



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E TECNOLOGIA NO ESPAÇO HOSPITALAR –
MESTRADO PROFISSIONAL (PPGSTEH)

GUIA FARMACOTERAPÊUTICO PARA USO *OFF-LABEL* PELA VIA SUBCUTÂNEA EM
PACIENTES DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Autores:

Fernanda Maria Ramos dos Santos

Danielle Galdino de Paula

O produto técnico-tecnológico apresentado no presente documento é resultado do Trabalho de Conclusão de Curso “Guia farmacoterapêutico para uso *off-label* pela via subcutânea em pacientes de traumatologia e ortopedia”, apresentado e aprovado em 05/02/2024 como requisito para conclusão do curso de Mestrado Profissional do Programa de Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar (PPGSTEH/UNIRIO).



PPGSTEH
MESTRADO PROFISSIONAL

**GUIA FARMACOTERAPÊUTICO PARA USO *OFF-LABEL*
PELA VIA SUBCUTÂNEA EM PACIENTES DE
TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA**

FERNANDA MARIA RAMOS DOS SANTOS

DANIELLE GALDINO DE PAULA

2024

Catálogo informatizado pelo(a) autor(a)

S194g dos Santos, Fernanda Maria Ramos
Guia farmacoterapêutico para uso off-label pela via subcutânea em pacientes de traumatologia e ortopedia / Fernanda Maria Ramos dos Santos, Danielle Galdino de Paula. -- Rio de Janeiro : UNIRIO, 2024.
31

Orientador: Danielle Galdino de Paula.
Produto Técnico produzido no âmbito da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar, 2024.
ISBN: 978-65-00-95819-5

1. Via subcutânea . 2. Off-label. 3. Farmacoterapia. I. de Paula, Danielle Galdino II. de Paula, Danielle Galdino, orient. III. Título.

LISTA DE SIGLAS UTILIZADAS:

- CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
- CP: Cuidados Paliativos
- CTI: Centro de Terapia Intensiva
- EV: Endovenoso(a)
- IAT(s): Infecção(ões) Articulares Protéticas
- IM: Intramuscular
- INCA: Instituto Nacional do Câncer
- INTO: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
- IOA(s): Infecção(ões) Óssea(s) e Articular(es)
- KDa: Kilo Dalton
- MEC: Matriz extracelular
- PPGSTEH: Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar
- RAM(s): Reação(ões) adversas a medicamentos
- SC: Subcutâneo(a)
- VO: Via oral

PREFÁCIO

Este material foi desenvolvido como produto do mestrado profissional do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar (PPGSTEH), da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), a fim de atender à demanda da Comissão de Terapia Infusional de um instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia (IRNTO): elaborar um guia seguro e eficaz de medicamentos e soluções passíveis de administração *off-label* por via subcutânea (SC) para a adequada prática de inserção e manuseio da terapia SC e hipodermóclise.

Assim, este guia tem por objetivo orientar a equipe multiprofissional assegurando o correto cumprimento dos protocolos básicos de segurança do paciente (estabelecidos pelo Ministério da Saúde) referentes à segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos

Esta obra não pretende mitigar questões relativas à técnica de inserção e manuseio da terapia SC e hipodermóclise (como a seleção dos sítios mais indicados para punção subcutânea em face das diferentes capacidades volumétricas que cada sítio possui) ou às boas práticas de manipulação de injetáveis. Para tal, recomenda-se seguir o passo a passo da técnica descrito nas rotinas institucionais e/ou contactar os enfermeiros membros da Comissão de Terapia Infusional do Instituto para dirimir eventuais dúvidas.

Os medicamentos aqui selecionados foram aqueles identificados como seguros e eficazes nas literaturas nacionais e internacionais, através da elaboração de uma prévia revisão sistemática e posterior validação por profissionais (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) *experts* em cuidados paliativos (CP) (de um instituto referência nacional em câncer, no Rio de Janeiro), Terapia Intensiva e Terapia Infusional (do IRNTO) em 2 (duas) etapas, em 2023. Sendo assim, medicamentos regularmente licenciados para administração SC, tais como insulinas, vacinas, antitrombóticos (heparinas), eritropoietinas, entre outros, não compõem este guia.

Contudo, durante o desenvolvimento deste trabalho, observou-se um “*gap*” de conhecimentos e conceitos além de relativa insegurança por alguns profissionais nesta temática, o que levou ao acréscimo de algumas informações ao guia a fim de melhor esclarecer aspectos relacionados a segurança do paciente e da equipe multiprofissional no uso *off-label* de medicamentos para terapia SC.

Ratifica-se ainda que este guia não é definitivo, devendo sofrer revisões e atualizações periódicas a fim de garantir a segura trajetória do medicamento até o paciente.

PARA QUÊ SERVE ESTE GUIA?

O uso de guias e pôsteres como estratégia de padronização dos cuidados na prática clínica vem se mostrando uma ferramenta muito **EFICAZ** na redução de **erros de medicação**¹, ajudando a controlar as variabilidades injustificadas de diferentes processos^{2;3}, em especial, daqueles relacionados ao seguro uso *off-label*⁴ de medicamentos⁴.

Como fonte de consulta de fácil e rápido acesso, fornece informações baseadas em evidências e alinhadas às melhores práticas clínicas sobre os medicamentos, doses, formas de preparo e administração e compatibilidades medicamentosas.

Além disso, foi confeccionado em proporções que permitem sua impressão em formato A3 para sua eventual disponibilização em enfermarias, servindo de ferramenta visual educacional através da promoção da comunicação e capacitação de profissionais de saúde no uso *off-label* de medicamentos pela via SC.

MAS, O QUE É ERRO DE MEDICAÇÃO, MESMO??

Segundo o *United States National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*, erro de medicação é:

“qualquer evento evitável que possa levar ao uso inadequado de medicamentos ou danos ao paciente enquanto o medicamento está sob controle do profissional de saúde, do paciente ou do consumidor.”

Erros de medicação podem ocorrer, portanto, em qualquer fase da assistência durante o uso de medicamentos: na prescrição, dispensação e/ou administração dos medicamentos⁵.

A QUEM SE DESTINA ESTE GUIA??

Este guia se destina a **TODOS** os profissionais de saúde em suas práticas assistenciais relativas ao uso *off-label* de medicamentos pela via SC.

Sua elaboração visa salvaguardar não apenas o melhor risco-benefício e garantir a segurança do paciente, mas também garantir a segurança dos principais atores envolvidos na assistência:

- ✓ **MÉDICOS:** auxiliando na elaboração de uma prescrição medicamentosa mais segura por essa via;
- ✓ **ENFERMEIROS:** contribuindo para a administração segura dos medicamentos por essa via bem como na capacitação da equipe de enfermagem e na educação do paciente e de seus familiares/cuidadores nesse processo;
- ✓ **FARMACÊUTICOS:** disponibilizando o acesso rápido às informações relativas aos medicamentos, a orientação sobre o uso correto, os efeitos adversos e as possíveis interações e compatibilidades medicamentosas⁶.

Assim, espera-se que agravos com a **prescrição, dispensação e/ou administração** de medicamentos *off-label* pela via SC sejam significativamente reduzidos e/ou evitados.

ANTES DE COMEÇAR PARA VALER, É IMPORTANTE “SINTONIZAR” ALGUNS CONCEITOS E CONTEXTUALIZAR ALGUMAS INFORMAÇÕES!

O QUE É HIPODERMÓCLISE OU TERAPIA SC?

O termo hipodermóclise ou hidratação subcutânea refere-se à administração de soluções para reidratação parenteral⁷. Quando a via SC é utilizada para administração de medicamentos / fluidos, considera-se o termo “terapia subcutânea”^{8;9} ou mesmo “uso da via SC”¹⁰. No entanto, ambos os termos podem ser indiscriminadamente utilizados como sinônimos para administração SC¹¹.

Tal prática é conhecida há quase dois séculos (primeiros registros datam de 1830, reforços deles a partir de 1860, ganhando notoriedade no ambiente hospitalar entre 1903-1921)^{10;12;13} e apesar de existirem inúmeros estudos evidenciando sua segurança e eficácia, a baixa robustez das evidências científicas para a maioria deles, sugerem cautela na interpretação dos resultados bem como a necessidade de estudos de maior rigor metodológico^{4;14;15;16;17;18;19;20;21;22;23;24;25;26;27;28;29;30;31}.

PARA QUEM ESTÁ INDICADA?

Essa valiosa via alternativa de administração de medicamentos serve como estratégia de conforto, diminuindo o estresse e dor por punções sucessivas (e sem êxitos), minimizando a ocorrência de traumas mecânicos e tissulares (bem como suas consequências), a fim de promover melhor qualidade de vida³².

Desta forma, está especialmente indicada, aos pacientes que apresentem:

- ✓ **Contraindicações para via oral (VO)**, tais quais: sonolência/inconsciência, obstruções do trato gastrointestinal, diarreias, náuseas e vômitos incoercíveis, entre outros;
- ✓ **Contraindicações para via endovenosa (EV)**: dificuldade e/ou impossibilidade de acesso venoso periférico
- ✓ **Controle farmacológico de sintomas (dor, náuseas, vômitos, dispneia e desidratação).**

Assim, através de uma visão mais holística da saúde, é muito utilizada em pacientes críticos, de CP e geriatria, não se restringindo a essas clínicas apenas como também a demais pacientes de quaisquer idades e diagnósticos em todos os âmbitos do cuidado, incluindo a assistência domiciliar^{33;8}, a fim de promover uma assistência mais humanizada³⁴.

POSSUI CONTRAINDICAÇÕES?

Sim! E, para fins didáticos foram divididas entre **absolutas*** e **relativas****^{10;8;35;34}.

<ul style="list-style-type: none">✚ Recusa expressa do paciente e/ou cuidador;✚ Emergências (insuficiência cardíaca congestiva, edema acentuado, desidratação severa, choque);✚ Hemorragias ou distúrbios GRAVES da coagulação✚ Anasarca GRAVE	<ul style="list-style-type: none">✚ Caquexia✚ Áreas de infecção, inflamação e/ou ulceração cutânea✚ Síndrome da veia cava superior✚ Anasarca✚ Ascite✚ Áreas de comprometimento da circulação linfática (áreas próximas a cicatrizes cirúrgicas, queimaduras, estomas etc.)✚ Áreas de proeminências ósseas e/ou articulações✚ Doentes em hemodiálise peritoneal
---	---

MAS... USO **OFF-LABEL** DE MEDICAMENTOS???

Caracteriza-se pelo uso de medicamentos **registrados** (no caso do Brasil, na ANVISA) em indicações, doses, vias ou populações diferentes daquelas constantes em seu registro.

O uso *off-label* de medicamentos pela via SC é frequente: pesquisas vêm apontando um elevado e crescente uso não apenas em CP, mas também na oncologia, pediatria e terapia intensiva^{36;37;38;39;40}.

Tal prática justifica-se pelo pequeno quantitativo de opções farmacêuticas disponíveis por esta via^{10;41} bem como pela carência e dificuldade de realização de ensaios clínicos em determinados grupos populacionais (CP, geriatria, neonatos, gestantes, terapia intensiva etc.), pois tais ensaios esbarrariam em óbvias questões éticas e legais^{36;37;40; 42}.

De todo modo, cumpre ratificar que tal prática não é ilegal, nem necessariamente incorreta, e pode, inclusive, ser prevista e recomendada por protocolos institucionais e diretrizes internacionais⁴².

MAS... E A SEGURANÇA DO PACIENTE??

Ora, se um medicamento aprovado pelas autoridades regulatórias é utilizado fora dos padrões que atestam sua segurança e eficácia, naturalmente surgem preocupações com relação à segurança do paciente e eficácia terapêutica e o fabricante não tem mais responsabilidade por qualquer dano que possa ocorrer ao paciente em razão da utilização⁴³.

Dentre os aspectos de segurança e eficácia relacionados ao uso *off-label* de medicamentos destacam-se os potenciais erros de medicação e as reações adversas a medicamentos (RAMs) (segurança), a observação dos resultados terapêuticos obtidos na prática (eficácia ou ineficácia); além do número e o grau das evidências científicas que embasem a mesma (segurança e eficácia)⁴².

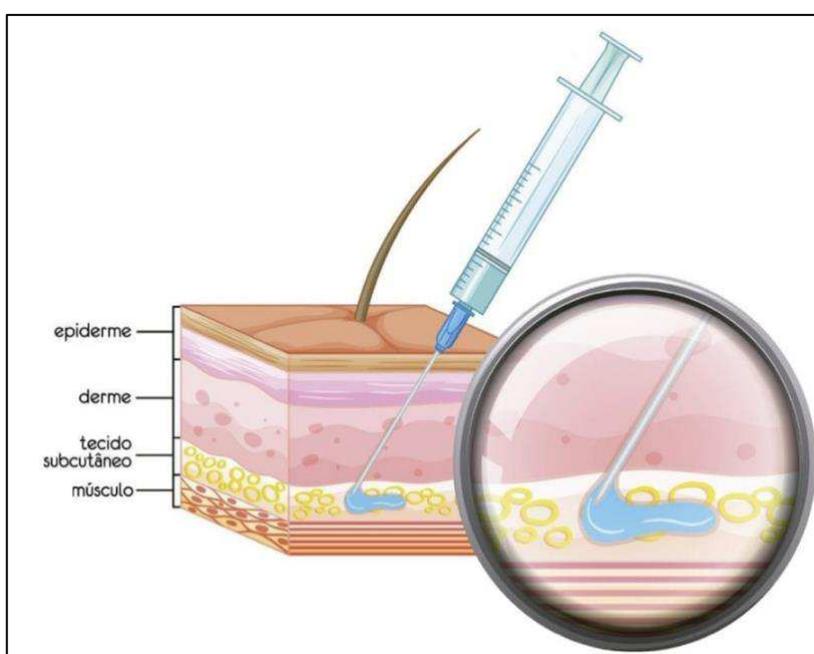
Assim, o uso *off-label* de medicamentos deve **SEMPRE** basear-se em evidências que apoiem seu uso **em cenários clínicos específicos carentes de dados robustos**, onde o benefício teórico superaria os riscos potenciais³⁹, como é o caso deste específico cenário: CP em CTI! Ademais, o uso *off-label* de medicamentos também se justifica (e explica), quando estudos demonstrarem vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas já existentes³⁸, tal qual acontece com o uso *off-label* pela via SC^{8;44}!

Por isso, a adoção de práticas seguras relativas ao uso *off-label* de medicamentos (o guia), prevenindo e/ou minimizando possíveis e evitáveis erros de medicação bem como estar vigilante à ocorrência de RAMs são fundamentais para promover a segurança do paciente neste contexto.

No entanto, zelar pelo seguro uso *off-label* dos medicamentos para terapia SC é um processo multi e interdisciplinar que demandam saberes técnicos e práticos, para os quais conhecimentos específicos e fundamentais nas áreas de Anatomia, Fisiologia, Farmacocinética e Bioquímica fazem-se necessários^{45;46;47;48}.

UM POUCO SOBRE O TECIDO SC E A CINÉTICA DE ABSORÇÃO DE FÁRMACOS!!

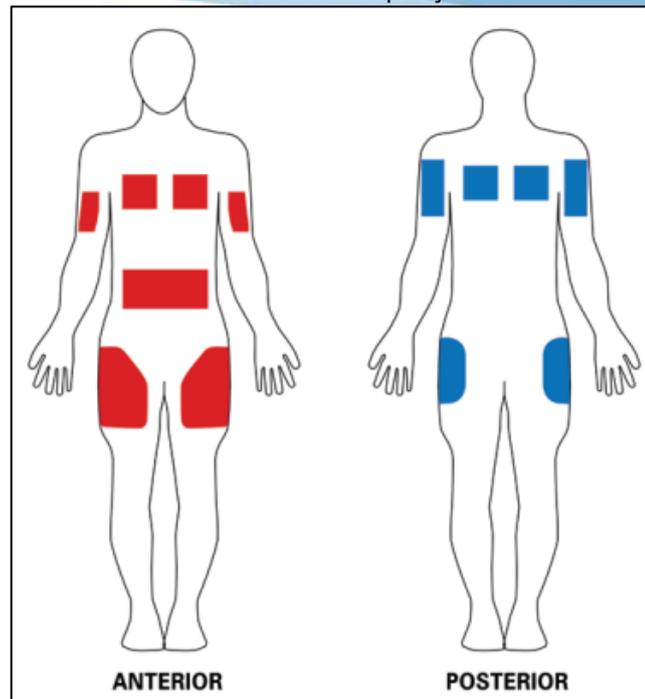
Ajudando a modelar os contornos do corpo e funcionando como uma camada de isolamento térmico e armazenamento de energia e de proteção contra pressões e traumas mecânicos, o tecido SC ou hipoderme – a terceira camada da pele - localiza-se entre a derme e o espaço intramuscular (IM), estendendo-se por toda superfície corporal e é primariamente composto de células adiposas e tecido conectivo e transitado por nervos, glândulas, capilares sanguíneos e linfáticos conectados à epiderme por colágeno e fibras elásticas^{7;8;49}.



Fonte: <https://eephcfmusp.org.br/portal/online/hipodermoclise-cuidados-prolongados/>

Dentre as principais características que favorecem seu uso para administração de medicamentos destacam-se o fato de apresentar poucos receptores de dor, ser bem irrigado (o que favorece a absorção) e apresentar baixa atividade proteolítica (com o benefício adicional de não sofrer o metabolismo hepático de primeira passagem). No entanto, sua utilização insere outras incertezas nesta prática, como uma biodisponibilidade variável entre diferentes formulações e entre diferentes sítios de infusão. (Diferentes sítios de infusão, como coxas, abdômen e braços, impactam a cinética de absorção presumivelmente devido a diferenças locais na morfologia do tecido)^{7;8;49}.

Diferentes sítios de punção SC:



Fonte: Bruno (2015)⁵⁰.

Se comparada à administração EV, na qual toda a dose administrada atinge a circulação sistêmica, a administração SC (e IM também) envolve um processo prévio de **absorção** a partir do local da injeção, o que leva a uma resposta retardada uma vez que as moléculas do fármaco precisam se difundir primeiramente pela matriz extracelular (MEC) para alcançar a circulação. A MEC é uma estrutura ordenada com colágeno (que confere a estabilidade mecânica do tecido e glicosaminoglicanas (mais comumente o ácido hialurônico e sulfato de condroitina), constituindo a fase gelatinosa do tecido. Dada sua composição, ela constitui uma significativa barreira para a administração de muitos fármacos, limitando tanto a biodisponibilidade quanto o volume a ser injetado ^{7;49;51;53}.

Quando administrados por via SC, os fármacos alcançam a circulação sistêmica tanto pelo sangue quanto pela linfa. De maneira bem sucinta, a absorção de soluções administradas subcutaneamente ocorre gradualmente por difusão, perfusão, equilíbrio entre a pressão hidrostática e osmótica e drenagem linfática. Assim, a absorção é determinada principalmente por fatores, tanto **físico-químicos** (como o tamanho da molécula, sua carga eletrostática e solubilidade) quanto **fisiológicos** (aqueles advindos da interação do fármaco administrado com compostos endógenos, como a MEC, o fluxo sanguíneo / linfático local, profundidade do tecido SC e/ou a influência da hidratação tecidual), mas pode ser influenciada também, em menor extensão, por **outros fatores** ^{7;49;52} conforme demonstrado na tabela abaixo:

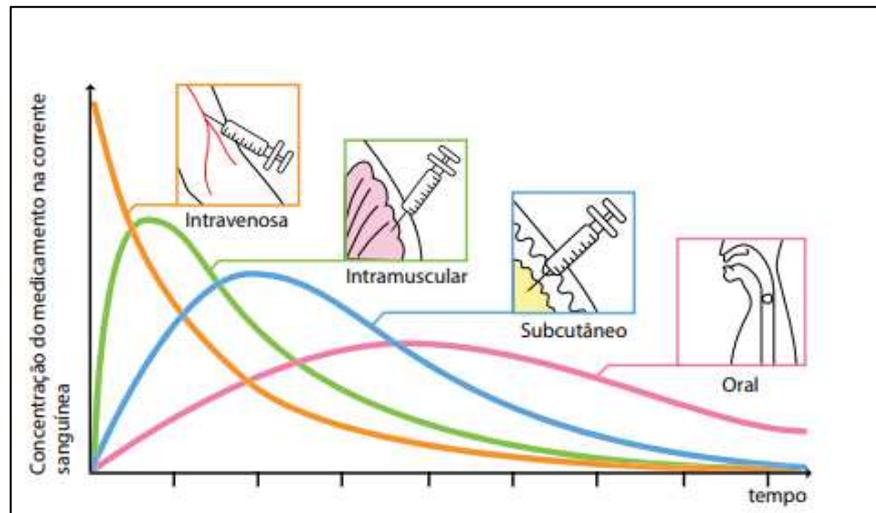
Fatores influenciadores da absorção após administração SC:

FATOR	EFEITO NA ABSORÇÃO	COMENTÁRIO
SISTÊMICO:		
Hipoalbuminemia	Direto	Redução na pressão plasmática oncótica
Hipotensão	Direto	Efeito na perfusão
LOCAL: (no sítio de punção)		
Tecido conjuntivo / sítio de punção	Indireto	Age como uma barreira à difusão
Perfusão do sítio de punção	Direto	Menor vascularização = menor absorção
Profundidade da punção	Direto	Quanto mais profunda a punção, mais rápida é a absorção
Frequência da administração	Indireto	A frequência da administração SC no mesmo sítio, irá influenciar a absorção
MEDICAMENTO:		
Peso Molecular (PM)	Indireto	PM < ou = 16 KDa alcançam a circulação sistêmica através dos capilares sanguíneos PM > 16 KDa alcançam a corrente sanguínea através dos vasos linfáticos com atraso no início da ação
Volume de infusão	Indireto	Secundário à compressão capilar
pH	Direto	Soluções neutras são mais bem absorvidas SC Alguns fármacos com pH ácido podem ser SC infundidos desde que a uma velocidade lenta Tampões usados: fosfato, carbonato, citrato ou histidina
Concentração do medicamento	Indireto	Tolerância melhorada por diluição com soluções isotônicas ou por diminuição da taxa de perfusão
Hidrossolubilidade	Direto	Hidrossolúveis: melhor absorvidos pelo tecido conjuntivo e adiposo; menos irritante, menor risco de acumulação
Medicamentos ou excipientes oleosos	Indireto	Lipossolúvel: irritante, com maior risco de precipitação e acumulação, correlacionados com abscessos e edema
Carga da molécula / fármaco	Indireto	A carga da MEC favorece o transporte de moléculas negativas
Viscosidade	Indireto	Alta viscosidade representa um obstáculo à absorção
Temperatura	Direto	Quanto mais próximo da temperatura fisiológica, mais rápida a absorção
ADITIVOS:		
Anestésico local	Indireto	Causa vasoconstrição
Frio local	Indireto	Causa vasoconstrição
Massagem local	Direto	Aumento na vascularização local
Hialuronidase	Direto	Enzima mucolítica usada como fator que aumenta a absorção local

Fonte: Adaptado/traduzido Duems-Noriega e Ariño-Blasco (2015)⁷.

COMPARANDO COM OUTRAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, TEMOS:

Variação da concentração do medicamento na corrente sanguínea com o tempo:



Fonte: Azevedo (2016)¹⁰.

- ✓ **A via SC e a EV NÃO são equivalentes:** embora as doses utilizadas sejam similares às da via EV, os fármacos administrados por via SC são absorvidos mais lentamente, mas em alguns casos podem alcançar a mesma concentração plasmática como se administrados EV^{10;24;53}.
- ✓ **A via SC e IM tem cinéticas semelhantes,** no entanto, os fármacos administrados por via SC tendem a atingir concentrações séricas menores, porém por um tempo mais prolongadas⁵⁰ (semelhante a um sistema de liberação prolongada)^{24;33}.
- ✓ **A absorção SC tende a ser mais lenta que a IM,** conseqüentemente, fármacos irritantes podem causar reações inflamatórias maior via SC do que pela via IM¹⁰.
- ✓ Sua **cinética** com tempo de absorção mais prolongado, pode proporcionar **concentrações séricas mais estáveis dos medicamentos** evitando efeitos colaterais indesejáveis por consequência de picos plasmáticos: **ótima para controle da dor com opioides**^{50;8}.
- ✓ Um consenso é que a **dose administrada pela via SC deve ser menor que a dose oral,** pois o uso do subcutâneo implica em maior biodisponibilidade dos medicamentos¹⁰.

RESUMINDO:

Vantagens *	Desvantagens *
<ul style="list-style-type: none">▪ Mais acessível e confortável que a via EV com ganho de autonomia;▪ Técnica de fácil inserção e manutenção do cateter (podendo ser utilizada, inclusive, em domicílio e/ou ambulatório)▪ Baixo custo (de material envolvido, por facilitar/promover desinstitucionalização do paciente, e pelo menor tempo despendido pelos profissionais de enfermagem);▪ É seguro: reduzidas complicações locais; baixo risco de efeitos adversos sistêmicos, e baixas taxas de complicações infecciosas.▪ É eficaz: proporciona melhor controle sintomatológico, com menos efeitos colaterais devido a redução da flutuação das concentrações plasmáticas dos fármacos, em especial o controle da dor com opioides.	<ul style="list-style-type: none">▪ Restrição de medicamentos e eletrólitos que podem ser infundidos.▪ Volume e velocidade de infusão limitados (até 1500 ml/24h por sítio de punção, numa velocidade de 1ml/minuto).▪ Inviável para o ajuste rápido de doses.▪ Absorção variável (depende da perfusão, difusão, equilíbrio entre pressão hidrostática e osmótica e drenagem linfática, os quais, por sua vez, variam de acordo com as condições clínicas do paciente).▪ Podem ocorrer reações cutâneas no sítio de infusão (eritemas, edemas, celulites, hematomas, dor, infecções e/ou abscessos) (< 5%).

* *10;22;12;27;8;29;35

USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS POR VIA SC: PRINCÍPIOS GERAIS!

O seguro uso *off-label* de medicamentos por via SC é um complexo processo multidisciplinar que requer, além dos conhecimentos técnicos específicos brevemente citados anteriormente, certos cuidados a fim de evitar eventos adversos antes, durante ou depois da administração bem como problemas de incompatibilidades⁵⁴.

No entanto, quando se trata de uso *off-label*, as informações a respeito, além de escassas, são também muitas vezes conflitantes e divergentes e, por isso, uma padronização de condutas (através de um guia) se faz tão importante e necessária^{4;10; 23;50;53}.

De maneira **GERAL**, tem-se que:

- ✓ É consenso que os medicamentos devem estar obrigatoriamente na forma líquida.
- ✓ Para otimizar os efeitos e minimizar dor, irritação e danos ao tecido, o fármaco ideal para administração SC deve ser **hidrossolúvel**, de **pH neutro (ou próximo à neutralidade: 7,38 – 7,45)**, de **baixa viscosidade e baixo peso molecular**.
- ✓ Medicamentos com valores extremos de pH (<2 ou >11) devem ser evitados, pois apresentam risco maior de precipitação ou irritação local³⁵.
- ✓ **Não pode** ser infundido soluções **hipertônicas, hipotônicas e lipossolúveis**.
- ✓ Medicamentos com baixa solubilidade em água requerem diluição em soluções oleosas, o que aumenta a probabilidade de dor e edema após infusão subcutânea.
- ✓ Quanto à infusão de fluidos, sabe-se que soluções isotônicas são consideradas seguras para uso subcutâneo.
- ✓ No que tange a diluição de medicamentos, também não existe um consenso claro na literatura (e as rotinas adotadas por cada serviço divergem bastante entre si). De todo modo, **a diluição é sempre recomendada** para minimizar a irritação no local da punção.
- ✓ A administração de mais de um medicamento no mesmo sítio requer cautela: a administração parenteral de medicamentos é uma reconhecida causa de erro de medicação e as incompatibilidades e estabilidades de combinações de fármacos é questão de segurança do paciente.
- ✓ Apesar de muitas **misturas parecerem fisicamente compatíveis** (clara, incolor e livres de precipitados) **o risco de incompatibilidade química não pode ser ignorado**.

De todo modo, medicamentos como brometo de **N-butilescopolamina** ou **hioscina** (pH:3,7-5,5), **haloperidol** (pH: 3-,0-3,8), **metoclopramida** (pH: 3,0-5,0), e **ondansetrona** (pH: 3,5), apesar do **pH ácido** podem ser administrados via SC, desde que de forma **LENTA** e na **devida diluição**^{10;33;35}.

As infusões SC podem ser em *bólus*, intermitentes ou contínuas, de acordo com a necessidade^{10;22}. Os diferentes sítios de punção, apresentam capacidades volumétricas diferentes. Mas, na prática, não se esqueça: a tolerância de cada sítio varia conforme as condições do paciente e o volume a ser infundido¹⁰.

Quanto às soluções, **cloreto de sódio (NaCl) ou soro fisiológico 0,9% (SF), solução glicofisiológica e solução de glicose 5% ou soro glicosado (SG 5%)** são consideradas **seguras e bem toleradas**. No entanto, a administração de **eletrólitos** pode ser feita, **DESDE QUE DILUÍDOS**^{10;30}.

Para volumes prescritos superiores a 1500 ml por dia, é recomendado um segundo acesso no lado oposto ao da primeira instalação^{50;53}.

Tais volumes de infusão pela via SC podem ser explicados pelo fato de que o sistema linfático devolve à circulação sistêmica entre 2 a 4 litros de linfa todos os dias e este volume representa cerca de 6% do débito cardíaco, contrariando a informação generalizada em cursos de graduação e formação profissional, de que o volume máximo para infusão por via SC descrito é entre 0,5 e 1,5 ml³³.

Ademais, existem inúmeras recomendações expressas de **NÃO INFUNDIR: fenitoína, diazepam, diclofenaco, clorpromazina**, soluções de **glicose superior a 5%**, **soluções coloidais, nutrição parenteral total, sangue e hemoderivados**^{10;34}.

Com relação à velocidade de infusão, a velocidade em *bólus* deve ser **sempre LENTA**. O preconizado na literatura, de modo geral para infusões contínuas gravitacionais, é o uso de equipos de microgotas. No entanto, o uso de Bombas de Infusão (BI) garante a administração constante mais precisa do medicamento, sendo especialmente útil para administração de analgésicos e sedativos, não apenas por evitar infusões rápidas e inadvertidas, mas também porque impede que a concentração plasmática diminua abaixo do nível terapêutico, o que pode favorecer o reaparecimento de sintomas^{10;33}. A velocidade de infusão preconizada é de 60 ml/h até no máximo 125 ml/h. A uma velocidade média de infusão de **1 ml/min (ou seja, 60 ml/h)**, a absorção de soluções ocorre sem edema significativo até em pacientes com tecido SC mais escasso^{24;33}.

Assim, recomenda-se que as formas de administração dos medicamentos, os volumes, os tempos e velocidades de infusão, os tipos de diluentes, sejam criteriosamente observados a fim de se evitar comprometimento da segurança do paciente, falha terapêutica e/ou RAM's.

MEDICAMENTOS SELECIONADOS PARA USO **OFF-LABEL** POR VIA SC NESTA INSTITUIÇÃO:

GUIA DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA (USO OFF-LABEL)						
MEDICAMENTO E APRESENTAÇÃO	CLASSE TERAPÊUTICA	DOSE*	DILUIÇÃO	INFUSÃO	SÍTIO EXCLUSIVO	OBSERVAÇÃO
BUTILBROMETO DE ESCOPLAMINA (HIOSCINA) 20mg/ml - ampola de 1ml	ANTIESPASMÓDICO E ANTICOLINÉRGICO	20 a 120mg / 24h	1ml de SF para cada 1ml da solução medicamentosa	Bólus	Não	
BROMOPRIDA** 5 mg/ml - ampola de 2ml	PROPULSIVO	**	1ml de SF para cada 1ml da solução medicamentosa	Bólus	Sim	
DEXAMETASONA 4 mg/ml - F/A de 2,5 ml	GLICOCORTICÓIDE	2 a 16mg / 24h	1ml de SF para cada 1ml da solução medicamentosa	Bólus (até 4ml) ou Infusão gravitacional a 1ml/minuto	Não	Risco de irritação local
DIPIRONA 500 mg/ml - ampola de 2ml	ANALGÉSICO E ANTIPIRÉTICO	até 8g /24h	20ml de SF para cada 2ml da solução medicamentosa	Infusão em BI: 20 a 30 minutos	Sim	
FENTANIL*** 0,05 mg/ml - ampola de 2ml 0,05 mg/ml - ampola de 5ml 0,05 mg/ml - ampola de 10ml	ANALGÉSICO OPIÓIDE	A critério médico (ACM)	50ml de SF para cada 2ml da solução medicamentosa	Infusão em BI: 20 a 60 minutos ou ACM	Sim	
FUROSEMIDA 10 mg/ml - ampola de 2ml	DIURÉTICO	20 a 140mg / 24h	1ml de SF para cada 1ml da solução medicamentosa	Bólus (até 4ml) ou Infusão contínua	Sim	
HALOPERIDOL 5 mg/1ml - ampola de 1ml	ANTIPSIÓTICO	0,5 a 30mg / 24h	SF* 5ml	Infusão lenta	Não	*Se a solução preparada tiver concentração > ou = 1mg/ml, recomenda-se usar água destilada como diluente (risco de prolongamento do intervalo QT)
METOCLOPRAMIDA 5mg/ml - ampola de 2ml	PROPULSIVO	30 a 120mg / 24h	50ml de SF para cada 2ml da solução medicamentosa	Infusão em BI: 30 minutos	Não	Risco de irritação
MIDAZOLAM 5mg/ml - ampola de 3 ml 5mg/ml - ampola de 10ml	HIPNÓTICO E SEDATIVO	1 a 5mg (bólus) 10 a 120mg /24h (infusão)	1ml de SF para cada 1 ml da solução medicamentosa (até dose de 5 mg) ou 50 a 100ml de SF	Bólus (até 4ml) ou Infusão gravitacional a 1ml/minuto ou Infusão contínua	Não	Risco de irritação local
MORFINA 10mg/ml - ampola de 1 ml	ANALGÉSICO OPIÓIDE	2 a 3 mg 4/4h (Bólus) ou 10 a 20mg /24h (Infusão) (não existe dose "teto")	Bólus: não requer diluição Infusão gravitacional: 1 ml de SF para cada 1 ml da solução medicamentosa ou Infusão contínua: 100ml de SF	Bólus (até 4ml) ou Infusão gravitacional a 1ml/minuto ou Infusão contínua	Não	Iniciar com a menor dose possível em pacientes muito idosos, frágeis ou com doença renal crônica Pode-se aumentar o intervalo das aplicações em casos de insuficiência hepática ou renal
ONDANSETRONA 4 mg (2 mg/ml) - ampola de 2ml 8mg (2 mg/ml) - ampola de 4ml****	ANTIEMÉTICO E ANTINAUSEANTE	4 a 24mg / 24h	30 ml de SF	Infusão em BI: 30 minutos	Não	Risco de prolongamento do intervalo QT
TRAMADOL 50mg/ml - ampola de 1ml 50mg/ml - ampola de 2ml	ANALGÉSICO OPIÓIDE	100 a 400mg /24h	50 ml de SF para cada 1ml da solução medicamentosa ou 100 ml de SF	Infusão gravitacional a 1ml/minuto ou Infusão contínua	Não	

SF = Soro Fisiológico 0,9% e BI = Bomba Infusora
* As doses sugeridas podem ser alteradas pelo prescritor conforme necessidade.
** Medicamento apresentado como opção terapêutica apenas no manual do INCA, o qual não sugere dose.
*** No INCA seu uso é restrito a casos excepcionais por considerarem os estudos frágeis e/ou pouco robustos.
**** Apresentação não padrão na Instituição, porém pode ser utilizada em substituição à apresentação padrão, se necessário. (Mesma concentração que a apresentação padronizada.)

LEMBRETES:
As infusões em "Bólus" devem ser sempre LENTAS.
O uso de antimicrobianos por esta via (SC) é PROSCRITO nesta Instituição de acordo com a Rotina de Interface das Áreas do Instituto n128.

Adaptado do Guia da SBGG e ANCP, 2ª edição, 2017 e INCA, MS, 2021

GUIA DE MEDICAMENTOS PARA SOROTERAPIA / FLUIDOTERAPIA SUBCUTÂNEA (USO OFF-LABEL)						
MEDICAMENTO	APRESENTAÇÃO	DOSE	DILUIÇÃO	INFUSÃO	SÍTIO EXCLUSIVO	
SORO FISIOLÓGICO 0,9% (SF) (CLORETO DE SÓDIO 0,9%)	Solução injetável - sistema fechado - frascos de 100, 250, 500 e 1000 ml	Máximo de 1500ml/24h por sítio		Veloc. Máxima de infusão = 62,5 ml/h		Coxa é preferencial para volumes maiores
SORO GLICOFISIOLÓGICO		Máximo 1500ml/24h por sítio	2/3 SG 5% + 1/3 SF	Veloc. Máxima de infusão = 62,5 ml/h		Coxa é preferencial para volumes maiores
SORO GLICOSADO 5% (SG) (GLICOSE 5%)	Solução injetável - sistema fechado - frascos de 100, 250 e 500 ml	Máximo de 1000ml/24h por sítio		Veloc. Máxima de infusão = 62,5 ml/h		Coxa é preferencial para volumes maiores
CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)	Ampola de 10 ml	10 a 20ml / 24h	SF ou SG 5% > 100ml	SEMPRE diluído em SF ou SG 5%, em volume superior a 100ml Veloc. de infusão = 62,5 ml/h		Sim

SF = soro fisiológico 0,9%
SG 5% = soro glicosado 5%
Veloc. = Velocidade

Adaptado do Manual da SBGG, 2ª edição, 2017 e INCA, MS, 2021

Para melhor compreensão deste quadro, leve em conta as regras dos semáforos de trânsito!

- ✓ **VERDE** = Siga em frente ou... pode combinar!
- ✓ **AMARELO** = Atenção!! Compatibilidade não testada! Administre os medicamentos separadamente: preferencialmente, em sítios distintos e distantes um dos outros.
- ✓ **VERMELHO** = Pare! Não misture estes medicamentos! A administração **deve ser** realizada **em sítios distintos e distantes um dos outros!**

QUADRO DE INCOMPATIBILIDADES DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA																
MEDICAMENTO	1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	MEDICAMENTO
	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA (HIOSCINA)	BROMOPRIDA	CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)	DEXAMETASONA	DIPIRONA	FENTANIL	FUROSEMIDA	HALOPERIDOL	INSULINA	METOCLOPRAMIDA	MIDAZOLAM	MORFINA	NALOXONA	ONDANSETRONA	TRAMADOL	
1 BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA (HIOSCINA)	*			C		C	I	C		C	C	C		C	C	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA (HIOSCINA)
2 BROMOPRIDA		*					I									BROMOPRIDA
4 CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)			*				I									CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)
5 DEXAMETASONA	C			*		I	I	I	C	C	I	C		I	C	DEXAMETASONA
6 DIPIRONA					*		I									DIPIRONA
7 FENTANIL	C			I		*	I	C		C	C			C		FENTANIL
8 FUROSEMIDA	I	I	I	I	I	I	*	I	I	I	I	I	I	I	I	FUROSEMIDA
9 HALOPERIDOL	C			I		C	I	*		C	C	C		C	C	HALOPERIDOL
10 INSULINA				C			I		*	C	C	C				INSULINA
11 METOCLOPRAMIDA	C			C		C	I	C	C	*	C	C		C	C	METOCLOPRAMIDA
12 MIDAZOLAM	C			I		C	I	C	C	C	*	C		C	C	MIDAZOLAM
13 MORFINA	C			C			I	C	C	C	C	*		C	I	MORFINA
14 NALOXONA							I						*			NALOXONA
15 ONDANSETRONA	C			I		C	I	C		C	C	C		*		ONDANSETRONA
16 TRAMADOL	C			C			I	C		C	C	I			*	TRAMADOL

Adaptado do Guia da SBGG e ANCP, 2ª edição, 2017 e INCA, MS, 2021

LEGENDA: C COMPATÍVEL I INCOMPATÍVEL NÃO TESTADO * NÃO CONSTITUI MISTURA

ATENÇÃO: Em casos de incompatibilidades ou compatibilidades não testadas, a administração deve ocorrer em sítios distintos

***Atenção! Lembre-se de verificar também as compatibilidades das infusões intermitentes e em bólus com as infusões contínuas ainda em andamento!!!**

Assim, é possível otimizar sítios de punção e volumes de administração, proporcionando maior conforto ao paciente!

POSSO MISTURAR OS MEDICAMENTOS OU “GUARDÁ-LOS” PARA USO POSTERIOR?

Idealmente, os medicamentos parenterais deveriam ser sempre infundidos em uma via exclusiva para cada medicamento⁵⁵. No entanto, na prática clínica, são frequentes a ocorrência de (1) polifarmácia (comum em CP e CTI), associada ao (2) limitado número de sítios de punção / vias de acesso. Juntos, tais fatores dificultam a administração segura dos medicamentos, em especial daqueles de infusões contínuas^{3;56}, o que pode favorecer a ocorrência de erros de medicação (eventos evitáveis) por incompatibilidades medicamentosas durante a terapia infusional.

Assim, a administração de medicamentos de forma contínua concomitantemente aos de forma intermitente corrobora para a ocorrência de incompatibilidades medicamentosas, principalmente quando o cuidado referente à compatibilidade e aprazamento dos horários de administração não são considerados^{3;57}.

Incompatibilidades medicamentosas são interações farmacêuticas que ocorrem fora do paciente, ou seja, quando se misturam diferentes medicamentos na mesma seringa, soro, equipos (via Y) ou outros dispositivos^{3;58}.

Essas reações entre medicamentos podem resultar em mudanças nas características **FÍSICAS** na solução final (como **alterações de cor, turvação, opalescência, formação de cristais, floculação, liberação de gases na forma de bolhas** etc.) que podem estar associadas ou não a alterações **QUÍMICAS** na solução final (**nem sempre visualmente observáveis**):

- **mudanças de atividade farmacológica,**
- **diminuição da atividade e/ou inativação de um ou ambos os fármacos,**
- **formação de novos compostos (subprodutos desconhecidos e de atividades farmacológicas igualmente desconhecidas/imprevisíveis)**
- **intoxicação por um ou ambos os medicamentos e/ou seus subprodutos.**

Incompatibilidades resultam, portanto, em soluções medicamentosas não mais ideais para o paciente, com consequências bem documentadas, como **ineficácia terapêutica** (aumentando tempo de internação e custos), **oclusão de cateteres** (que pode causar infecções) ou **eventos tromboembólicos** (como embolia)^{58;59}.

Por outro lado, a **estabilidade** farmacêutica, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a capacidade do medicamento manter as suas propriedades químicas, físicas e microbiológicas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade. Diferentes fatores, tais como **temperatura, umidade, luz, pH, contaminação microbiana**, entre outros, comprometem a estabilidade

dos medicamentos e, por isso, condições ambientais rigorosamente controladas associada às boas práticas de manipulação com técnicas assépticas é condição *sine qua non* para **manutenção da qualidade dos medicamentos (e consequente eficácia e segurança esperadas)** e da assistência prestada⁶⁰.

Assim, de modo bastante sucinto, as incompatibilidades e as estabilidades das soluções medicamentosas utilizadas *off-label* por via SC são questões importantes a serem consideradas durante o preparo dos medicamentos, não devendo ser menosprezadas a fim de garantir não apenas segurança do paciente, mas também a eficácia da terapia. Por isso, segundo o PROTOCOLO DE SEGURANÇA NA PRESCRIÇÃO, USO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS (GOV/MS/ANVISA), informações rápidas e acuradas devem estar disponíveis para consulta no local de preparo ou pode-se consultar um farmacêutico.

No entanto, dada a escassez de pesquisas na área, as evidências acerca das compatibilidades e estabilidades física, química e microbiológica de soluções para infusões contínuas subcutâneas ainda são muito limitadas devido 2 razões principais: (1) análises laboratoriais são caras e laboriosas e (2) o número de combinações potencialmente possíveis é extremamente variável e elevado^{16;61;62}.

Desta forma, ressalta-se ainda que apesar de muitas combinações poderem **parecer fisicamente compatíveis** (por exemplo: límpidas, incolores e livres de precipitados) **o risco de incompatibilidade química não pode ser ignorado**⁶². Assim, **em hipótese alguma considere administrar mistura de medicamentos baseado exclusivamente na clareza e/ou limpidez da solução medicamentosa resultante. Lembre-se: reações químicas nem sempre são visíveis e podem comprometer a segurança e eficácia da terapia.**

OTIMIZANDO A UTILIZAÇÃO DO GUIA!!

1. Sempre que possível, a mistura de medicamentos deve ser evitada;
2. Caso a mistura não possa ser evitada, consulte o guia para verificar a compatibilidade entre os fármacos;
3. Preconiza-se também que cada sítio de punção receba, **NO MÁXIMO, 03 (três)** medicamentos compatíveis entre si;
4. Mesmo que o guia ateste compatibilidade entre os fármacos, **SEMPRE** observe o **aspecto final da mistura** (limpidez, ausência de turvação, precipitados, floculação, cristais etc.) antes de administrar;
5. Em caso de incompatibilidades ou desconhecimento a respeito (compatibilidades não testadas), recomenda-se a administração dos medicamentos em sítios de punção distintos e distantes uns dos outros;
6. Para medicamentos incompatíveis e administrados em **equipo Y**, não se esqueça de **salinizar a via com soro fisiológico 0,9% entre cada medicamento**.
7. Dado a ausência de informações acerca da estabilidade das misturas para uso *off-label* SC, os medicamentos só devem ser preparados **imediatamente ANTES** do uso;

RATIFICANDO!!!

- ✓ O armazenamento da solução medicamentosa preparada para administração *off-label* por via SC não é recomendado, devendo ser descartada caso não seja imediatamente utilizada.
- ✓ **Não administre** misturas classificadas como **não testadas** ou **incompatíveis** mesmo que a solução final fique clara, límpida, livre de precipitados, flocos, cristais, bolhas etc.!!
- ✓ Caso alguma informação contida neste guia se diferencie das informações fornecidas pelo fabricante, recomenda-se, para fins de respaldo jurídico, seguir as recomendações do fabricante.

E OS ANTIBIÓTICOS??

Evidências científicas recentes vêm demonstrando sucesso no uso de antibióticos por via SC, contudo os níveis das evidências variam entre moderado a fraco, demonstrando a necessidade de mais pesquisas nesta área^{63;64}.

Estudos comparativos vêm demonstrando que as vias SC e EV apresentam eficácia semelhante para ceftriaxona, teicoplanina e ertapenem (em pacientes com infecções **NÃO** graves). E o uso SC de outros antibióticos como ampicilina, ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, metronidazol e fosfomicina também vêm sendo descrito na literatura científica. Os resultados vêm demonstrando ampla corroboração pelas análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas, especialmente para antibióticos dependentes do tempo bem como apontam também que as complicações da terapia SC raramente são graves, sem relatos de bacteremia ou outra infecção invasiva relacionada a esta via de administração, embora ratifiquem a importância de um adequado monitoramento terapêutico dos medicamentos por essa via a fim de melhor adequar a dose e evitar toxicidade⁶⁴.

Por outro lado, as **infecções ósseas e articulares (IOAs)** estão entre as **doenças infecciosas mais difíceis de tratar** e possuem manejo complexo, o qual requer uma abordagem multidisciplinar, desde o diagnóstico até a escolha da melhor estratégia médico-cirúrgica, dado que existem diferentes tipos de IOAs. A administração de antibióticos por longos períodos de tempo durante o tratamento de IOA é complexa, com perdas de acessos venosos, contraindicação da via IM pelo uso de anticoagulantes e dor e baixa adesão à VO. Recentes pesquisas vem demonstrando o uso *off-label* de antibióticos beta-lactâmicos e teicoplanina por via SC, apresentando-se como alternativas seguras e interessantes para casos em que uma **estratégia cirúrgica ou VO não são viáveis** em IOAs^{65;66;67;68}. No entanto, alguns autores até enfatizam que **a via EV, deve continuar a ser a preferida para administrar a dose de ataque na fase aguda de uma infecção GRAVE**, e a administração por via SC atuaria como parte de uma mudança assim que a infecção estiver sob controle⁶⁶.

Desta forma, ratifica-se que uma apropriada terapia antimicrobiana, é fundamental para assegurar um desfecho positivo, pois a falha terapêutica, pode ser devastadora estando geralmente relacionada a fatores, como: concentração sérica subterapêutica, tempo de administração inadequado bem como falta de ajustes conforme alterações cinéticas do paciente⁶⁹. Assim, no contexto da antibioticoterapia *off-label* por via SC, estudos propõem uma abordagem original para a dosagem de medicamentos, baseada no **monitoramento terapêutico de drogas, determinação da Concentração Inibitória Mínima e metas farmacocinéticas/farmacodinâmicas individualizadas**, facilitando e otimizando a antibioticoterapia por via SC em Infecções Articulares Protéticas (IAPs)⁷⁰.

Assim, dadas as informações anteriormente expostas acerca da variabilidade na cinética de absorção dos fármacos *off-label* por essa via, somadas às dificuldades de realização e escassez de grandes estudos randomizados e controlados em populações vulneráveis e, considerando também as características altamente específicas de certos quadros infecciosos, em especial das IOAs (de prolongado tempo de tratamento, em geral) e, conseqüentemente, **a fim de prevenir resistências microbianas, o uso *off-label* de antibióticos pela via SC não está protocolarmente previsto nas rotinas desta instituição**, recomendando-se, portanto, que **qualquer eventual necessidade de sua utilização seja previamente discutida com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e comunicado à Comissão de Terapia Infusional** para regulamentar as adequações necessárias (como formas de diluições e infusões, por exemplo), conforme rotina hospitalar.

MONITORAMENTO E ACOMPANHAMENTO:

MAS, E SE OCORREREM REAÇÕES?

Reações podem ocorrer mesmo quando o medicamento é administrado corretamente. Desta forma, é importante ratificar que as RAMs não estão necessariamente relacionadas a erros de medicação (e vice-versa).

Uma vez que o medicamento é utilizado de forma *off-label*, um monitoramento mais rigoroso é necessário a fim de melhor avaliar a eficácia e segurança da terapia³⁵.

Complicações relativas ao uso da via SC são raras, geralmente locais e facilmente evitáveis e contornáveis, principalmente quando se respeitam tanto a diluição quanto as velocidades de infusão (bem como quando se utiliza a técnica corretamente)^{4;10;18;22;12;29}.

Por isso, fique atento caso RAMs locais, tais como, **eritemas, edemas, extravasamentos, hematomas, sangramentos, queimaduras, abscessos, celulites ou dor**, forem detectadas:

1. Siga as condutas previstas na rotina institucional, com relação à punção e troca de sítios
2. Comunique o médico e/ou enfermeiro responsável pelo paciente para melhor avaliação
3. Notifique a Gerência de Risco (GRISC)

Os eventuais e raros riscos de complicações sistêmicas (como hiper-hidratação e sobrecarga cardíaca) são mínimos, visto que os seus primeiros sinais podem ser monitorados durante o (longo) período de infusão e, tão logo detectados, imediatamente interrompida a infusão⁸.

E, lembre-se sempre: uma comunicação eficaz entre a equipe de saúde e o paciente é essencial para relatar qualquer suspeita de RAM ou eventos adversos relacionados aos medicamentos.

ATENÇÃO!!!

Em casos de RAMs GRAVES, não se esqueça de comunicar também a Comissão de Terapia Infusional para que medidas ou condutas mais urgentes possam ser rapidamente tomadas.

REFERÊNCIAS

1. DIONISI, Sara. *et al.* Medication errors in intensive care units: an umbrella review of control measures. **Healthcare**, Itália, v. 10, n. 1221, p. 1-16, jun./2022.
2. CABAÑERO-MARTÍNEZ, Maria José. *et al.* Availability and perceived usefulness of guidelines and protocols for subcutaneous hydration in palliative care settings. **J Clin Nurs**, v. 28, n.21-22, p. 4012-4020, 2019.
3. SANTOS, Gilvaneza Piedade. *et al.* Development of a Y-incompatibility guide for intravenous drugs in a University Hospital in Sergipe. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. e26512340717, 2023.
4. VASCONCELLOS, Camila Figueiró; MILÃO, Denise. Hipodermóclise: alternativa para infusão de medicamentos em pacientes idosos e pacientes em cuidados paliativos. **Pan American Journal of Aging Research**, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, v. 7, n. 32559, p. 1-10, mai./2019
5. LAHER, Abdullah E. *et al.* Medication errors at a tertiary hospital intensive care unit. **Cureus**, África do Sul, v. 13, n. 20374, p. 1-5, dez./2021.
6. PONTALTI, Gislene. *et al.* Via subcutânea: segunda opção em cuidados paliativos. **Revista HCPA**, Brasil, v. 32, n. 2, p. 199-207, jun./2012.
7. DUEMS-NORIEGA, Oscar; ARIÑO-BLASCO, Sergio. Subcutaneous fluid and drug delivery: safe, efficient, and inexpensive. **Reviews in Clinical Gerontology**, Barcelona, Espanha, v. 25, n. 2, p. 117-146, 23 jun. 2015.
8. GOMES, Nathália Silva. *et al.* Conhecimentos e práticas da enfermagem na administração de fluidos por via subcutânea. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasil, v. 70, n. 5, p. 1155-1164, jan./2017.
9. AZEVEDO, Eliete Farias. **Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura**. 2011. 154p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2011.
10. AZEVEDO, Daniel Lima (Org). **O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos**. 2ªed. 2016: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Rio de Janeiro, 2016. 58p.
11. CARVALHO, Dulce Maria da Silva. **A via subcutânea na gestão dos sintomas na pessoa em fim de vida: perspectivas dos profissionais de saúde**. 2018. 199p. Dissertação (IV Mestrado em Cuidados Paliativos) – Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico – 2018.
12. CORDEIRO, Karoline Goulart. *et al.* Potencialidade e desafios no uso da hipodermóclise em pacientes adultos: revisão integrativa. **Adv. Nurs. Health**, Ribeirão Preto, Brasil, v. 2023, n. 5, p. 1-15, set./2022
13. BONIZIO, Maria Célia Laranjeira Rigonato. Hipodermóclise na história da enfermagem: atribuições para enfermeiras no Brasil (1916-1943). **História da Enfermagem: Revista Eletrônica (HERE)**, São Paulo, Brasil, v. 12, n. 2, p. 37-48, ago./2021.

14. ADEM, Sittelbenat; ALMOUAAALAMY, Nabil. Effectiveness and safety of hypodermoclysis patients with cancer: A single-center experience from Saudi Arabia. **Cureus**, Arábia Saudita, v. 13, n. 3, p. 1-9, set./2021.
15. AGAR, Meera R. *et al.* Investigating the benefits and harms of hypodermoclysis of patients in palliative care: A consecutive cohort study. **Palliative Medicine**, Austrália, v. 36, n. 5, p. 830-840, mai./2022.
16. BAKER, James. *et al.* An evaluation of continuous subcutaneous infusions across seven NHS hospitals: is there potential for 48-hour infusions? **BMC Palliative Care**, Reino Unido, v. 19, n. 99, p. 1-7, jul./2020.
17. ANNES, Laryssa Maryssan Barreto. *et al.* Subcutaneous Versus Intravenous Rehydration in Hospitalized Older Adults: A Meta-Analysis. **Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society**, v. 43, n. 5, p. 283-291, 2020.
18. BOLELA, Fabiana. *et al.* Cancer patients in palliative care: occurrences related to venipuncture and hypodermoclysis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Brasil, v. 30, n. 3624, p. 1-10, ago./2022.
19. BROADHURST, Daphne. *et al.* Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. **PLoS ONE**, Austrália, v. 15, n. 0237572, p. 1-31, ago./2020.
20. BROWN, Andrew. *et al.* Furosemide in the end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. **BMJ Supportive & Palliative Care**, Reino Unido, v. 12, n. 6, p. 763-766, jul./2020.
21. CINTRA, Marco Túlio Gualbrto. Hipodermoclise para correção de desidratação hiperosmolar e distúrbios eletrolíticos graves: Relato de caso. **Geriatr Gerontol Aging**, MG, Brasil, v. 14, n. 2, p. 140-142, fev./2020.
22. COELHO, Tatiana A; WAINSTEIN, Alberto J.A; DRUMMOND-LAGE, Ana P. Hypodermoclysis as a strategy for patients with end-of-life cancer in home care settings. **Am J Hosp Palliat Care**, Brasil, v. 37, n. 9, p. 675-682, set. /2020.
23. DANIELSEN, Mathias Brix. *et al.* Harms and benefits of subcutaneous hydration in older patients: systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Geriatrics Society**, Dinamarca, v. 68, n. 12, p. 2937-2946, ago. /2020.
24. DANIELSEN, Mathias. Brix. *et al.* Absorption rate of subcutaneous infused fluid in ill multimorbid older patients. **PLoS One**, Dinamarca, v. 17, n. 10, p. 1-12, out./2022.
25. DÍAZ, Susana Del Prado. *et al.* Perfusión de furosemida subcutánea como tratamiento paliativo en insuficiencia cardiaca refractaria. **Revista Colombiana de Cardiología**, Madrid, Espanha, v. 27, n. 1, p. 44-48, fev./2020.
26. FÜRST, Per. *et al.* Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary care center. **BMC Palliative Care**, Suécia, v. 19, n. 172, p. 1-10, nov./2020.
27. GABRIEL, Janice. A Guide to Subcutaneous Infusion. **British Journal of Nursing**, Reino Unido, v. 28, p. 1-8, out. /2019.

28. GENZOR, Gema Auría. *et al.* **Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Vía Subcutánea**: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1177403/gpc_606_via_subcutanea_compl.pdf. 2020. ed. Espanha: [s.n.], 2020. p. 1-81.
29. GUEDES, Natália De Almeida Barbosa. *et al.* Complicações da via subcutânea na infusão de medicamentos e soluções em cuidados paliativos. **Rev Rene**, MG, Brasil, v. 20, n. 40933, p. 1-9, set./2019.
30. PONTALTI, Gislene. *et al.* Hipodermóclise em pacientes com câncer em cuidados paliativos. **Revista de Enfermagem da UFSM**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 276–287, 2018.
31. WELLS Charlotte; MACDOUGALL Danielle. Hypodermoclysis for Frail Patients and Patients in Long Term Care: A Review of Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**; 2020.
32. SÍNTIQUE, Sara Silva Santos. *et al.* Use of hypodermoclysis by health professionals: Scoping review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 9, p. e44110918338, 2021.
33. QUAGLIO, Rita De Cássia. *et al.* Medicamentos passíveis de infusão por hipodermóclise. **Medicina (Ribeirão Preto, Online)**, Ribeirão Preto, v. 51, n. 1, p. 55-68, abr./2018.
34. VIDAL, Marieberta. *et al.* A prospective study of hypodermoclysis performed by caregivers in the home setting. **Journal of Pain and Symptom Management**, Houston, Texas, EUA, v. 52, n. 4, p. 570-574, abr./2016.
35. INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Cuidados Paliativos: Vivências e Aplicações Práticas do Hospital do Câncer IV**. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em: 23 jul. 2023.
36. KOSZMA, Erica Inez Alves. *et al.* Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. **Rev Paul Pediatr**, Brasil, v. 39, n. 2020063, p. 1-7, jan./2021.
37. LAT, Ishaq. *et al.* Off-label medication use in adult critical care patients. **Journal of Critical Care**, Estados Unidos, v. 26, n. 1, p. 89-94, ago. /2011.
38. MOREIRA, Lívia P. *et al.* Use of off-label drugs and the prevalence of adverse reaction to drugs in the adult intensive care unit of a brazilian hospital. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saude**, Brasil, v. 14, n. 1, p. 1-6, mar./2023.
39. SMITHBURGER, Pamela L. *et al.* A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. **Crit Care Med**, Pittsburgh, EUA, v. 43, n. 8, p. 1612-1621, ago./2015.
40. VIEIRA, Verônica Cheles. *et al.* Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit. **Rev Bras Ter Intensiva**, Brasil, v. 33, n. 2, p. 266-275, abr./2021.
41. VERAS, Gabriela Lisboa. *et al.* Evidências clínicas no uso da hipodermóclise em pacientes oncológicos: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, Brasil, v.5, ed esp, p.2877-2893, dez./2014.
42. CHAVES, Elana Figueredo. *et al.* Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Ceará, Brasil, v. 58, n. 20238, p. 1-12, jan./2023.

43. NOVAES, M. R. C. G; NUNES, Michelle Silva; BEZERRA, Valéria Santos. **Guia de boas práticas em farmácia hospitalar e serviços de saúde**. 2. ed. Barueri (SP): Manole, 2020. p. 1-405.
44. RIAL CARRILLO, Inés; MARTINEZ-SANTOS, Alba-Elena; RODRIGUEZ-GONZALEZ, Raquel. Características del empleo de la vía subcutánea para la administración de medicamentos en pacientes en cuidados paliativos. **Index Enferm**, Granada, v. 29, n. 1-2, p. 37-41, jun. 2020.
45. GOV.BR - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **PROTOCOLO DE SEGURANÇA NA PRESCRIÇÃO, USO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/protocolo-de-seguranca-na-prescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos/view>. Acesso em: 27 jul. 2023.
46. OLIVEIRA, Sara De Sousa. et al. Infusão subcutânea de analgésicos em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos: uma revisão de literatura. **e-Scientia**, Belo Horizonte, MG, Brasi, v. 7, n. 1, p. 1-15, jun./2014.
47. TELLES FILHO, Paulo Celso Prado; CASSIANI, Silva Helena de Bortoli. Administração de medicamentos: aquisição de conhecimentos e habilidades requeridas por um grupo de enfermeiros. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, V. 12, n. 3, p. 533-540, maio 2004.
48. LÚCIO, Armezina Laia da Silva; LEITE, Elizabeth Iracy Alves; RIGO, Felipe Leonardo. Caracterização do uso de hipodermóclise em pacientes internados em um Hospital Infantil de Belo Horizonte. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, Brasil, v. 32, n. 32107, p. 1-7, mai./2022.
49. PETTIS Ronald J. et al. Imaging of large volume subcutaneous deposition using MRI: exploratory clinical study results. **Drug Deliv Transl Res**. 2023.
50. BRUNO, Vanessa Galuppo. Hipodermóclise: revisão de literatura para auxiliar a prática clínica. **Einstein**, SP, Brasil, v. 13, n. 1, p. 122-128, 24 mar./2015.
51. BADKAR Advait V. et al. Subcutaneous Delivery of High-Dose/Volume Biologics: Current Status and Prospect for Future Advancements. **Drug Des Devel Ther**. 2021 Jan 13; 15:159-170.
52. USACH Iris. et al. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. **Adv Ther**, v. 36, p. 2986-2996, 2019.
53. GOMES, N. S. et al. Validação de instrumento para avaliação do conhecimento profissional acerca da hipodermóclise. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, Minas Gerais, Brasil, v. 8, n. 1, p. 103-117, jul./2019.
54. LEAL, Karla Dalliane Batista. et al. Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit. **Einstein** (São Paulo), V. 14, n. 2, p. 185-189, abr. 2016.
55. CASTRO, Mariana da Silva et al. Análise das incompatibilidades medicamentosas em uma unidade cardiointensiva: estudo transversal. **Enferm. glob.**, Murcia, v. 20, n. 62, p. 65-108, 2021.
56. SANTOS, Maitê Telles Dos. et al. Instrumento para avaliação da compatibilidade em Y na administração intravenosa de medicamentos em Unidades de Terapia Intensiva. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, Brasil, v. 4, n. 3, p. 34-37, out./2013.

57. PAES, Graciele Oroski. *et al.* Incompatibilidade medicamentosa em terapia intensiva: revisão sobre as implicações para a prática de enfermagem. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, Goiás, Brasil, v. 19, p. a20, 2017.
58. GOV.BR - EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. **I GUIA DE INCOMPATIBILIDADES MEDICAMENTOSAS**. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-centro-oeste/hujm-ufmt/ensino-e-pesquisa/setor-de-gestao-de-pesquisa-e-inovacao-tecnologica-segpit/unidade-de-gestao-da-inovacao-tecnologica-em-saude/centro-de-informacoes-sobre-medicamentos-cim-1/2016/i-guia-de-incompatibilidades-medic>. Acesso em: 27 jul. 2023.
59. NEMEC, Karin; KOPELNT-FRANK, Hannelore; GREIF, And Robert. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Áustria, v. 65, n. 17, p. 1648-1654, set. /2008.
60. MEIRELLES, Lyghia Maria Araújo. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 11, n. 4, p. 06–26, 2014.
61. BAKER, James. *et al.* The current evidence base for the feasibility of 48-hour continuous subcutaneous infusions (CSCIs): A systematically structured review. **PLoS ONE**, Reino Unido, v. 13, n. 0194236, p. 1-15, mar./2018.
62. DICKMAN, Andrew. *et al.* Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. **BMC Palliative Care**, Liverpool, Reino Unido, v. 16, n. 22, p. 1-7, mar./2017.
63. AZEVEDO, Eliete Farias; BARBOSA, Leandro Augusto; CASSIANI, Silvia Helena De Bertoli. Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura. **Acta Paul Enferm.**, RJ, Brasil, v. 25, n. 5, p. 817-822, abr./2012.
64. JUMPERTZ, Marie *et al.* Subcutaneously administered antibiotics: a review. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 78, n. 1, p 1-7, 2022.
65. POUDEROUX, Cécile *et al.* Subcutaneous suppressive antibiotic therapy for bone and joint infections: safety and outcome in a cohort of 10 patients. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 74, n. 7, p. 2060-2064, 2019.
66. DESTREM, Anne Laure. *et al.* Subcutaneous teicoplanin in staphylococcal bone and joint infections. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 50, n. 1, p. 83-86, 2020.
67. FERRY Tristan. *et al.* Innovative Approaches in the Management of Bone and Joint Infection. **Frontiers In Medicine**, v. 8, p. 789092, 2021.
68. PEETERS, Olivier. *et al.* Teicoplanin-based antimicrobial therapy in Staphylococcus aureus bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2016.
69. BURTET, João Vitor. Otimização da antibioticoterapia por exposição aumentada em pacientes críticos ou conforme teste de suscetibilidade aos antimicrobianos. Dez 2021. 4f. **Trabalho de conclusão (Residência)**. Universidade Federal de Santa Catarina. Comissão de Residência Multiprofissional e Uniprofissional em Saúde. Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Florianópolis, 2021.

70. GOUTELLE, Sylvain. *et al.* Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dosage Individualization of Suppressive Beta-Lactam Therapy Administered by Subcutaneous Route in Patients With Prosthetic Joint Infection. *Frontiers in Medicine*, v. 8, p. 583086,2021.