 | 0,98 |
| IRA | 63 | 35,4 | 74 | 43,3 | 0,13 |
| IRC | 17 | 9,6 | 24 | 14,0 | 0,19 |
| AVE prévio | 17 | 9,6 | 21 | 12,3 | 0,41 |
| Cirrose | 5 | 2,8 | 7 | 4,1 | 0,51 |
| Doença do tecido conjuntivo | 8 | 4,5 | 7 | 4,1 | 0,85 |
| Sepse respiratória bacteriana | 72 | 40,4 | 55 | 32,2 | 0,10 |
| Sepse urinária | 4 | 2,2 | 3 | 1,8 | 1,0 |

| | Controle | | Metaraminol PDP | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | (n) ou mediana | (%) ou IQR 25-75% | (n) ou mediana | (%) ou IQR 25-75% | p |
| Sepse abdominal | 16 | 9,0 | 18 | 10,5 | 0,62 |
| ICS | 10 | 5,6 | 6 | 3,5 | 0,34 |
| COVID-19 | 73 | 41,0 | 76 | 44,4 | 0,51 |
| Outro sitio/indefinido | 16 | 9,0 | 19 | 11,1 | 0,50 |
| Noradrenalina durante-IOT | 11 | 6,2 | 4 | 2,3 | 0,11 |
| Acidemia | 47 | 26,4 | 63 | 37,7 | 0,02 |
| Shock Index | 0,78 | 0,65 - 0,95 | 0,82 | 0,66 - 0,96 | 0,42 |
| Hipoxemia pre-IOT | 59 | 33,3 | 52 | 30,4 | 0,55 |
| Hipoxemia peri-IOT | 83 | 46,9 | 78 | 45,9 | 0,85 |
| Cormack 1 ou 2A | 145 | 87,3 | 136 | 87,2 | 0,96 |

AVE: acidente vascular cerebral; COVID-19: doença pelo virus SARS-Cov-2; DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica; DM: diabete Mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICS: infecção de corrente sanguínea; IOT: intubação orotraqueal; IRA: insuficiência renal aguda; IRC: insuficiência renal crônica; Sida: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; SAPS-3: Simplified Acute Physiology Score, 3 versão
Fonte: Dados do autor

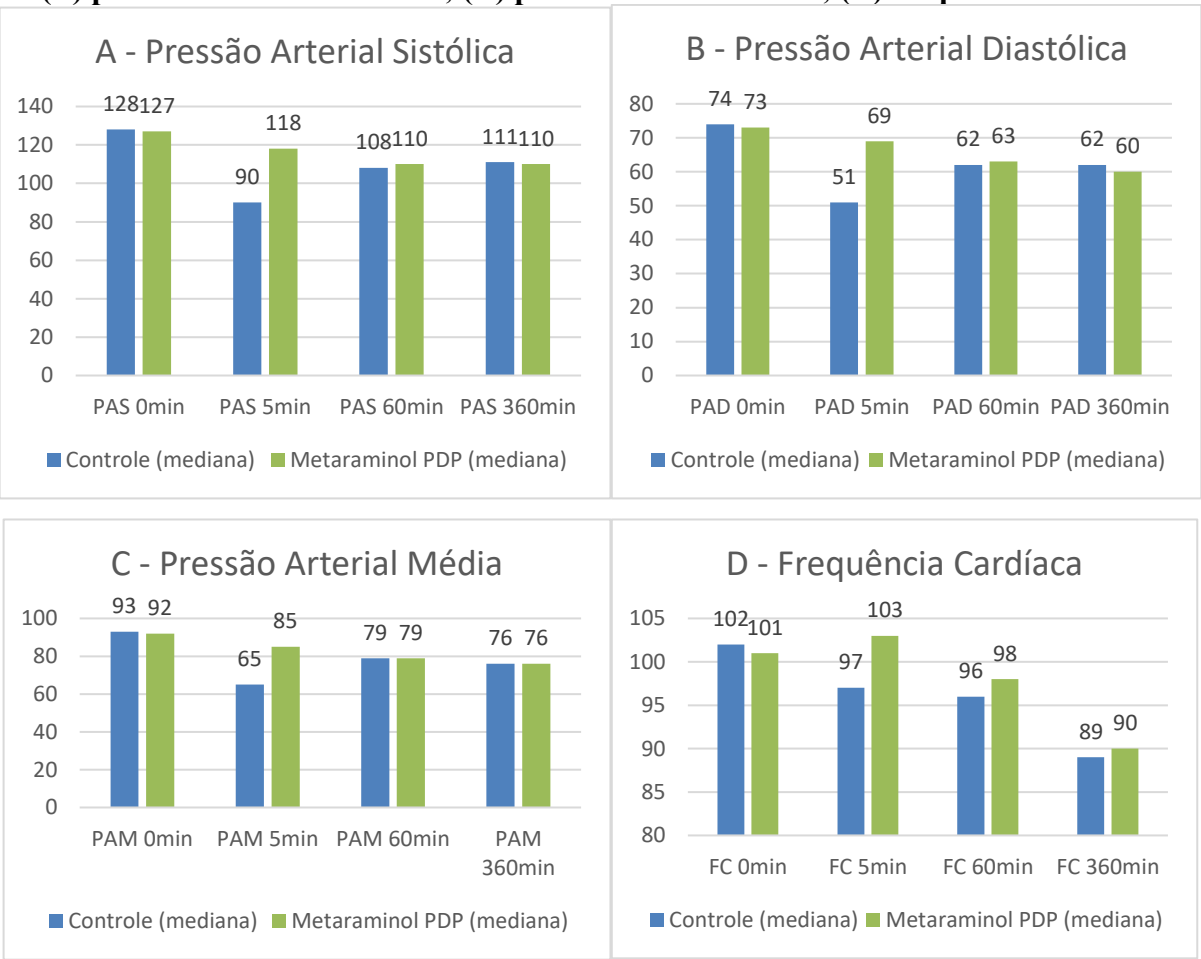
Com relação às intervenções observadas durante a IOT, as medianas das doses das medicações utilizadas para IOT foram: fentanil 150µg (150 – 150µg); propofol 70mg (60-80mg) e rocurônio 50mg (50 – 70mg) – tabela 2. A administração de metaraminol em PDP peri-IOT ocorreu em 171 pacientes (49%), com uma mediana de dose de 1000µg (1000-2000µg). Neste trabalho, quase a totalidade das tentativas de intubação se deram por laringoscopia direta. Quanto à visualização das vias aéreas, Cormack-Lehane 1 ou 2A foi identificado em 87,3% das vezes. A ocorrência de, ao menos, um episódio de dessaturação no momento pré-IOT (tempo decorrido entre o início da pré-oxigenação até o início da laringoscopia) e peri-IOT (tempo decorrido entre a primeira tentativa de laringoscopia e introdução do TOT pela fenda glótica) foi de 31,9% e 46,4%, respectivamente. O uso de noradrenalina durante a IOT foi observado em 15 pacientes (4,3%) – tabela 1.

**Tabela 2 – Doses das drogas utilizadas para IOT**

| | Controle | | | Metaraminol PDP | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Drogas utilizadas** | **(n)** | **mediana** | **IQR 25-75%** | **(n)** | **mediana** | **IQR 25-75%** | **p** |
| Fentanil (µg) | 178 | 150 | 150 - 169 | 171 | 150 | 150 - 150 | 0,89 |
| Propofol (mg) | 178 | 70 | 60 - 80 | 171 | 70 | 60 - 80 | 0,26 |
| Rocuronio (mg) | 178 | 50 | 50 - 70 | 171 | 50 | 50 - 70 | 0,58 |
| Metaraminol (µg) | 178 | 0 | | 171 | 1000 | 1000 - 2000 | |

As variáveis hemodinâmicas PAS, PAD, PAM, FC nos tempos 0 min (basal pré-IOT), bem como nos tempos 5, 60 e 360 minutos (após a IOT) são mostradas na Figura 1.

**Figura 1: Variáveis hemodinâmicas antes e após a IOT: (A) pressão arterial sistólica; (B) pressão arterial diastólica; (C) pressão arterial média; (D) frequência cardíaca**

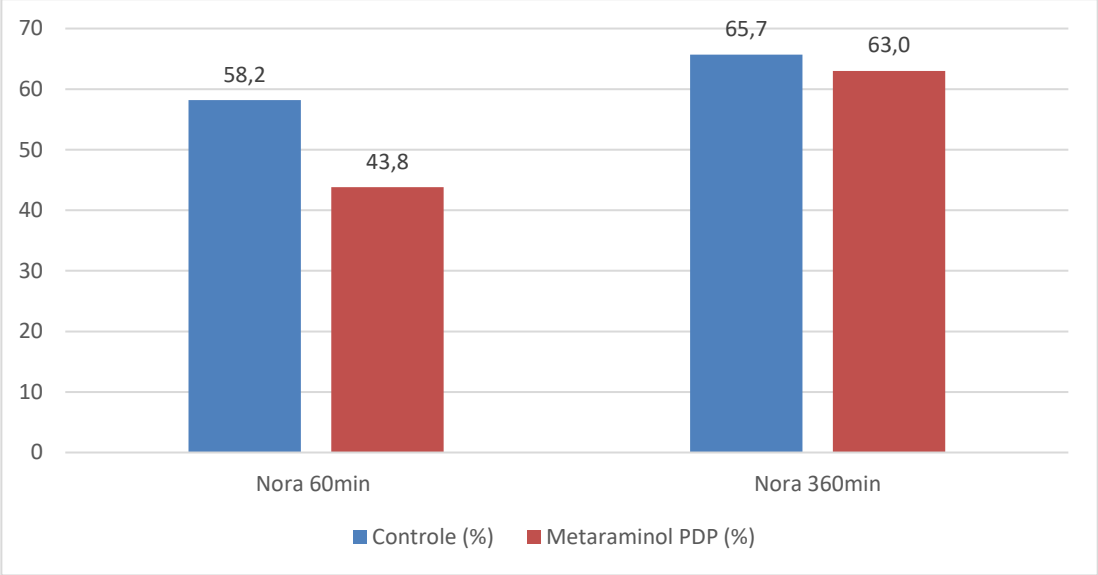



0: tempo basal pré-IOT; 5, 60 e 360 se referem a minutos após a IOT; FC: frequencia cardíaca em batimentos por minuto; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica (milímeteos de mercúrio)

No momento pré-IOT (T0), não houve diferença na PAM entre os grupos que receberam ou não o metaraminal PDP: mediana 92 (81 – 104)mmHg e 93 (81,3 – 105)mmHg, respectivamente, com uma diferença média (MD) de 1mmHg entre os grupos (IC 95%: -2 – +5mmHg; p = 0,47); mas houve diferença estatisticamente significativa na PAM ao final do procedimento de IOT (T5): mediana 85 (68 – 104)mmHg e 65 (51 – 88,5)mmHg, respectivamente, com uma diferença média -18mmHg (IC 95%: -24 – -13mmHg; p<0,001). Não houve diferença entre os grupos na PAM ao final da primeira hora após a IOT (T60): diferença média de <0,1mmHg (IC 95%: -4mmHg – +3mmHg; p 0,87), nem na sexta hora após a IOT (T360): diferença média de 1mmHg (IC 95%: -1mmHg – +4mmHg; p 0,35). Entretanto, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à necessidade do uso de vasopressor IV contínuo ao final da primeira hora após a IOT: 43,8% pacientes que usaram

metaraminol PDP e 58,2% dos pacientes que não usaram, estavam em uso de noradrenalina IV contínua: OR 0,56 (IC 95%: 0,36 – 0,85; p<0,01). Esta diferença parece se desfazer ao longo das seis primeiras horas após a IOT, onde foi visto que 63% dos pacientes que receberam metaraminol PDP e 65,7% dos pacientes que não receberam, estavam em uso de noradrenalina ao final da sexta hora após a IOT: OR 0,89 (IC95%: 0,57 – 1,39; p 0,60) (figura 2).

**Figura 2 - Porcentagem de pacientes que estavam em uso de noradrenalina ao final da primeira e da sexta hora após a intubação orotraqueal**




Hipotensão arterial ao final da IOT foi observada em 21,1% dos 171 pacientes que receberam metaraminol PDP, em comparação com 49,4% dos 178 pacientes que não receberam a intervenção (OR 0,27; IC 95%: 0,17–0,43; *p*<0,01). Um modelo de regressão logística binária multivariada foi desenvolvido para avaliar fatores associados à hipotensão pós-intubação, sendo os seguintes fatores identificados:

- história de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (OR 1,87; IC 95%: 1,07–3,25; *p*=0,02),

- escore SAPS-3 (OR 1,04 por ponto; IC 95%: 1,02–1,07; *p*<0,01),

- pressão arterial média (PAM) no momento da IOT (OR 0,96 por mmHg; IC 95%: 0,95–0,98; *p*<0,01),

- uso de metaraminol PDP (OR 0,14; IC 95%: 0,07–0,25; *p*<0,01).

O modelo foi ajustado para o uso de vasopressor intravenoso contínuo durante a IOT, dose de propofol utilizada e escore de comorbidades de Charlson (múltiplos estratos), variáveis

que não apresentaram significância estatística. O desempenho do modelo alcançou uma área sob a curva ROC de 0,83 e $R^2$ de Nagelkerke de 0,39 (Figura 3 e Figura 4).

**Figura 3 - Curva ROC referente à analise multivariada sobre fatores de risco relacionados à hipotensão arterial pós-IOT**

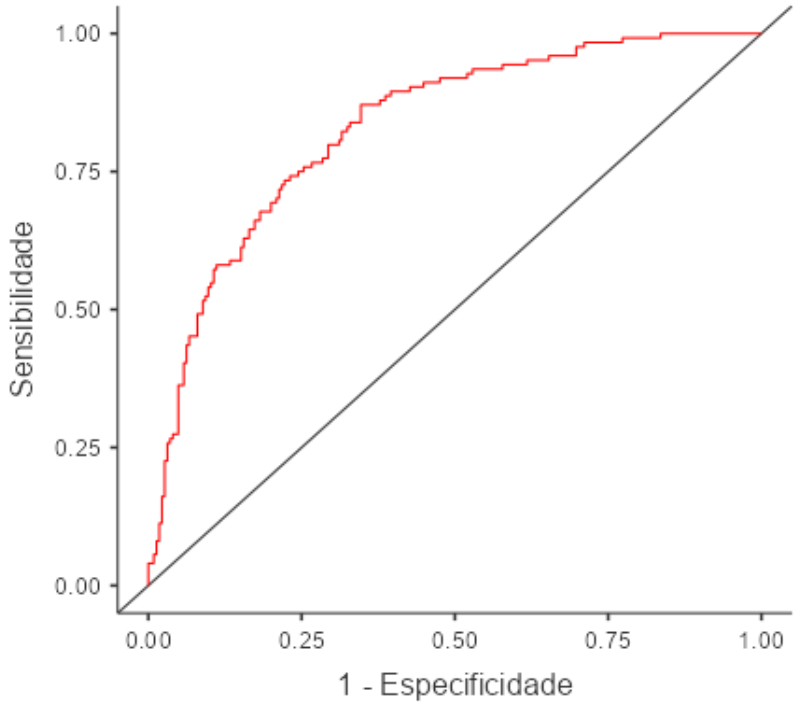
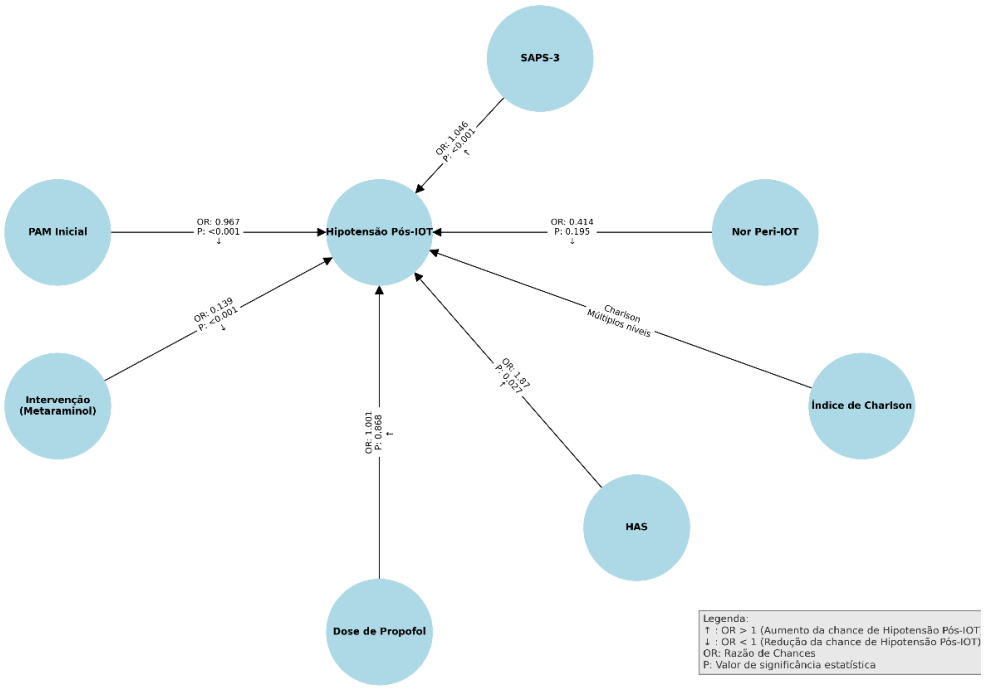



**Figura 4 - Modelo de Regressão Logístca Multivariado: fatores relacionados à hipotensão pós-IOT**




HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; SAPS-3: Simplified Acute Physiology Score, 3 versão;

Quanto à quantidade de volume administrado e o balanço hídrico ao final do primeiro dia de calendário após a IOT nos pacientes que receberam ou não metaraminol PDP, essas variáveis foram menores no grupo que recebeu o vasopressor em *bolus*, mas sem significância estatística: as medianas de volume administrado foram de 1568 (1070– 2548)ml vs 1742 (986 – 2998)ml, respectivamente, com uma diferença média de 129ml (IC 95%: -115ml – +385ml; p 0,30). Já as medianas dos balanços hídricos foram 643 (-9ml – +1439)ml vs 917 (213 – 1731)ml, respectivamente, com uma diferença média entre os grupos de 227ml (IC 95%: -28ml – +491ml; p 0,07).

Com relação aos desfechos adversos graves relacionados à administração de metaraminol PDP, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam ou não PDP quanto ao número de episódios de bradicardia grave (FC<45bpm): 2,9% vs 4,5% (p 0,43); taquicardia ventricular: 0,6% vs 1,1% (p 1,0); PCR peri-IOT: 2,3% vs 3,9% (p 0,54) e hipoxemia pós-IOT: 16,4 vs 16,9% (p 0,88). Ao término da IOT (T5), 3,5% dos pacientes que receberam metaraminol PDP e 2,3% dos que não receberam apresentaram PAS maior que 180mmHg: OR 1,55 (IC 95%: 0,42 – 5,58; p 0,54), com resolução espontânea, sem necessidade de intervenção para o seu manejo – tabela 3.

Ao analisarmos a ocorrência de dessaturação identificada no estudo, observamos que 46 dos 200 pacientes (23%) sem o diagnóstico de COVID-19 e 65 dos 148 pacientes (43,9%) com diagnóstico de COVID-19 apresentaram, ao menos, um episódio de SpO2<88% no momento pré-IOT ($p < 0,01$), chegando a 27% e 72,8% no momento peri-IOT nesses dois grupos de pacientes, respectivamente ($p < 0,01$). Ao término da IOT, 8% e 28,4% dos pacientes sem e com diagnóstico de COVID-19 apresentavam dessaturação, respectivamente ($p < 0,01$).

**Tabela 3 - Complicações ocorridas durante a IOT e mortalidade em 7 e 28 dias**

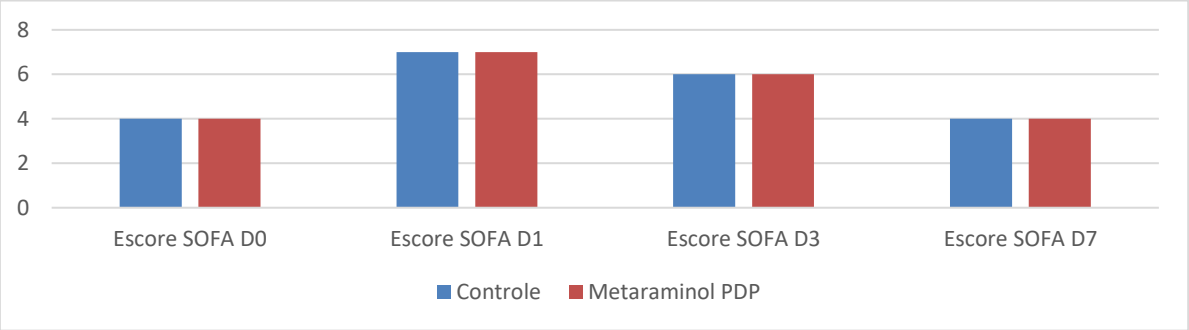
| | **Controle** | | **Metaraminol-PDP** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **(n)** | **(%)** | **(n)** | **(%)** | **p** |
| Bradicardia grave | 8 | 4,5 | 5 | 2,9 | 0,43 |
| Taquicardia ventricular | 2 | 1,1 | 1 | 0,6 | 1,00 |
| PCR Peri-IOT | 7 | 3,9 | 4 | 2,3 | 0,54 |
| Hipertensão grave | 4 | 2,3 | 6 | 3,5 | 0,54 |
| Hipoxemia pós-IOT | 30 | 16,9 | 28 | 16,4 | 0,88 |
| Mortalidade até 7 dias após IOT | 35 | 19,7 | 36 | 21,1 | 0,74 |
| Mortalidade até 28 dias após IOT | 89 | 50,0 | 88 | 51,5 | 0,78 |

IOT: Intubação orotraqueal; PCR: Parada cardiorrespiratória
Fonte: dados do próprio autor

Com relação à mortalidade em 7 e 28 dias após a IOT, não houve diferença entre os grupos analisados. 36 (21,1%) dos 171 pacientes que receberam metaraminol PDP e 35 (19,7%) dos 178 que não receberam, morreram na primeira semana após a IOT: OR 1,09 (IC 95%: 0,64 – 1,84; p = 0,74). Ao final de 28 dias após a IOT, 88 (51,5%) dos 171 pacientes que receberam metaraminol PDP e 89 (50,0%) dos 178 pacientes que não receberam, haviam falecido: OR 1,06 (IC 95%: 0,69 – 1,61; p = 0,78) – Tabela 3.

O uso de metaraminol PDP durante a IOT não demonstrou aparente benefício em evitar a ocorrência de disfunções orgânicas ao longo dos primeiros 7 dias após a IOT. A mediana do escore SOFA nos dias 0, 1, 3 e 7 nos grupos que receberam ou não metaraminol PDP foram: 4 (3 – 6) vs 4 (3 – 6), p = 0,26; 7 (6 – 10) vs 7 (6 – 10), p = 0,64; 6 (3 – 9) vs 6 (6 – 9), p = 0,68 e 4 (3 – 8) vs 4 (3 – 8) p 0,99, respectivamente – Figura 5.

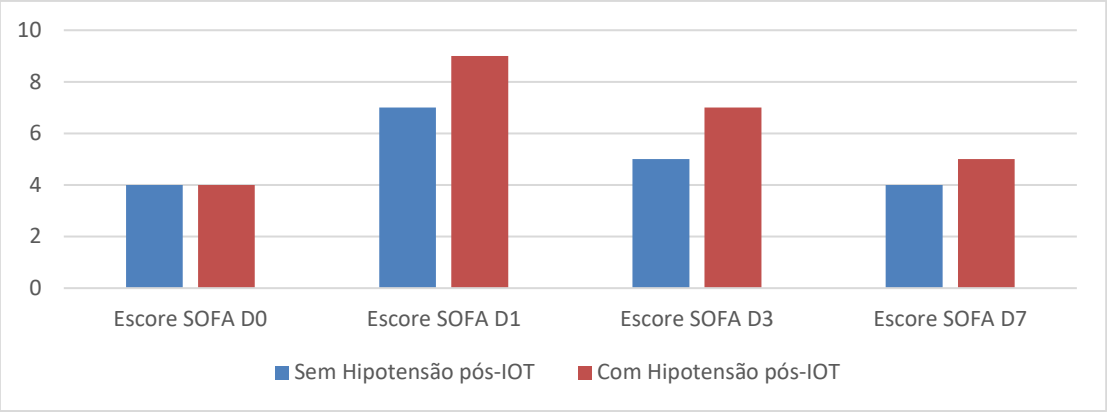
**Figura 5 - Disfunções orgânicas nos dias 0, 1, 3 e 7 nos pacientes que receberam ou não metaraminol PDP: Mediana do Escore SOFA**




SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; D0: dia da intubação orotraqueal; D1 - primeiro dia após a intubação orotraqueal; D3 - terceiro dia após a intubação orotraqueal; D7 - sétimo dia após a intubação orotraqueal

Ao analisarmos os desfechos nos pacientes que apresentaram ou não hipotensão arterial após a IOT, identificamos um aumento no escore de disfunções orgânicas nos dias subsequentes a IOT, bem como um aumento da mortalidade em 7 e 28 dias após a IOT. A mediana do escore SOFA nos dias 0, 1, 3 e 7 nos pacientes sem e com hipotensão arterial pós-IOT foram, respectivamente: 4 (3 – 6) vs 4 (3 – 7), p<0,01; 7 (5 – 9) vs 9 (7 – 11), p<0,01; 5 (3 – 8) vs 7 (4 – 10), p<0,01; 4 (3 – 7) vs 5 (3 – 8), p =0,32 – Figura 6. A mortalidade em 7 e em 28 dias após a IOT nos pacientes sem e com hipotensão após IOT foram, respectivamente: 14,2% vs 31,5%,(OR 2,77; IC 95% 1,62 – 4,71; p<0,01) e 45,3% vs 60,5% (OR 1,85; IC 95% 1,18 – 2,88; p<0,01).

**Figura 6 - Disfunções orgânicas nos dias 0, 1, 3 e 7 nos pacientes sem e com hipotensão arterial após intubação orotraqueal: Mediana do Escore SOFA**




Realizamos uma análise estratificada quanto à mortalidade em 7 e 28 dias, nos pacientes com e sem hipotensão ao final do procedimento de IOT e que haviam recebido ou não metaraminol PDP. Dos pacientes que faleceram nos primeiros sete dias, 15 (41,7%) apresentaram hipotensão mesmo com o uso de metaraminol PDP, ao passo que 21 (15,6%) não apresentaram hipotensão e havia recebido metaraminol PDP (OR com uso de PDP:3,88; IC 95%: 1,73 – 8,71; p< 0,01). Já dentre os pacientes que não receberam metaraminol PDP, 24 (27.3%) apresentaram hipotensão e 11 (12,2%) não apresentavam (OR.com uso de PDP 2,69; IC 95%: 1,23 – 5,91; p=0,01). Quando analisamos os pacientes que faleceram até 28 dias de IOT, observamos que 24 pacientes (66,7%) apresentaram hipotensão tendo recebido metaraminol PDP e 64 (47,4%) não apresentaram hipotensão e haviam recebido PDP (OR com uso de PDP 2,22; IC 95%: 1,03 – 4,80; p = 0,04). Já no grupo de pacientes que não recebeu metaraminol PDP, 51 (58%) apresentou hipotensão e 38 (42,2%) não apresentou hipotensão, ao final da intubação (OR com PDP 1,89; IC 95%: 1,04 – 3,42; p = 0,03) – tabelas 4 e 5.

**Tabela 4 - Análise estratificada: Mortalidade até 7 dias de IOT**

| Metaraminol PDP | Hipotensão pós-IOT | Mortalidade até 7 dias | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Não: n(%) | Sim: n(%) | |
| Não | Não | 79 (87,8) | 11 (12,2) | 0,01 |
| | Sim | 64 (72,7) | 24 (27,3) | |
| Sim | Não | 114 (84,4) | 21 (15,6) | <0,01 |
| | Sim | 21 (58,3) | 15 (41,7) | |

**Tabela 5 - Análise estratificada: Mortalidade até 28 dias de IOT**

| Metaraminol PDP | Hipotensão pós-IOT | Mortalidade até 28 dias Não: n(%) | Sim: n(%) | p |
|---|---|---|---|---|
| Não | Não | 52 (57,8) | 38 (42,2) | 0,03 |
| | Sim | 37 (42) | 51 (58) | |
| Sim | Não | 71 (52,6) | 64 (47,4) | 0,04 |
| | Sim | 12 (33,3) | 24 (66,7) | |

Os pacientes com hipotensão pós intubação, quando comparado com pacientes sem hipotensão, apresentaram uma maior necessidade de vasopressor na primeira e sexta hora após a intubação: 80,2% vs 35,6% (p<0,01) e 83,1% vs 54,5% (p<0,01), respectivamente, bem como uma maior quantidade de volume administrado e balanço hídrico ao final do primeiro dia após a intubação: medianas 1956 (1121 – 3170)ml vs 1548 (970 – 2490)ml (p<0,01) e 1191 (518 – 1910)ml (p<0,01) vs 539 (-35,8 – (+)14260ml (p<0,01), respectivamente.

## 5.2 DISCUSSÃO

O colapso circulatório relacionado à IOT em pacientes críticos é um problema reconhecido(3)(88), entretanto, não há uma estratégia fortemente recomendada para sua prevenção. Se a hipotensão arterial peri-IOT é a causa dos piores desfechos observados ou se é um marcador de gravidade desta população, é uma questão incerta(89).

No presente estudo, a instabilidade hemodinâmica, definida pela PAM menor que 65mmHg ao término da IOT, foi identificada em 21,1% dos 171 pacientes que receberam PDP e em 49,4% dos 178 pacientes que não receberam essa medicação. Grande estudo observacional(39) identificou que a prevalência de instabilidade hemodinâmica em pacientes críticos era de, aproximadamente, 43%, levemente menor que no grupo que não recebeu PDP, mas consideravelmente maior do que no grupo que recebeu PDP, em nosso estudo. No trabalho citado, dos pacientes com instabilidade hemodinâmica, 87% iniciaram o uso de vasopressor IV contínuo após a IOT ou tiveram um aumento da dose do vasopressor que estavam em uso, infelizmente não relatando quantos mantinham o uso ao final da primeira hora de IOT. No trabalho atual, dos pacientes que receberam metaraminol PDP, 43,8% estavam em uso de noradrenalina ao final da primeira hora após a IOT e, no grupo que não usou PDP peri-IOT, 58,2% estavam em uso de noradrenalina. Estes dados são semelhantes aos descritos em um estudo que usou fenilefrina em PDP para manejo de hipotensão pós-IOT, onde vasopressores IV contínuo foram iniciados nos primeiros 30 minutos após o uso de PDP em 46,5% dos casos(64), mas melhores do que os relatados de uma recente revisão sistemática com metanálise

que aponta o uso de vasopressor contínuo após o uso de PDP em quase 70% dos casos, sem distinguir se o uso foi para manejo de hipotensão arterial pós intubação orotraqueal(6).

Quanto à capacidade de diminuir a queda da pressão arterial em paciente submetidos à IOT, o presente estudo encontrou resultados semelhantes a outros já descritos: pacientes que receberam fenilefrina(58)(59) ou efedrina(50)(51)(52)(53)(54)(56)(57)(90) em *bolus* pré-indução anestésica ou IOT tiveram os valores da PAS ou PAM mais elevados nos minutos seguintes à indução ou intubação do que os pacientes que não receberam essas medicações. É importante ressaltar que há uma escassez de estudos com metaraminol em UTI, logo nossos resultados foram comparados com outras populações, fora do ambiente de UTI. Em um estudo bastante semelhante ao nosso, mas realizado em BC em cirurgias eletivas, o uso de metaraminol não conseguiu prevenir a queda da PAS após a indução anestésica(79). Entretanto, no trabalho citado, a PAS média pós-intubação em ambos os grupos foi superior a 110mmHg, a dose de metaraminal foi a metade da média usada e a dose de propofol o dobro da média utilizada no trabalho atual, podendo explicar os resultados diferentes. De forma bastante interessante, uma revisão sistemática com metanálise que incluiu pacientes em contexto de emergência, UTI e atendimento pré-hospitalar evidenciou um aumento médio da PAM de 22mmHg após a administração de PDP, sem distinguir se essa administração se deu durante a IOT(6). Estes resultados são bastante semelhantes aos encontrados em nosso estudo, onde observamos uma diferença média de 20mmHg na variação da PAM entre os grupos, com valores mais elevados no grupo que recebeu o metaraminol PDP.

O benefício do metaraminol PDP parece se estender ao longo da primeira hora após a IOT, mas não mais do que isso, como pode ser compreendido pelo menor número de pacientes que necessitou do uso de noradrenalina ao final da primeira hora após a IOT (43,8% vs 58,2%), mas não na sexta hora após o procedimento (63,0% vs 65,7%), para se obter uma PAM semelhante entre os grupos. Estes achados parecem estar de acordo com farmacocinética do metaraminol, descrita em literatura consagrada, que aponta um início de ação após 1 a 2 minutos, um pico de ação em 10 minutos e um tempo de duração entre 20 a 60 minutos(43). Achados semelhantes quanto à melhora transitória da PA nas primeiras horas após o uso de PDP foram identificados com o uso de fenilefrina precedendo o uso de noradrenalina em pacientes com sepse(91). Neste trabalho, onde os pacientes poderiam receber PDP no período compreendido entre 1h antes até 2h após o início da noradrenalina, a incidência de estabilidade hemodinâmica na terceira hora após o início de noradrenalina no grupo que recebeu fenilefrina em *bolus* foi maior quando comparado com quem não fez uso de PDP (28,4% vs 18,8%;

diferença de risco [RD] 10%; IC 95% 0.9% – 18%). Essa diferença não foi observada após 12h do uso do PDP (58,2% vs 50,0%; RD 8%; IC 95% -2% – +18).

A necessidade de vasopressor ao final da primeira hora após a administração do PDP é bastante variável na literatura. Estudo que avaliou o uso de fenilefrina PDP e efedrina PDP no ambiente de UTI, onde 57,3% dos pacientes receberam PDP peri-IOT, identificou uma taxa de uso de noradrenalina após o uso de PDP em 28%(73). Outro trabalho que analisou o uso de fenilefrina e epinefrina em PDP fora da BC, não descrevendo se os pacientes o fizeram peri-IOT, identificou o uso de noradrenalina ao longo da primeira hora após o uso do PDP em 46,3% e 74,6%, respectivamente(74). Dois estudos retrospectivos que avaliaram o uso de fenilefrina PDP no setor de emergência identificaram a necessidade de vasopressor IV contínuo ao longo da primeira hora após a administração do PDP em 46,5% e 70%, respectivamente(5)(64). No nosso trabalho, a necessidade de vasopressor contínuo ao final da primeira hora após a IOT foi de 43,8% no grupo que usou metaraminol PDP peri-IOT e 58,2% em quem não usou vasopressor em bolus peri-IOT, aparentemente doses intermediárias ao descrito na literatura, em torno de 50%(75).

O uso de vasopressor em bolus e a prevenção da hipotensão arterial peri-IOT pode estar relacionada à menor administração de volume aos pacientes intubados, o que pode ser aventado pelo menor balanço hídrico ao final do primeiro dia após a IOT nos pacientes que receberam metaraminol PDP: medianas 643 (-9ml – +1439)ml vs 917 (213 – 1731)ml, com uma diferença média entre os grupos de 227ml (IC 95%: -28ml – +491ml; p 0,07). Embora a estratégia de utilizar bolus de volume com o intuito de prevenir a hipotensão arterial durante a IOT em pacientes críticos venha sendo questionada quanto a sua efetividade(37), ainda é bastante utilizada nas UTI(1), o que pode ser compreendido por estudos que mostraram haver maior administração de volume aos pacientes que apresentaram hipotensão após a IOT(3). De forma interessante, em estudo prévio que avaliou o uso de fenilefrina PDP no setor de emergência, onde 71% dos casos foi utilizado para manejo de hipotensão peri-IOT, nos pacientes considerados como adequadamente ressuscitados volemicamente (tendo recebido >30mL/Kg), houve menor necessidade de administração de PDP e uma menor necessidade de vasopressor IV contínuo após o recebimento de PDP(64). Outros estudos demonstram a associação entre o uso precoce de vasopressores IV contínuo em paciente com choque séptico e uma menor administração de volume e de vasopressores ao longo do primeiro dia após início do tratamento do choque séptico(13).

Apesar da menor incidência de hipotensão ao término da IOT e da menor necessidade de vasopressor ao final da primeira hora de IOT, o presente trabalho não teve poder para evidenciar qualquer desfecho mais robusto centrado no paciente, como menor número de PCR peri-IOT ou menor número de disfunções orgânicas ao longo dos primeiros sete dias subsequentes à IOT ou diferença na mortalidade ao final da primeira semana ou dos primeiros 28 dias pós-IOT. Estes resultados parecem estar de acordo com trabalho que aponta que o impacto causado pela demora em iniciar vasopressor em pacientes sépticos com hipotensão é mais pronunciado quando há tempos mais longos nessa demora(15).

A incidência de PCR peri-IOT em nosso trabalho foi de 2,3% no grupo metaraminol PDP e 3,9% no grupo que não recebeu a medicação, o que está de acordo com a literatura mundial em torno de 3%(1). Diferentemente de outros trabalhos, o estudo atual não encontrou um aumento de mortalidade ao final de 28 dias nos pacientes que receberam PDP, como pode ser observado no atendimento pré-hospitalar com o uso de epinefrina(70), ou mesmo no ambiente de UTI, com o uso de fenilefrina(91). Entretando, as drogas e as populações estudada nos trabalhos citados não eram sobreponíveis ao do presente estudo, nem o uso se deu de forma profilática para evitar a hipotensão arterial durante a IOT. Uma análise secundária de um importante estudo de coorte já citado anteriormente, que avaliou a prática de IOT, mostrou que o uso de volume e vasopressor em pacientes críticos sem hipotensão submetidos à IOT estava associado a um aumento de mortalidade em UTI (OR, 1.47; 95% CI, 1.21–1.79), embora não estivessem associados ao aumento de instabilidade/colapso circulatório: vasopressor (OR, 1.33; 95% CI, 0.84–2.11) e bolus de fluido (OR, 1.17; 95% CI,0.96–1.44)(39).

A analise estratificada que fizemos nos permitiu explorar um pouco mais a relação entre mortalidade em 7 e 28 dias com o desenvolvimento de hipotensão pós-IOT. As mortalidades tanto em 7 quanto em 28 dias apresentaram um comportamento semelhante de distribuição entre si, sendo maior em quem desenvolveu hipotensão pós-intubação mesmo tendo recebido metaraminol PDP e menor em quem não desenvolveu hipotensão, mesmo sem o uso do vasopressor em bolus. Nos pacientes que usaram metaraminol PDP e não desenvolveram hipotensão pós-IOT, a mortalidade se aproximou de quem não desenvolveu hipotensão pós-IOT mesmo sem o uso do PDP. Estes achados levantam a hipótese de que evitar a hipotensão pós-IOT poderia ser um fator de proteção para a ocorrência de mortalidade tento em 7 quanto em 28 dias pós-intubação. Entretanto, a mortalidade em 7 e 28 dias nos pacientes que usaram metaraminol PDP foi maior do que nos pacientes que não usaram PDP, tendo eles apresentado hipotensão pós-IOT ou não. Estes últimos achados, de aumento de mortalidade

com o uso de PDP em pacientes com sepse, são descritos com fenilefrina precedendo o início de noradrenalina(91), assim é descrito o aumento de mortalidade com o uso profilático de vasopressor durante a IOT em pacinetes não hipotensos(38).

Não houve qualquer avaliação hemodinâmica mais avançada (débito cardíaco, resistência vascular pulmonar e sistêmica) entre os grupos estudados para comparar o efeito transitório do metaraminol PDP. Em um estudo envolvendo raquianestesia, a administração de metaraminol não conseguiu prevenir a queda da variáveis PAS, PAM, PVC e RVS após o bloqueio do neuroeixo (134); entretanto, o metaraminol foi mais efetivo que a administração de coloides na forma de bolus em restaurar a RVS. A dose inicial de metaraminol PDP utilizada foi menor do que a usada no estudo atual e foi seguida de uma infusão contínua após o bolus inicial. Importante ressaltar que não parece haver incremento nas variáveis hemodinâmicas PAS, PAM, PCV e RVS nem nos minutos iniciais (5min) após o PDP, quando a o bolus havia sido administrado e a droga IV estava iniciado a ser infundida. Em outro estudo, também com raquianestesia, que comparou o uso de fenilefrina IV contínua vs bolus para prevenir hipotensão arterial materna durante o parto cesariano, os valores de índice cardíaco e resistência vascular periférica foram semelhantes nos dois grupos estudados(48). Entretanto, diferentemente da fenilefrina que é uma droga simpaticomimética agonista alfa-1 seletiva, o metaraminol é um simpaticomimético de ação direta e indireta, estimulando a liberação de noradrenalina e inibindo sua recaptação, tendo uma ação mais forte alfa agonista e uma menor ação B1-agonista. Além disso, tem resistência à MAO e COMT, conferindo uma relativa meia vida mais longa(135). Se os efeitos hemodinâmicos do metaraminol PDP são semelhantes aos observados a estes estudos em BC em cirurgias eletivas e conseguiria reduzir a queda da RVS após a IOT, infelizmente não foi possível de ser analisado.

Optou-se por estudar propofol, fentanil e rocurônio por serem as drogas mais comumente utilizadas para a realização de IOT nos serviços incluídos, além de refletirem a prática habitual em diversos centros ao redor do mundo(3)(39). Essa escolha também visou conferir maior homogeneidade à amostra analisada. Entretanto, nos últimos anos tem havido um aumento no uso de outros fármacos com perfis hemodinâmicos mais favoráveis para a realização de IOT em UTI, como a cetamina e o etomidato (96)(35). Permanece incerto se o impacto hemodinâmico observado em nosso estudo com o metaraminol PDP, precedendo fentanil e propofol, seria o mesmo se precedesse a cetamina ou etomidato, agentes reconhecidamente menos hipotensores.

Os fatores de risco para hipotensão arterial pós-IOT identificados neste estudo estão de acordo com a literatura existente. Identificamos como fatores de risco para hipotensão a pressão arterial sistêmica antes da intubação(92)(39) bem como a gravidade da condição do paciente no momento da intubação, refletida por um escore de gravidade(93). Entretanto, o uso de vasopressores em bolus emergiu como um fator protetor independente contra a hipotensão pós-intubação, contrariando alguns achados prévios da literatura (38).

Ao analisarmos os grupos que apresentaram ou não instabilidade hemodinâmica após a intubação, identificamos um maior escore de disfunções orgânicas nos dias subsequentes à intubação, bem como um aumento de mortalidade em 7 e 28 dias após a IOT. Estes achados estão de acordo com outros dados da literatura que mostram haver uma tendencia a maior desfechos adversos nesta população, como disfunções orgânicas, maior tempo de estadia em UTI e mortalidade(136,137)(39)(3)

Quanto à segurança da medicação administrada, não foi encontrado aumento de efeitos adversos graves, como taquicardia ventricular, bradicardia grave ou aumento do número de PCR, assim como descrito em outros trabalhos que estudaram PDP em UTI(75). É descrito uma incidência de arritmia cardíaca em torno de 5% relacionada à IOT em UTI (1), algo discretamente maior do que os resultados do nosso estudo, que identificou bradicardia em 2,9% no grupo que recebeu PDP e 4,5% em quem não recebeu PDP, assim como taquicardia em 0,6% em quem recebeu PDP e 1,1% em que não recebeu. O número de casos de PAS maior ou igual a 180mmHg, embora sem significância estatística, foi maior no grupo de pacientes que recebeu PDP de metaraminol. Achados semelhantes são descritos na literatura(66), sem necessidade de intervenção sobre os picos hipertensivos. Um dos 171 pacientes (0,5%) recebeu metaraminol em dose inadvertidamente elevada: uma ampola inteira sem diluição, o que é 10x maior do que a dose rotineiramente administrada nos centros estudados. Não foi identificado efeito adverso maior, além de hipertensão arterial transitória. Um outro paciente recebeu doses sequenciais de metaraminol PDP por hipotensão arterial persistente após a IOT, totalizando o dobro da dose usual aplicada em um dos centros, ao invés de inicia vasopressor IV contínuo, que seria a conduta usual no centro avaliado. Erros semelhantes estão relatados na literatura(83) e parecem estar relacionados a uma menor familiaridade de alguns membros da equipe com as medicações em uso em situações de estresse(44). Estudo que avaliou especificamente os erros de administração de PDP (94) encontrou uma taxa de erro de administração de PDP no setor de emergência em 3%, superior à taxa de 0,5% observada no estudo atual. Entretanto, esta população não é sobreponível a do nosso trabalho, pois menos de 20% tinham um diagnóstico

de sepse e mais de 80% dos pacientes já haviam sido submetidos a IOT no momento da administração do PDP. Se o ambiente emergencial é mais propenso a erros de administração dos vasopressores em bolus do que na UTI, ainda é uma questão em aberto.

Um paciente no grupo que recebeu metaraminol apresentou PCR poucos minutos depois da IOT, embora não tenha apresentado hipotensão ao término da IOT (T5). A impressão da equipe assistente foi de que o uso do PDP mascarou a hipotensão peri-IOT, ficando o paciente gravemente hipotenso e evoluindo para PCR nos minutos subsequentes à IOT a medida em que o efeito do metaraminol PDP foi sendo eliminado. Esse último relato corrobora a importância da monitorização continua, ao menos frequente (com intervalos de 1 a 2 minutos), dos paciente em risco de colapso circulatório(95) durante o período peri-IOT.

## 5.3 PONTOS FORTES E FRACOS DO ESTUDO

Embora estejamos analisando um estudo observacional e retrospectivo, não houve um aparente desbalanço entre os grupos estudados quanto às variáveis analisadas. Além disso, este é um dos maiores estudos com o uso do vasopressor metaraminol em bolus durante a IOT e o primeiro ao usá-lo de forma profilática em pacientes sépticos para prevenir hipotensão peri-IOT.

A avaliação dicotômica quanto ao uso ou não de vasopressor ao final da primeira e sexta horas após a IOT objetivou proporcionar uma avaliação mais pragmática quanto à capacidade de evitar o uso de vasopressores de forma contínua com o uso de metaraminol PDP. O desenho do estudo não permitiu a análise primária de um desfecho robusto como número de PCR peri-IOT ou mortalidade em 28 dias após IOT, mas sim algo substitutivo, como hipotensão ao término da IOT e necessidade de vasopressor.

A pressão arterial aferida ao término do procedimento, no estudo referida como T5, não distingue se o paciente já estava conectado ao aparelho de VMI ou ainda sendo ventilado com dispositivo balão-válvula-mascara. Se esta diferença, que pode contribuir para a redução do retorno venoso com a aplicação da PEEP, impactaria no desfecho do estudo, também é incerta. Analisamos as intervenções em tempo bem estabelecidos: ao término da IOT (T5) e 60 minutos após IOT (T60). Se o paciente apresentou hipotensão transitória ou se usou vasopressor IV contínuo nesse período não foi analisado

Outra limitação do estudo foi a não identificação do método de pré-oxigenação, como o uso de VNI, nem mesmo se houve uso de dispositivo balão-válvula-máscara no período compreendido entre o término da pré-oxigenação e tentativa de laringoscopia, estratégias que

sabidamente têm se mostrado benéficas em evitar a dessaturação durante a IOT(25,30)(26). Uma parcela considerável da nossa amostra apresentou queda da saturação de oxigênio pré, peri e pós-IOT. Se isto ocorreu pelo fato de os critérios utilizados para seu diagnóstico terem sido bastante conservadores (ao menos um episódio de SatO2 menor que 88% em oximetria de pulso), quando grandes estudos consideraram dessaturação como SpO2 menores que 80%(1)(102), ou se ocorreu por falha na técnica de oxigenação/ventilação, é incerto.

# 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do vasopressor metaraminol administrado na forma de bolus peri-IOT tem um efeito transitório em mitigar a hipotensão arterial em pacientes críticos submetidos a sedoanalgesia para intubação orotraqueal. Esse efeito parece ter um curto período de ação, se desfazendo ao longo da primeira hora após a IOT.

A preocupação com a instabilidade hemodinâmica grave e colapso circulatório durante a intubação orotraqueal é frequente no setor de UTI. Para que algum desfecho duro, como PCR peri-IOT, possa ser avaliado, um estudo com uma população consideravelmente maior do que a do estudo atual precisaria ser iniciado, preferencialmente em um ensaio clínico randomizado duplo-cego.

Além desta população com maior gravidade, esta estratégia poderia, também, ser avaliada em pacientes com um menor risco de comprometimento hemodinâmico (pacientes não sépticos) e com menores escores de gravidade. Estes pacientes, quando submetidos a procedimentos pontuais que necessitam de sedação por um breve período de tempo, como cardioversão elétrica e endoscopias respiratória e digestivas, poderiam se beneficiar da utilização de metaraminol PDP, prevenindo a hipotensão arterial transitória relacionada à estes procedimentos, evitando a necessidade do início de vasopressores IV contínuo por períodos curtos de tempo.

Por fim, a padronização institucional de PDP poderia uniformizar o uso de droga há muito disponíveis em nosso mercado, evitando erros de preparo e administração. O desconhecimento do uso das drogas não deveria impedir o seu uso, mas sim estimular a confecção de protocolos e treinamento de equipes para sua melhor utilização.

# REFERÊNCIAS


1. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P, et al. Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients from 29 Countries. JAMA - J Am Med Assoc. 2021;325(12):1164–72.
2. Green RS, Butler MB. Postintubation Hypotension in General Anesthesia: A Retrospective Analysis. J Intensive Care Med. 2016;31(10):667–75.
3. Green RS, Turgeon AF, McIntyre LA, Fox-Robichaud AE, Fergusson DA, Doucette S, et al. Postintubation hypotension in intensive care unit patients: A multicenter cohort study. J Crit Care [Internet]. 2015;30(5):1055–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.06.007
4. Mosier JM, Sakles JC, Adam Law J, Brown CA, Brindley PG. Tracheal intubation in the critically Ill: Where we came from and where we should go. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(7):775–88.
5. Panchal AR, Satyanarayan A, Bahadir JD, Hays D, Mosier J. Efficacy of Bolus-dose Phenylephrine for Peri-intubation Hypotension. J Emerg Med [Internet]. 2015;49(4):488–94. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.04.033
6. Rodrigues BS, Caldeira D, Dantas J, Faria R. Push-dose pressors outside the operating room: systematic review and meta-analysis of observational studies. J Emerg Med. 2025;(January):1–20.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(8):801–10.
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med [Internet]. 2021;47(11):1181–247. Available from: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
9. Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. J Int Med Res. 2018;46(4):1303–10.
10. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Chest [Internet]. 2019;155(2):427–37. Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1037

11. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. Intensive Care Med [Internet]. 2018;44(6):857–67. Available from: https://doi.org/10.1007/s00134-018-5218-5
12. Marchick MR, Kline JA, Jones AE. The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. Vol. 35, Intensive Care Medicine. 2009. p. 1261–4.
13. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. Crit Care. 2014;18(5):1–8.
14. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. Intensive Care Med. 2009;35(7):1225–33.
15. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A, Zanotti S, Parrillo JE, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: A cohort study. Crit Care. 2014;18(3).
16. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C, Miller T, Fernandez R, Guirgis FW. Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. JACEP Open. 2020;1(3):222–30.
17. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER) a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(9):1097–105.
18. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. Crit Care. 2010;14(4):5–12.
19. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. Jama. 2002;287(3):345–55.
20. Palamim CVC, Boschiero MN, Marson FAL. Epidemiological profile and risk factors associated with death in patients receiving invasive mechanical ventilation in an adult intensive care unit from Brazil: a retrospective study. Vol. 10, Frontiers in Medicine. 2023.
21. Russotto V, Sorbello M. Airway management in critically ill patients. BJA Educ [Internet]. 2025 Jun;0(0). Available from:

https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534925000538

22. Taboada, Manuel M.D. PD, Doldan PMD, Calvo AMD, Almeida XMD, Ferreiroa EMD, Baluja, Aurora M.D. PD, et al. Comparison of Tracheal Intubation Conditions in Operating Room and Intensive Care Unit - A Prospective, Observational Study. Anesthesiology [Internet]. 2018;129(2):321–8. Available from: https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/129/2/321/17999/Comparison-of-Tracheal-Intubation-Conditions-in
23. Seitz KP, Sheetal G, Casey JD. Emergency Tracheal Intubation: A Procedure in Need of Better Evidence. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(4):370–1.
24. Semler MW, Janz DR, Russell DW, Casey JD, Lentz RJ, Zouk AN, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Ramped Position vs Sniffing Position During Endotracheal Intubation of Critically Ill Adults. Chest. 2017;152(4):712–22.
25. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P, et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(2):171–7.
26. Gibbs KW, Semler MW, Driver BE, Seitz KP, Stempek SB, Taylor C, et al. Noninvasive Ventilation for Preoxygenation during Emergency Intubation. N Engl J Med. 2024;390(23):2165–77.
27. Frat JP, Ricard JD, Quenot JP, Pichon N, Demoule A, Forel JM, et al. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. Lancet Respir Med. 2019;7(4):303–12.
28. Semler MW, Janz DR, Lentz RJ, Matthews DT, Norman BC, Assad TR, et al. Randomized trial of apneic oxygenation during endotracheal intubation of the critically ill. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(3):273–80.
29. Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. Intensive Care Med. 2016;42(12):1877–87.
30. Casey JD, Janz DR, Russell DW, Vonderhaar DJ, Joffe AM, Dischert KM, et al. Bag-Mask Ventilation during Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2019;380(9):811–21.

31. Prekker ME, Driver BE, Trent SA, Resnick-Ault D, Seitz KP, Russell DW, et al. Video versus Direct Laryngoscopy for Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. N Engl J Med [Internet]. 2023;1–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37326325
32. Jaber S, Rollé A, Godet T, Terzi N, Riu B, Asfar P, et al. Effect of the use of an endotracheal tube and stylet versus an endotracheal tube alone on first-attempt intubation success: a multicentre, randomised clinical trial in 999 patients. Intensive Care Med. 2021;47(6):653–64.
33. Driver BE, Semler MW, Self WH, Ginde AA, Trent SA, Gandotra S, et al. Effect of Use of a Bougie vs Endotracheal Tube with Stylet on Successful Intubation on the First Attempt among Critically Ill Patients Undergoing Tracheal Intubation: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;326(24):2488–97.
34. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2009;374(9686):293–300. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60949-1
35. Matchett G, Gasanova I, Riccio CA, Nasir D, Sunna MC, Bravenec BJ, et al. Etomidate versus ketamine for emergency endotracheal intubation: a randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2021;48(1):78–91.
36. Janz DR, Casey JD, Semler MW, Russell DW, Dargin J, Vonderhaar DJ, et al. Effect of a fluid bolus on cardiovascular collapse among critically ill adults undergoing tracheal intubation (PrePARE): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2019;7(12):1039–47.
37. Russell DW, Casey JD, Gibbs KW, Ghamande S, Dargin JM, Vonderhaar DJ, et al. Effect of Fluid Bolus Administration on Cardiovascular Collapse among Critically Ill Patients Undergoing Tracheal Intubation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;328(3):270–9.
38. Fuchita M, Pattee J, Russell DW, Driver BE, Prekker ME, Barnes CR, et al. Prophylactic Administration of Vasopressors Prior to Emergency Intubation in Critically Ill Patients: A Secondary Analysis of Two Multicenter Clinical Trials. Crit Care Explor. 2023;5(7):E0946.
39. Russotto V, Tassistro E, Myatra SN, Parotto M, Antolini L, Bauer P, et al. Peri-intubation Cardiovascular Collapse in Patients Who Are Critically Ill Insights from the INTUBE

Study. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(4):449–58.

40. Perbet S, De Jong A, Delmas J, Futier E, Pereira B, Jaber S, et al. Incidence of and risk factors for severe cardiovascular collapse after endotracheal intubation in the ICU: A multicenter observational study. Crit Care [Internet]. 2015;19(1):1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0975-9
41. de Jong A, Rolle A, Molinari N, Paugam-Burtz C, Constantin JM, Lefrant JY, et al. Cardiac Arrest and Mortality Related to Intubation Procedure in Critically Ill Adult Patients: A Multicenter Cohort Study. Crit Care Med. 2018;46(4):532–9.
42. Smischney NJ, Demirci O, Ricter BD, Hoeft CC, Johnson LM, Ansar S, et al. Vasopressor use as a surrogate for post-intubation hemodynamic instability is associated with in-hospital and 90-day mortality: a retrospective cohort study. BMC Res Notes. 2015;8(1):1–8.
43. Scarth E, Smith S. Drugs in Anaesthesia and Intensive Care. Oxford University Press. 2016. 208–281 p.
44. Tilton LJ, Eginger KH. Utility of Push-Dose Vasopressors for Temporary Treatment of Hypotension in the Emergency Department. J Emerg Nurs [Internet]. 2016;42(3):279–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2016.03.007
45. Gregerson BG, Larsen AL, Kelly SM, Sonnier JD, Juergens AL. Effect of intravenous infusion dead space on time to drug delivery in infants. Proc (Bayl Univ Med Cent) [Internet]. 2018;31(2):168–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706809/
46. Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM, Peterfreund RA. Central venous catheter infusions: A laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. Crit Care Med. 2007;35(12):2792–8.
47. McPherson KL, Kovacic Scherrer NL, Hays WB, Greco AR, Garavaglia JM. A Review of Push-Dose Vasopressors in the Peri-operative and Critical Care Setting. J Pharm Pract. 2022;0(0):1–8.
48. Doherty A, Ohashi Y, Downey K, Carvalho JCA. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anesthesia: A double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes. Anesth Analg. 2012;115(6):1343–50.
49. Pinsky MR, Teboul J-L, Vincent J-L. Hemodynamic Monitoring (Lessons from the ICU). Springer, editor. 2019. 371 p.
50. El-Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R. Prophylaxis against the systemic

hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation. Can J Anaesth. 1995;42(10):875–8.

51. Gamlin F, Vucevic M, Lecturer S, Winslow L, Berridge J, Uk M, et al. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. Anaesthesia. 1996;51(June 1995).
52. Gamlin F, Freeman J, Winslow L, Berridge J, Vucevic M. The Haemodynamic Effects of Propofol in Combination with Ephedrine in Elderly Patients ( ASA Groups 3 and 4 ). 1999;27(5):477–80.
53. Chow MY-H, Sim K-M. Haemodynamic effects of adding ephedrine to propofol and alfentanil. Can J Anaesth. 1998;45(6):597–8.
54. Gopalakrishna MD, Krishna HM, Shenoy UK. The effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamics during rapid tracheal intubation using propofol and rocuronium. Br J Anaesth. 2007;99(2):191–4.
55. Gangaiah Y, Rao DG, Merrill S, Chandra SB. Hemodynamic changes during tracheal intubation using propofol and rocuronium after pre-treatment with ephedrine in adult patients. J Exp Integr Med. 2015;5(4):193–9.
56. Eldemrdash AM, Al-azhary MAM. A Comparative Study of Uses of Ephedrine by Different Doses on Prevention of Hemodynamic Changes Accompanied with Induction of General Anesthesia through Propofol and Fentanyl without Adverse Effects. Open J Anesthesiol. 2017;7:341–50.
57. Michelsen I, Helbo-Hansen HS, Køhler F, Lorenzen AG, Rydlund E, Bentzon MW. Prophylactic ephedrine attenuates the hemodynamic response to propofol in elderly female patients. Anesth Analg. 1998;86(3):477–81.
58. Kwok FY, Venugobal S. The effect of prophylactic phenylephrine on systemic hypotension during induction of anaesthesia with propofol in patients over 55 years old. Med J Malaysia [Internet]. 2016;71(4):166–70. Available from: https://www.e-mjm.org/2016/v71n4/prophylactic-phenylephrine.pdf
59. Imran M, Khan FH, Khan MA. Attenuation of hypotension using phenylephrine during induction of anaesthesia with propofol. J Pak Med Assoc. 2007;57(11):543–7.
60. Meng L, Cannesson M, Alexander BS, Yu Z, Kain ZN, Cerussi AE, et al. Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anaesthetized patients. Br J Anaesth. 2011;107(2):209–17.
61. Hassani V, Movaseghi G, Safaeeyan R, Masghati S, Yekta BG, Rad RF. Comparison of

ephedrine vs. Norepinephrine in treating anesthesia-induced hypotension in hypertensive patients: Randomized double-blinded study. Anesthesiol Pain Med. 2018;8(4):1–6.

62. Karamchandani K, Wheelwright J, Yang AL, Westphal ND, Khanna AK, Myatra SN. Emergency Airway Management Outside the Operating Room: Current Evidence and Management Strategies. Anesth Analg. 2021;133(3):648–62.
63. Kubena A, Weston S, Alvey H. Push-dose vasopressors in the Emergency Department: a narrative review. J Emerg Crit Care Med. 2022;6(8).
64. Schwartz MB, Ferreira JA, Aaronson PM. The impact of push-dose phenylephrine use on subsequent preload expansion in the ED setting. Am J Emerg Med. 2016;34(12):2419–22.
65. Nam E, Fitter S, Moussavi K. Comparison of push-dose phenylephrine and epinephrine in the emergency department. Am J Emerg Med. 2022;52:43–9.
66. Swenson K, Rankin S, Daconti L, Villarreal T, Langsjoen J, Braude D. Safety of bolus-dose phenylephrine for hypotensive emergency department patients. Am J Emerg Med [Internet]. 2018;36(10):1802–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.095
67. Bakhsh A, Alotaibi L. Push-Dose Pressors During Peri-intubation Hypotension in the Emergency Department: A Case Series. Clin Pract Cases Emerg Med. 2021;5(4):390–3.
68. Nowadly CD, Catlin JR, Roderick W. Fontenette. Push-dose vasopressin for hypotension in septic shock. J Emerg Med [Internet]. 2020;58(2):313–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.12.026
69. Gottlieb M. Bolus dose of epinephrine for refractory post-arrest hypotension. Can J Emerg Med. 2018;20(S2):S9–13.
70. Guyette FX, Martin-Gill C, Galli G, McQuaid N, Elmer J. Bolus Dose Epinephrine Improves Blood Pressure but is Associated with Increased Mortality in Critical Care Transport. Prehospital Emerg Care [Internet]. 2019;23(6):764–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/10903127.2019.1593564
71. Nawrocki PS, Poremba M, Lawner BJ. Push Dose Epinephrine Use in the Management of Hypotension During Critical Care Transport. Prehospital Emerg Care [Internet]. 2020;24(2):188–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/10903127.2019.1588443
72. Bates AM, Esteves AM, Fjeld KJ, Ding RJ, Singleton JM, Roginski MA. Peri-Intubation Push-Dose Vasopressors in Critical Care Transport. Air Med J. 2024;43(5):412–5.
73. Rotando A, Picard L, Delibert S, Chase K, Jones CMC, Acquisto NM. Push dose

pressors: Experience in critically ill patients outside of the operating room. Am J Emerg Med [Internet]. 2019;37(3):494–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.12.001

74. Singer S, Pope H, Fuller BM, Gibson G. The safety and efficacy of push dose vasopressors in critically ill adults. Am J Emerg Med [Internet]. 2022;61:137–42. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.08.055
75. Kurish BA, Alaniz C, Miller JT, Farina N. Safety of push-dose phenylephrine in adult ICU patients. Am J Emerg Med. 2020;38(9):1778–81.
76. Harrison DC, Chidsey CA, Braunwald E. Studies on the Mechanism of Action of Metaraminol (Aramine). Ann Intern Med. 1963;59:297–305.
77. Natalini G, Schivalocchi V, Rosano A, Taranto M, Pletti C, Bernardini A. Norepinephrine and metaraminol in septic shock: A comparison of the hemodynamic effects. Intensive Care Med. 2005;31(5):634–7.
78. Critchley LAH, Karmakar MK, Cheng JHH, Critchley JAJH. A study to determine the optimum dose of metaraminol required to increase blood pressure by 25% during subarachnoid anaesthesia. Anaesth Intensive Care. 1999;27(2):170–4.
79. Chiu CL, Tew GP, Wang CY. The effect of prophylactic metaraminol on systemic hypotension caused by induction of anaesthesia with propofol in patients over 55 years old. Anaesthesia. 2001;56(9):893–7.
80. Abu Sardaneh A, Goradia S, Narayan SW, Penm J, McLachlan AJ, Patanwala AE. Dose equivalence between metaraminol and norepinephrine in critical care. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(1):303–10.
81. Goradia S, Sardaneh AA, Narayan SW, Penm J, Patanwala AE. Vasopressor dose equivalence: A scoping review and suggested formula. J Crit Care. 2021;61:233–40.
82. Ruchti VEW, Wibrow BA, Seet J, Jacques A, Jha N, Anstey MH. A prospective comparison of peripheral metaraminol versus dilute noradrenaline in the intensive care unit. Anaesth Intensive Care. 2021;49(2):144–6.
83. Acquisto NM, Bodkin RP, Johnstone C. Medication errors with push dose pressors in the emergency department and intensive care units. Am J Emerg Med [Internet]. 2017;35(12):1964–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.06.013
84. Acquisto NM, Bodkin RP, Johnstone C. Response to: “Response to: Medication errors with push dose pressors in the ED and ICU.” Am J Emerg Med [Internet]. 2018;36(3):520–1. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.08.007

85. Holden D, Ramich J, Timm E, Pauze D, Lesar T. Safety Considerations and Guideline-Based Safe Use Recommendations for “Bolus-Dose” Vasopressors in the Emergency Department. Ann Emerg Med [Internet]. 2018;71(1):83–92. Available from: https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.04.021

86. Smischney NJ, Seisa MO, Cambest J, Wiegand RA, Busack KD, Loftsgard TO, et al. The Incidence of and Risk Factors for Postintubation Hypotension in the Immunocompromised Critically Ill Adult. J Intensive Care Med. 2017;34(7):578–86.

87. Yerke JR, Mireles-Cabodevila E, Chen AY, Bass SN, Reddy AJ, Bauer SR, et al. Peripheral Administration of Norepinephrine: A Prospective Observational Study. Chest [Internet]. 2024;165(2):348–55. Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.08.019

88. Green RS, Butler MB, Erdogan M. Increased mortality in trauma patients who develop postintubation hypotension. J Trauma Acute Care Surg. 2017;83(4):569–74.

89. Jones AE, Yiannibas V, Johnson C, Kline JA. Emergency Department Hypotension Predicts Sudden Unexpected In-hospital Mortality. Chest [Internet]. 2006;130(4):941–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0012-3692(15)51124-0

90. Masjedi M, Zand F, Kazemi AP, Hoseinipour A. Prophylactic effect of ephedrine to reduce hemodynamic changes associated with anesthesia induction with propofol and remifentanil. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2014;30(2):217–21.

91. Hawn JM, Bauer SR, Yerke J, Li M, Wang X, Reddy AJ, et al. Effect of Phenylephrine Push Before Continuous Infusion Norepinephrine in Patients With Septic Shock. In: Chest. 2021. p. 1875–83.

92. Smischney NJ, Demirci O, Diedrich DA, Barbara DW, Sandefur BJ, Trivedi S, et al. Incidence of and risk factors for post-intubation hypotension in the critically Ill. Med Sci Monit. 2016;22:346–55.

93. Dubée V, Hariri G, Joffre J, Hagry J, Raia L, Bonny V, et al. Peripheral tissue hypoperfusion predicts post intubation hemodynamic instability. Ann Intensive Care [Internet]. 2022;12(1). Available from: https://doi.org/10.1186/s13613-022-01043-3

94. Cole JB, Knack SK, Karl ER, Horton GB, Satpathy R, Driver BE. Human Errors and Adverse Hemodynamic Events Related to “Push Dose Pressors” in the Emergency Department. J Med Toxicol. 2019;15(4):276–86.

95. Ahmed A, Azim A. Difficult tracheal intubation in critically ill. J Intensive Care. 2018;6(1):1–9.

96. Wan C, Hanson AC, Schulte PJ, Dong Y, Bauer PR. Propofol, Ketamine, and Etomidate as Induction Agents for Intubation and Outcomes in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. Crit Care Explor. 2021;3(5):E0435.
97. Green RS, Butler MB. Postintubation Hypotension in General Anesthesia : A Retrospective Analysis. J Intensive Care Med. 2016;31(10):667–75.
98. Nega M, Ahmed S, Tawuye H, Mustofa S. International Journal of Surgery Open Incidence and factors associated with post-induction hypotension among adult surgical patients : Prospective follow-up study. Int J Surg [Internet]. 2022;49(August):0–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijso.2022.100565
99. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of Hypotension After Induction of General Anesthesia. Anesth Analg. 2005;101:622–8.
100. Heffner AC, Swords D, Kline JA, Jones AE. The frequency and significance of postintubation hypotension during emergency airway management. J Crit Care [Internet]. 2012;27(4):417.e9-417.e13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.08.011
101. Heffner AC, Swords DS, Nussbaum ML, Kline JA, Jones AE. Predictors of the complication of postintubation hypotension during emergency airway management. J Crit Care [Internet]. 2012;27(6):587–93. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.022
102. Maia IWA, Besen BAMP, Silva LOJ e., von Hellmann R, Hajjar LA, Sandefur BJ, et al. Peri-intubation adverse events and clinical outcomes in emergency department patients: the BARCO study. Crit Care [Internet]. 2025;29(1). Available from: https://doi.org/10.1186/s13054-025-05392-w
103. Mosier JM, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles JC. The Physiologically Difficult Airway. West J Emerg Med. 2015;XVI(7):1109–17.
104. Weingart S. Push Up vasopressor. Clin Exp emergecy Med CEEM. 2015;2(2):131–2.
105. Weigand S, Hedrick JN, Brady W. The Use of Bolus-Dose Vasopressors in the Emergency Department. Emerg Med. 2018;50(3):72–6.
106. Joachim N, Sathyanarayana P, Baskaran D. A comparison of two prophylactic doses of ephedrine to attenuate the hemodynamic responses in adults receiving propofol in general anesthesia; a South Indian perspective. Anesth Essays Res. 2023;0(0):0.
107. Gopakumar G, Prathibha VK, Jayaprakash R. A prospective randomized controlled study to compare the efficacy of ephedrine and ketamine in the prevention of

hypotension following propofol induction. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2020;10(0):1.

108. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Gullo A. Effects of ephedrine on intubating conditions following priming with rocuronium. Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(6):792–7.
109. Leykin Y, Dalsasso M, Setti T, Pellis T. The effects of low-dose ephedrine on intubating conditions following low-dose priming with cisatracurium. J Clin Anesth. 2010;22(6):425–31.
110. Ho AMH, Mizubuti GB. Co-induction with a vasopressor "chaser" to mitigate propofol-induced hypotension when intubating critically ill/frail patients–A questionable practice. J Crit Care. 2019;54:256–60.
111. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372.
112. Ouzzani M. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2017;5(210). Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4
113. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2 : a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials as an essential component of a. BMJ. 2019;366(4898).
114. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size , median , range and / or interquartile range. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2014;1–13. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2288/14/135
115. Xinpei Z, Kaiyu Y, Yabei H, Mingqing P. The effect of prophylactic ephedrine on systemic hypotension caused by induction of anaesthesia with propofol and sufentanil in elderly hypertensive patients: A prospective randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. Signa Vitae. 2021;17(1):133–8.
116. Saryazdi HH, Honarmand A, Nazemroaya B, Afshar PN. A comparative study of the effect of low-dose epinephrine and ketamine on rapid-sequence endotracheal intubation by the priming dose method of cisatracurium in patients under general anesthesia. Adv Biomed Res. 2023;12(1):13.
117. Khezri MB, Kayalha H. The effect of combined ephedrine and lidocaine pretreatment on pain and hemodynamic changes due to propofol injection. Acta Anaesthesiol Taiwanica. 2011;49(2):54–8.

118. Pinnelli ML, Srikala V, Srinivas B. Comparison of Intubating Conditions and Haemodynamic Responses in Rapid Sequence Induction using Rocuronium Verses Rocuronium with Ephedrine Pre-Treatment. Int J Toxicol Pharmacol Res [Internet]. 2022;12(8):265–72. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017965901&from=export%0AU2%0A-%0AL2017965901

119. Sofiullah M, Kumar Nayak S, Ghosh S, Nath M, Haldar P, Neogi M, et al. Comparative Study between Preloading with Fluids Vs Phenylephrine in the Management of the Hypotensive Effects of Propofol in Patients Undergoing Rapid Sequence Intubation. Orig Res Artic Int J Toxicol Pharmacol Res Int J Toxicol Pharmacol Res [Internet]. 2022;12(12):176–84. Available from: www.ijtpr.com

120. Pravitharangul T, Koopinpaitoon W, Kraisen R, Komonhirun R. Ephedrine and propofol for induction of general anesthesia can decrease intraoperative hypothermia in patients undergoing plastic and breast surgery: A randomized, controlled trial. Asian Biomed. 2015;9(3):379–85.

121. Alagha AE, Hajimohamadi F, Rahimi I, Rashidi A. Effects of ephedrine on intubating conditions following priming with atracurium: A randomized clinical trial. Acta Anaesthesiol Taiwanica [Internet]. 2009;47(1):28–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1875-4597(09)60017-5

122. Tan CH, Onisong MK, Chiu WKY. The influence of induction technique on intubating conditions 1 min after rocuronium administration: A comparison of a propofol-ephedrine combination and propofol. Anaesthesia. 2002;57(3):223–6.

123. Agarwal A, Dhiraaj S, Raza M, Singhal V, Gupta D, Ranjan R, et al. Pain during injection of propofol: The effect of prior administration of ephedrine. Anaesth Intensive Care. 2004;32(5):657–60.

124. Anandan K, Suseela I, Purayil H. Comparison of effect of ephedrine and priming on the onset time of vecuronium. Anesth Essays Res. 2017;11(2):421.

125. Ayatollahi V, Behdad S, Kargar S, Yavari T. Comparison of effects of ephedrine, lidocaine and ketamine with placebo on injection pain, hypotension and bradycardia due to propofol injection: A randomized placebo controlled clinical trial. Acta Med Iran. 2012;50(9):609–14.

126. Agarwal A, Sharma K, Parashar S, Sharma A, Meena M. Prevention of Hypotension During Propofol Induction: a Comparison of Preloading With Ringer Lactate and

Intravenous Ephedrine. J Evol Med Dent Sci. 2013;2(35):6640–50.

127. Singh K, Singhal S, Raghove P. A study to evaluate effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamic parameters using low dose rocuronium with different induction agents. Int J Pharmacol Clin Sci. 2013;2(1):9–13.
128. Pradhan M, Jha BD. A randomized comparative study of preloading with Ringers lactate and intravenous Ephedrine for the prevention of hypotension due to propofol during induction of general anesthesia. J Soc Anesthesiol Nepal. 2016;3(1):22–7.
129. Sharifnia H, Shadvar K, Azimaraghi O, Aghajani Y. Effect of Ephedrine on Pain and Hemodynamic Status on Injection of Propofol. Acad J Surg. 2014;1(1):3–6.
130. Singh AK, Kumar V, Afzal L. Effects of Pre-Treatment with Ephedrine on Intubating Conditions Following Priming with Rocuronium - A Double Blind Effects Of Pre-Treatment With Ephedrine On Intubating Conditions Following Priming With .. J Dent Med Sci. 2019;18(6):19–30.
131. Vidushi S, Devesh S, Asrar M, Meenaxi S, Anumeha J. A study of intubating conditions and haemodynamic characteristics using propofol and rocuronium after pre-treatment with ephedrine. Indian J Clin Anaesth. 2016;3(2):300.
132. Kumar P, Kumar S, Manidas R, Eswar VV V. Evaluation of single dose ephedrine on the onset time of rocuronium bromide- A prospective randomized double blind study. Indian J Clin Anaesth. 2022;9(1):17–20.
133. Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, Reese PC, Pinnschmidt HO, Reuter DA, et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. Br J Anaesth. 2017;119(1):57–64.
134. Critchley LAH, Conway F. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: Haemodynamic effects of colloid and metaraminol. Br J Anaesth. 1996;76(5):734–6.
135. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. Vol. 165, British Journal of Pharmacology. 2012. p. 2015–33.
136. Smischney NJ, Surani SR, Montgomery A, Franco PM, Callahan C, Demiralp G, et al. Hypotension Prediction Score for Endotracheal Intubation in Critically Ill Patients: A Post Hoc Analysis of the HEMAIR Study*. J Intensive Care Med. 2022;37(11):1467–79.
137. Smischney NJ, Seisa MO, Schroeder DR. Association of Shock Indices with Peri-Intubation Hypotension and Other Outcomes: A Sub-Study of the KEEP PACE Trial. J Intensive Care Med. 2024;39(9):866–74.