

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (UNIRIO)
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar (PPGSTEH)
Mestrado Profissional

FERNANDA MARIA RAMOS DOS SANTOS

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

RIO DE JANEIRO

2024



FERNANDA MARIA RAMOS DOS SANTOS

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

Relatório final apresentado à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar (PPGSTEh)– Mestrado Profissional da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, para a obtenção do título de mestre em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Danielle Galdino de Paula

Rio de Janeiro

2024

Catalogação informatizada pelo(a) autor(a)

ds194G 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 . -- Rio de Janeiro, 2024.
153

Orientador: Danielle Galdino de Paula.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado
do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e
Tecnologia no Espaço Hospitalar, 2024.

1. Infusão subcutânea. 2. Uso off-label. 3. Guias. I.
Galdino de Paula, Danielle , orient. II. Título.

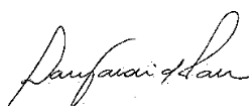
FERNANDA MARIA RAMOS DOS SANTOS

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


Relatório final apresentado à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar (PPGSTEH)–Mestrado Profissional da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, para a obtenção do título de mestre em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar.

Aprovado em 05 de fevereiro de 2024.


Banca examinadora:



Dra. Danielle Galdino de Paula (Orientadora)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Documento assinado digitalmente
 ZILDA DE SANTANA GONSALVES
Data: 16/02/2024 14:33:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Zilda de Santana Gonsalves
Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia – INTO/MS

Documento assinado digitalmente
 KARINNE CRISTINNE DA SILVA CUNHA
Data: 16/02/2024 10:27:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Karinne Cristinne da Silva
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

AGRADECIMENTOS

Não seria possível concluir este trabalho se não fosse todo apoio emocional e acolhimento recebidos ao logo desse processo.

Agradeço, em primeiro lugar a Deus, que me deu a vida, força nos momentos de maiores dificuldades e por mais esta oportunidade de aprimoramento, dentre tantas outras incontáveis bênçãos.

Agradeço aos meus pais, Jair e Elisabeth, por serem exemplos de retidão, correção e perseverança, mas também - e sobretudo - por tanto me amarem e compreenderem e serem meu pilar, ninho e fortaleza nos quais sempre terei um abrigo, colo e proteção.

Agradeço ao meu marido, Wolmer, pela sua amizade imensurável, incentivo e encorajamento, que me faz confiar na minha própria capacidade, além de todo seu amor e paciência, não somente durante o mestrado, mas ao longo de toda nossa jornada juntos até o momento: te amo!

Agradeço a todos os meus familiares e amigos por compreenderem meus humores, afastamentos e ausências temporárias.

Igualmente, a luz de determinados profissionais em meu caminho, fez-se fundamental para o nascimento e conclusão deste trabalho.

Agradeço à minha orientadora, Prof^a. Dra. Danielle Galdino de Paula, por toda primazia com que conduziu este estudo: fazendo-o crescer em clareza, profundidade e brilho, sendo sempre muito atenciosa, diligente e, principalmente, paciente e amiga comigo, sempre compreendendo-me nos momentos mais delicados e difíceis da minha jornada.

Agradeço aos membros da Banca Examinadora, Prof^a. Dra. Zilda de Santana Gonsalves e Prof^a. Dra. Karinne Cristinne da Silva por, de forma tão generosa, aceitarem meu convite e derramarem-se sobre este estudo, investindo tempo e interesse genuíno, oferecendo aconselhamentos assertivos para aprimoramento desta obra.

Agradeço a todos os demais professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar (PPGSTEH), da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), por todo acompanhamento ao longo do meu mestrado e apoio para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a todos os meus colegas de trabalho, fontes de estímulo e inspiração para mim e, em especial, à presidente da Comissão de Terapia Infusional, enfermeira Raquel de Souza Dantas e à minha chefe, a farmacêutica Daniele Ferreira Porto, por terem confiado a mim tão singular tarefa.

*“Porque o Senhor dá a sabedoria;
da sua boca é que vem o conhecimento e o entendimento.”
(Provérbios 2:6)*

RESUMO

Objetivo: Validar um guia farmacoterapêutico desenvolvido para uso *off-label* pela via subcutânea visando otimizar a hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia em pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia. **Tipologia/Estratificação da produção técnica:** O estudo apresenta quatro produções técnicas: os dois primeiros produtos apresentam estratificação T2 = 75 e trata-se de dois artigos científicos: uma revisão sistemática para elaboração do guia; e o outro, referente à validação de seu conteúdo, ambos registrados na plataforma Open Science Framework Registries (OSFREGISTRIES) (doi: 10.17605/OSF.IO/N67BT). O terceiro produto trata-se de um manual/protocolo com estratificação T1 = 100. O produto intitulado “Guia farmacoterapêutico para uso *off-label* pela via subcutânea em pacientes de traumatologia e ortopedia” será registrado na Fundação Biblioteca Nacional. O quarto e último produto, apresenta estratificação T2 = 75 e trata-se de um artigo científico acerca das características epidemiológicas das internações hospitalares geradas por reações adversas a medicamentos e intoxicações medicamentosas no estado do Rio de Janeiro entre 2014 e 2019 (doi: <https://doi.org/10.53660/CLM-1656-23J47>). **Método:** Estudo metodológico desenvolvido em duas fases: primeiramente, uma revisão sistemática e elaboração do guia. Em seguida procedeu-se um estudo descritivo exploratório, quantitativo com utilização do índice validação de conteúdo (IVC) em duas etapas: primeiro por juízes especialistas (em duas rodadas) e, posteriormente por profissionais de saúde de um centro de terapia intensiva de um instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia. **Resultados:** O guia final foi considerado confiável e adequado ao que se propõe, tendo sido validado com IVC = 0,97 (n = 10) com 90% de concordância entre os juízes especialistas e legitimado pelos profissionais de saúde (n = 60), com IVC final 0,98 e 90% de concordância. Ele contempla os nomes e apresentações comerciais dos medicamentos, classes terapêuticas, doses, formas de diluição e infusão, recomendações para sítios exclusivos, outras observações e quadro de incompatibilidades medicamentosas, à parte; bem como outras informações com vistas a garantir o seguro uso *off-label* de medicamentos pela via subcutânea. **Conclusão, aplicabilidade e impacto:** Trata-se de uma produção técnica econômica, sustentável e de alta complexidade: demanda sinergia e associação de diferentes áreas do conhecimento e a interação de múltiplos atores (médicos, farmacêuticos e enfermeiros). Apresenta também alta aplicabilidade e impacto pois foi validado e adaptado à realidade clínica e necessidades dos pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia, aumentando sua aceitação e confiança, e incentivando sua utilização na prática. O guia contribui para a segurança do paciente e dos profissionais ao reduzir a ocorrência de potenciais de erros de medicação e ajudar a controlar variabilidades injustificadas nos diferentes processos (seja na prescrição, dispensação e/ou administração dos medicamentos) relacionados ao uso *off-label* de medicamentos. Por fim, o guia proporcionará conforto e atendimento humanizado aos pacientes, contribuindo para a excelência da qualidade dos serviços prestados para pacientes em cuidados paliativos de traumatologia e ortopedia.

Palavras-chave: Infusão subcutânea. Uso *off-label*. Guias. Erros de medicação. Segurança do paciente.

ABSTRACT

Objective: To validate a pharmacotherapeutic guide developed for off-label use via the subcutaneous route to optimize hydration and control of pain, nausea, vomiting and dyspnea in palliative trauma and orthopedic patients. **Typology/Stratification of the technical production:** The study presents four productions: the first two products have T2 stratification = 75 and are two scientific articles: a systematic review to build the guide; and the other, referring to the validation of its content, both registered in the Open Science Framework Registries (OSFREGISTRIES) platform (doi: 10.17605/OSF.IO/N67BT). The third product is a manual/protocol with T1 stratification = 100. The product entitled “Pharmacotherapeutic guide for off-label use via the SC route in traumatology and orthopedics patients” will be registered with the National Library Foundation. The fourth and final product has a T2 stratification = 75 and is a scientific article about the epidemiological characteristics of hospitals admissions generated by adverse drug reactions and drug poisoning in the state of Rio de Janeiro between 2014 and 2019 (doi: <https://doi.org/10.53660/CLM-1656-23J47>). **Method:** Methodologic study developed in two phases: first, a systematic review and building of the guide. Next, an exploratory, quantitative descriptive study was carried out using content validation index (CVI) in two stages: first by expert judges (in two rounds) and, later by health professionals from an intensive care center at a national reference institute in traumatology and orthopedics. **Results:** The final guide was considered reliable and adequate for what it proposes, having been validated CVI = 0.97 (n = 10) with 90% agreement among expert judges and legitimized by the health professionals (n = 60) with a final CVI 0.98 and 90% agreement. It includes the names and commercial presentations of the medicines, therapeutic classes, doses, dilution and infusion methods, recommendations for exclusive site, other observations, and a table of drug incompatibilities, separately, as well as other information with a view to ensuring the safe off-label use of medications via the subcutaneous route. **Conclusion, applicability, and impact:** It is an economical, sustainable, and highly complex technical production: it demands synergy and association of different areas of knowledge besides the interaction of multiple actors (physicians, pharmacists, and nurses). It also has high applicability and impact as it has been validated and adapted to the clinical reality and needs of palliative trauma and orthopedic patients, increasing its acceptance and confidence, and encouraging its use in practice. The guide contributes to patient and professional safety by reducing the potential for medication errors and helping to control unjustified variability in the different processes (whether prescribing, dispensing and/or administering medications) related to the off-label use of medications. Finally, the guide will provide comfort and humanized care to patients, contributing to the excellence of the quality of services provided to patients in palliative care in traumatology and orthopedics.

Keywords: Subcutaneous infusion. Off-label use. Guides. Medication errors. Patient safety.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 01

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos elaborado com base no PRISMA 2020.

Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2023.....37

Artigo 03

Figura 1 - Distribuição de frequência das internações por ano de competência.....87

Figura 2 - Histograma de distribuição das idades e distribuição de frequência de internações por grupos etários.....89

Figura 3- Distribuição de frequência das internações por períodos de dias de permanência.....90

Figura 4 - Correlação entre idade e dias de permanência e correlação entre dias de permanência e valor total.....90

LISTA DE QUADROS

Artigo 01

- Quadro 1** - Quantitativo de referências obtidas por base de dados e cruzamento das palavras-chave.....34
- Quadro 2** - Estudos selecionados e categorizados segundo metodologia, abordagem sintomática, detalhamento das diluições, tipos de infusões e/ou incompatibilidades, observância de RAM no sítio de infusão, pertinência/coerência com o tema do estudo e nível de evidência.....39
- Quadro 3** - Guias selecionados e categorizados segundo metodologia, abordagem sintomática, detalhamento das diluições, tipos de infusões e/ou incompatibilidades, observância de RAM no sítio de infusão, pertinência/coerência com o tema do estudo e nível de evidência.....43

Artigo 02

- Quadro 1** - Versão 1 do Guia de medicamentos e soluções para uso *off-label* por via SC do IRNTO, MS, RJ, Brasil, 2023.....29
- Quadro 2** - Guia de incompatibilidades medicamentosas por via SC do IRNTO, MS, RJ, Brasil, 2023.....30
- Quadro 3** - Versão 2 do Guia de medicamentos e soluções para uso *off-label* por via SC, com alterações destacadas em vermelho, segundo avaliações dos JE's após 1ª rodada, IRNTO, MS, RJ, Brasil, 2023.....35
- Quadro 4** - Versão 2 do Guia de incompatibilidades medicamentosas para terapia subcutânea, com o nome dos fármacos (das colunas) escritos verticalmente para otimizar o tamanho da fonte e, conseqüentemente, a leitura, IRNTO, MS, RJ, Brasil, 2023.....36

LISTA DE TABELAS

Artigo 02

Tabela 1 - Análise do perfil dos JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 1ª rodada.....	31
Tabela 2 - Análise da validação de conteúdo por JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 1ª rodada.....	32
Tabela 3 - Análise do perfil dos JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 2ª rodada	37
Tabela 4 - Análise da validação de conteúdo por JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 2ª rodada.....	38
Tabela 5 - Análise do perfil dos profissionais de saúde do CTI do IRNTO, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia).....	40
Tabela 6 - Análise da validação de conteúdo pelo público-alvo, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia).....	42

Artigo 03

Tabela 1 - Distribuição de frequências.....	87
Tabela 2 - Dias de permanência e valores totais.....	89
Tabela 3 - Associação entre características das internações hospitalares geradas por RAM e intoxicações e sexo.....	91
Tabela 4 - Associação entre características das internações hospitalares com o diagnóstico principal.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CP	Cuidados Paliativos
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DCB	Denominação Comum Brasileira
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EC(s)	Ensaio(s) Clínico(s)
EM(s)	Erro(s) de medicação
EV	Endovenosa
GRISC	Gerência de Risco
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HPD	Hipodermóclise
HSL	Hospital Sírio-Libanês
IM	Intramuscular
INTOX MED	Intoxicação(ões) medicamentosa(s)
IRNCA	Instituto/instituição referência nacional em cancerologia
IRNTO	Instituto/instituição referência nacional em traumatologia e ortopedia
IVC	Índice de Validade de Conteúdo
JE(s)	Juíz(es) especialista(s)
NATS	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
MS	Ministério da Saúde
MARSA	<i>S. aureus</i> resistente à meticilina
RS	Revisão sistemática
RAMs	Reação(ões) adversa(s) a medicamento(s)
SUS	Sistema Único de Saúde
SC	Subcutânea
PTT	Produto Técnico e Tecnológico

SBGG	Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VO	Via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	PROBLEMATIZAÇÃO.....	15
1.2	OBJETIVOS.....	18
1.2.1	Objetivo Geral.....	18
1.2.2	Objetivos Específicos.....	18
1.3	JUSTIFICATIVA.....	19
1.4	INTERVENÇÃO.....	20
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
2.1	DELINEAMENTO E ETAPAS DA PESQUISA.....	22
2.2	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	22
2.2.1	Estratégia de Busca.....	22
2.2.2	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	23
2.2.3	Coleta dos Dados.....	24
2.2.4	Análise dos Dados.....	24
2.2.5	Construção do Guia.....	25
2.3	VALIDAÇÃO DE CONTEÚDO.....	25
2.3.1	Construção do Instrumento de Coleta de Dados.....	26
2.3.1.1	Seleção do Comitê de JEs.....	26
2.3.1.2	Seleção dos Profissionais de Saúde do Cenário da Pesquisa.....	27
2.3.2	Coleta dos Dados.....	27
2.3.3	Análise dos Dados.....	27
2.3.4	Cenário.....	28
2.3.5	População de Pesquisa.....	28
2.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	28
2.5	PRODUTOS DE PESQUISA.....	29
3	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	30
3.1	PRODUTO 1- ARTIGO- MEDICAMENTOS DE USO <i>OFF-LABEL</i> PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	30
3.2	PRODUTO 2- ARTIGO- VALIDAÇÃO DE UM GUIA DE MEDICAMENTOS PARA USO <i>OFF-LABEL</i> POR VIA SUBCUTÂNEA NUM INSTITUTO REFERÊNCIA NACIONAL EM TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA.....	22

3.3	PRODUTO 3- PRODUÇÃO TÉCNICA: GUIA FARMACOTERAPÊUTICO PARA USO OFF-LABEL PELA VIA SUBCUTÂNEA EM PACIENTES DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA	51
3.4	PRODUTO 4-ARTIGO: ANÁLISE DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES DECORRENTES DE INTOXICAÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NO RIO DE JANEIRO (2014 A 2019)	83
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
5	PERSPECTIVAS FUTURAS	99
	REFERÊNCIAS	103
	APÊNDICE 1 – CARTA CONVITE EXPLICATIVA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	109
	APÊNDICE 2 – INSTRUMENTO DE VALIDAÇÃO DE CONTEÚDO.....	113
	APÊNDICE 3 – REGISTROS POR EXTENSO DAS VALIDAÇÕES	117
	ANEXO 1 – TERMO DE ANUÊNCIA.....	122

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

Existem diferentes vias de administração de medicamentos. A escolha da via, pelo médico, dependerá, dentre outros fatores, do estado clínico de saúde do paciente (Ruiz; Scioli Montoto, 2018). Pacientes com dificuldades de acesso venoso e intolerância oral às terapias demandam o desenvolvimento de meios alternativos, seguros e eficazes para administração de fármacos (Dickman *et al.*, 2017; Caccialanza *et al.*, 2018;).

Estudos vêm demonstrando que a via subcutânea (SC) pode ser de enorme valia quando privilegiada em pacientes idosos, críticos, de cuidados paliativos (CP) e/ou em falência de acesso venoso periférico para hidratação, controle sintomático de dor, náuseas, vômitos e dispneia e até mesmo nutrição (Vasconcellos; Milão, 2019; Zaloga *et al.*, 2017). Além de ser uma via de baixo custo e fácil manuseio, é praticamente indolor, o que contribui para aceitação e adesão ao tratamento (Carvalho, 2019; Coelho; Wainstein; Drummond-Lage, 2020; Vidal *et al.*, 2016).

Desta forma, é bastante utilizada em CP e geriatria, não se restringindo a essas duas clínicas apenas, como também a demais pacientes de quaisquer idades e diagnósticos em todos os âmbitos do cuidado, incluindo a assistência domiciliar (Quaglio *et al.*, 2018). Destaca-se que alguns estudos podem usar indiscriminadamente os termos via SC e hipodermóclise (HPD) como sinônimos para administração SC (Carvalho, 2019). No entanto, para Noriega e Blasco (2016), o termo HPD ou hidratação subcutânea refere-se à administração de soluções para reidratação parenteral. Por outro lado, quando a via SC é utilizada para administração de medicamentos, considera-se o termo “terapia subcutânea” (Azevedo; Barbosa; Cassiani, 2012) ou mesmo “uso da via SC” (Azevedo, 2016).

No entanto, no Brasil, a via SC ainda é pouco utilizada na prática clínica hospitalar e domiciliar (Gomes *et al.*, 2017). Pesquisas vêm demonstrando que o principal motivo para a não utilização da via é a falta de experiência dos profissionais e de diretrizes que orientem a aplicação da mesma com relação a quais medicamentos podem ser utilizados, diluições, e incompatibilidades medicamentosas (Forbat *et al.*, 2017; Pontalti *et al.*, 2012). Além disso, o quantitativo de medicamentos aprovados pela regulação sanitária por essa via é escasso (Veras *et al.*, 2014; Azevedo, 2016). Assim, a administração de medicamentos por via SC constitui, em sua grande maioria, uma prática *off-label*, adotada mundialmente nos serviços de CP, nos quais existem relatos, dentre outros medicamentos, de experiências bem-sucedidas de utilização

de dexametasona para tratar a dor no câncer avançado (INCA, 2021; Ministério da Saúde, 2011).

O uso *off-label* de medicamentos pela via SC é frequente: pesquisas apontam um elevado e crescente uso em CP e centros de terapia intensiva (CTI), onde pode atingir uma prevalência de uso de 73% (Moreira *et al.*, 2023). Tal prática deve-se, entre outros fatores, à carência e dificuldade de realização de ensaios clínicos abrangentes nestas populações, os quais, esbarrariam em óbvias questões éticas e legais (Koszma *et al.*, 2021; Lat *et al.*, 2011; Mulac *et al.*, 2021; Vieira *et al.*, 2021). No entanto, as agências reguladoras, no Brasil e no mundo, não regulam a prática médica ou como os medicamentos são prescritos após a aprovação para comercialização, bem como também não fornecem quaisquer orientações/recomendações relacionadas ao uso *off-label*. (Chaves *et al.*, 2023; Smithburger *et al.*, 2015).

Tal imbróglio ameaça, então, a segurança dos profissionais de saúde que a utilizam devido evidências científicas limitadas e à falta de informações completas, além da ausência de familiaridade dos profissionais de saúde seja com a dosagem correta, posologia e/ou via adequada e precauções específicas (Farzi *et al.*, 2017; Mulac *et al.*, 2021; Sona Mackova; Karel Urbanek, 2015). Consequentemente, é de se esperar que tais fatores associados (falta de experiência + ausência de diretrizes técnicas institucionalizadas + escassez de opções SC licenciadas + uso *off-label* + populações especiais + evidências limitadas) criem entraves para a prescrição, dispensação e administração dos medicamentos e correta utilização *off-label* de medicamentos pela via SC, por suscitar também questões relativas à segurança do paciente (como os evitáveis erros de medicação (EMs) e as potenciais reações adversas a medicamentos (RAMs)) e à eficácia terapêutica.

Ademais, o fabricante deixa de ter qualquer responsabilidade por qualquer dano que possa ocorrer ao paciente em razão da utilização *off-label*. (Novaes; Nunes; Bezerra; 2020). Todavia, cabe ratificar que o uso *off-label* de medicamentos não é ilegal, nem necessariamente incorreto, e pode, inclusive, ser previsto e recomendado por protocolos institucionais e diretrizes internacionais (Chaves *et al.*, 2023).

Os EMs estão entre as principais causas de injúrias e danos evitáveis nos cuidados de saúde no mundo, ao impor uma carga pesada e evitável aos sistemas de saúde e responder por 30% a 50% de todos os erros de saúde (Dionisi *et al.*, 2022), com custos estimados em 42 bilhões de dólares anualmente (Beaudart *et al.*, 2023). Contudo, é difícil estimar a sua prevalência devido às diferentes definições e sistemas de classificação utilizados (Portela *et al.*, 2018).

De todo modo, pesquisas reportam que a ocorrência de tais erros é maior em unidades de terapia intensiva se comparados a outras enfermarias hospitalares: os pacientes nessas unidades estão criticamente doentes e recebem mais medicamentos, quando comparados com outras enfermarias. Logo, EMs em unidades de terapia intensiva podem ter sérias consequências por causa da complexidade do setor e (também) por causa das condições críticas do paciente neste ambiente (Beudart *et al.*, 2023; Smithburger *et al.*, 2015): tais pacientes estão, em sua maioria, em más condições ou inconscientes e incapazes de monitorar e/ou relatar RAMs; portanto, a prevalência e as consequências dos EMs aumentam neste cenário (Dionisi *et al.*, 2022; Farzi *et al.*, 2017), tornando os pacientes já criticamente doentes ainda mais vulneráveis a injúrias provenientes de EMs por práticas *off-label*.

No presente estudo, consideraremos *off-label* as boas práticas de prescrição e manipulação de injetáveis (EV e/ou IM) administrados por via SC. Os medicamentos aqui selecionados serão aqueles identificados como seguros e eficazes nas literaturas nacionais e internacionais, por meio da elaboração de uma prévia revisão sistemática e posterior validação por profissionais (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) *experts* em cuidados paliativos, terapia intensiva e terapia infusional no âmbito da traumatologia e ortopedia.

No específico contexto da traumatologia e ortopedia, muitas condições patológicas são dolorosas, debilitantes e apresentam fraco potencial de cura. O paciente de trauma-ortopedia é fortemente propenso a sofrer de sintomas físicos e psicológicos que diminuem significativamente sua qualidade de vida (Sagini; Aboulafia, 2005). É exatamente nestas circunstâncias que os cuidados paliativos (CP) devem ser lembrados e praticados: cuidados integrais necessários, promovidos por uma equipe multidisciplinar que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, frente a doenças que ameacem a vida por meio da prevenção e alívio do sofrimento, como uma precoce identificação, uma avaliação impecável e tratamento de dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais (INCA,2022). Neste estudo, consideraremos em tais condições não apenas pacientes oncológicos, mas também aqueles com lesões neurológicas de diferentes origens traumáticas, os quais, por vezes, acabam por necessitar de ventilação mecânica, em CTIs.

Em um instituto de referência nacional em cirurgias ortopédicas de alta-complexidade, a HPD e terapia SC estão especialmente indicadas para controle farmacológico de sintomas (dor, náuseas, vômitos e dispneia) e hidratação em pacientes com doenças crônicas avançadas em progressão, bem como para pacientes em falência de acesso venoso periférico e em regime de medicamentos que tenham indicação de administração por via SC, com previsão de término

até 5 dias (exceto antimicrobianos), conforme preconiza uma rotina estabelecida para inserção e manuseio desta prática.

Tais pacientes, de CP, ficam acomodados no CTI, o qual observou que desde a implementação da rotina (outubro de 2019), ela havia sido pouco reportada. Assim, o problema de pesquisa surgiu a partir da observação que, à semelhança do que os estudos supracitados sugerem, a terapia SC, neste IRNTO, é subutilizada devido à ausência de um guia que oriente os profissionais acerca de quais medicamentos bem como de que forma (diluições, formas de infusão e incompatibilidades medicamentosas) podem ser seguramente prescritos pelos médicos, dispensados pela farmácia e administrados pela enfermagem.

Desta forma, conforme o Plano de Segurança do Paciente, que assegura o adequado cumprimento dos Protocolos Básicos de Segurança do Paciente (MS, 2023), em especial daqueles referentes à Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos (ANVISA, 2023), tal ação visa salvaguardar não apenas o melhor risco-benefício e garantir a segurança do paciente, mas também garantir a segurança de todos os profissionais envolvidos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver um guia farmacoterapêutico para uso *off-label* por via SC em pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Identificar os medicamentos para hidratação e/ou controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia, passíveis de administração *off-label* por via SC.
2. Elaborar o guia farmacoterapêutico para uso *off-label* por via SC, informando os nomes dos medicamentos bem como os respectivos diluentes, diluições, volumes e tempos de infusão e incompatibilidades com outros fármacos, e outras informações que se julgar necessárias.
3. Validar o guia farmacoterapêutico para uso *off-label* por via SC, quanto à objetividade, conteúdo e linguagem (facilidade de leitura e compreensão de conteúdo).

1.3 JUSTIFICATIVA

Em meados de abril de 2021, foi solicitado à Área de Farmácia Clínica do referido instituto, indicar um profissional farmacêutico para representá-la junto a Comissão de Terapia Infusional. Esta comissão tem por finalidade elaborar, aprovar e/ou padronizar condutas normativas e técnico científicas relacionadas a infusões, entre elas aquelas relacionadas à terapia subcutânea e HPD. Ao farmacêutico da comissão coube a tarefa de elaborar um guia seguro e eficaz de medicamentos e soluções passíveis de administração *off-label* por via SC.

Tendo em vista o advento dos CP em ortopedia (dentro de um CTI) na instituição, a elaboração de um guia validado de medicamentos para uso *off-label* por via SC no referenciado hospital, será um diferencial porque auxiliará no cumprimento das Metas Internacionais de Segurança do Paciente além de proporcionar conforto e um atendimento mais humanizado aos usuários.

Outrossim, tal guia promoverá capacitação e melhores práticas trazendo uma diretriz a todos os profissionais envolvidos no cuidado do paciente: o médico na elaboração de uma prescrição medicamentosa mais segura por essa via; o enfermeiro na administração segura bem como na capacitação da equipe de enfermagem e na educação do paciente e de seus familiares/cuidadores nesse processo; e ao farmacêutico, pelo acesso rápido às informações relativas aos medicamentos, na orientação da equipe sobre o uso correto, os efeitos adversos e as possíveis interações e compatibilidades medicamentosas, com o propósito de que agravos com a prescrição, dispensação e/ou infusão dos medicamentos por esta via possam ser evitados ou significativamente minimizados (Pontalti *et al.*, 2012). Constituindo-se uma reconhecida estratégia de padronização de cuidados e ferramenta eficaz no auxílio do controle das variabilidades injustificadas nos diferentes processos do medicamento até o paciente, o guia contribuirá com a excelência da qualidade dos serviços prestados na instituição (Cabañero-Martínez *et al.*, 2019).

Ademais, haja vista a notória lacuna na formação profissional universitária e técnica dos profissionais envolvidos - sejam eles enfermeiros, farmacêuticos ou médicos (ou mesmo os técnicos de enfermagem) - no tocante ao uso desta via, este trabalho contribuirá com a difusão do conhecimento, além de estimular discussões futuras sobre o assunto e o desenvolvimento de novas pesquisas na área - que poderão, futuramente, vir a diminuir esse “*gap*” entre a academia científica e a prática assistencial (Quaglio *et al.*, 2018).

Em suma, todas as informações supracitadas corroboram por colaborar também com o cumprimento do terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente, lançado em 2017 pela

Organização Mundial de Saúde (OMS), cujo tema é “Medicação sem danos” e cuja meta é reduzir em 50% os danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos ao longo dos 5 (cinco) anos desde o lançamento da campanha. Esse desafio ressalta estratégias para o desenvolvimento de sistemas de saúde mais seguros e eficientes em cada etapa do processo de medicação: desde a prescrição, passando pela dispensação, até a administração, monitoramento e utilização (Anacleto, 2018). Para tal, 5 (cinco) objetivos específicos, focados em ações para reduzir as deficiências nos sistemas de cuidados em saúde, evitando práticas inseguras no uso de medicamentos foram estabelecidos e, dentre eles, destaca-se aqui o terceiro objetivo do desafio global sobre segurança de medicamentos: desenvolver guias, documentos, tecnologias e ferramentas para dar suporte à criação de sistemas de utilização de medicamentos mais seguros, que resultem na diminuição da ocorrência de erros de medicação (Who, 2017).

1.4 INTERVENÇÃO

O presente estudo apresenta como proposta de intervenção a elaboração de um guia validado de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* pela via SC destinado a pacientes de CP do CTI de um IRNTO. De acordo com a “Considerações sobre Classificação de Produção Técnica e Tecnológica (PTT)” da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES 2020), tal intervenção está inserida no eixo do produto do tipo “Manual ou protocolos”, com subtipologia “Protocolo tecnológico experimental / aplicação ou adequação tecnológica” e classificado como extrato T1 (100 pontos).

Trata-se de um guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para a segura utilização de medicamentos *off-label* para terapia SC e HPD. O guia deverá ser inserido na rotina de boas práticas de administração de medicamentos e apresentado à Unidade de Ensino e Pesquisa da instituição para ampla divulgação à equipe e capacitação dos profissionais e ficará disponível na intranet da instituição (podendo ser impresso em formato A3 nas enfermarias, conforme preferência) e no sistema informatizado, para consulta a qualquer tempo.

Como uma estratégia de padronização de cuidados, ele deve fornecer informações substanciais tais como nome dos medicamentos possíveis (segundo a Denominação Comum Brasileira – DCB (ANVISA 2023)), classes terapêuticas (segundo a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* – ATC, (Who 2023)), doses, diluições, tipos de infusões recomendadas, orientações para sítio exclusivo bem como pontuais observações que se fizerem necessárias a depender do medicamento em questão, além de estabelecer informações também acerca das incompatibilidades medicamentosas por meio de um quadro informativo a parte.

Assim, este guia oferece informações detalhadas de todas as medidas necessárias para a realização de uma tarefa (seja prescrição, dispensação e/ou administração de medicamentos) relacionadas ao uso *off-label* de medicamentos pela via SC, traduzindo assim o planejamento de um trabalho a ser realizado.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO E ETAPAS DA PESQUISA

Estudo metodológico com utilização de duas abordagens metodológicas: primeiramente, uma revisão sistemática e, em seguida, um estudo descritivo exploratório, quantitativo com utilização de validação de conteúdo.

2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA

A primeira fase da metodologia foi uma pesquisa bibliográfica acerca do uso de medicamentos para administração SC, o que permite a incorporação de evidências na prática clínica para adequada aplicabilidade, eficiência e eficácia, bem como o aprofundamento do conhecimento e das experiências relacionados a este tema por meio de uma revisão sistemática da literatura (Souza; Silva; Carvalho, 2010). Para tal, uma pergunta norteadora foi definida em reunião com membros da Comissão de Terapia Infusional de modo a ficar estabelecido o rol de medicamentos e sintomas que se deseja controlar com a terapia SC. Assim, utilizando-se a estratégia PICO (acrônimo para: População, Intervenção e Contexto), a seguinte questão foi elaborada: “Quais são as evidências disponíveis sobre medicamentos e soluções usados para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia?”

2.2.1 Estratégia de Busca

Foi utilizado o portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES Cafe) para acesso às bases de dados e bibliotecas virtuais. A revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Pubmed, LiLACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) com o intuito de encontrar todos os artigos que avaliassem os medicamentos utilizados para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia que eram passíveis de administração por via SC. A partir de uma busca no DeCS/MeSh (Descritores em Saúde da Biblioteca Virtual em Saúde do Brasil/*Medical Subject Headings da National Library of Medicine* dos Estados Unidos) foram considerados os seguintes descritores combinados, tanto em inglês como em português: hipodermólise (*hypodermoclysis*), infusão subcutânea (*subcutaneous infusions*), soluções de reidratação (*rehydration solutions*), fluidoterapia (*fluid therapy*), manejo da dor (*pain*

management), dor do câncer (*cancer pain*), antieméticos (*antiemetics*), dispneia (*dyspnea*), cuidados paliativos (*palliative care*) e orientações (*guidelines*) com cruzamentos acompanhados da expressão booleana “and”. Além disso, a lista de referência de cada artigo selecionado foi criteriosamente revisada a fim de identificar quaisquer outros artigos que pudessem não ter sido identificados na busca de dados descrita para realização da revisão sistemática.

Este estudo foi registrado na plataforma *Open Science Framework Registries* (OSFREGISTRIES) (DOI: 10.17605/OSF.IO/N67BT).

2.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os artigos foram incluídos se os seguintes critérios fossem cumpridos:

1. artigos publicados e disponíveis gratuita e integralmente em português, espanhol e/ou inglês;
2. artigos publicados cujos grupos populacionais tinham perfis semelhantes ao grupo a que se destina (humanos maiores de 18 anos em necessidade de hidratação e controle sintomático de dor, náuseas, vômitos, e dispneia com doenças crônicas avançadas em progressão e/ou em falência de acesso venoso periférico e em regime de medicamentos com indicação de administração por via SC com previsão de término em até 5 dias);
3. artigos publicados cujos medicamentos utilizados para administração por via SC fossem padronizados no Brasil;
4. artigos publicados ou diretrizes ou manuais ou *guidelines* (nacionais ou internacionais) gratuitamente disponíveis na internet que apontassem também doses usuais, diluições, volumes administrados e incompatibilidades medicamentosas entre os medicamentos.

A princípio o recorte temporal enquadraria os últimos dez anos, podendo ser reduzido até os últimos cinco anos se o número de artigos encontrados que abordasse a temática em questão fosse muito expressivo. Os artigos eram excluídos se os seguintes critérios fossem atendidos:

1. os medicamentos estudados pertencessem a grupos, que apesar de passíveis de administração SC, não eram o foco de pesquisa deste estudo (administração *in bolus*),

tais como: insulinas, vacinas, antitrombóticos (heparinas), antibióticos e quaisquer outros medicamentos que não atendessem à hidratação e/ou controle sintomático de dor, náuseas, vômitos e dispneia em pacientes com indicação para hipodermóclise e terapia SC;

2. artigos selecionados que, após leitura na íntegra, não respondessem à pergunta norteadora;
3. artigos repetidos nas diferentes bases de dados.

Havia ainda, a possibilidade de alguns artigos selecionados apresentarem medicamentos que não fossem padronizados no instituto. Tais medicamentos foram desconsiderados para efeitos deste estudo. Há de se considerar ainda que dissertações e teses que tenham sido publicadas como artigos também foram desconsideradas.

2.2.3 Coleta dos Dados

Após selecionar os artigos, diretrizes, manuais e *guidelines* para realização da revisão sistemática, foram extraídas e tabuladas as seguintes informações de cada publicação: primeiro autor e ano de publicação; população do estudo; metodologia; nível de evidência de cada estudo; bem como outras variáveis que pudessem ser consideradas interessantes para o estudo tais quais: medicamentos administrados por via SC, doses administradas por esta via, os respectivos diluentes utilizados, volumes de diluição, tempo de infusão, incompatibilidades dos fármacos entre si, além de quaisquer outras informações que, por ventura, se julgasse necessárias e/ou importantes.

2.2.4 Análise dos Dados

Foi realizada uma leitura criteriosa das publicações selecionadas pela estratégia de busca, e verificação da adequação aos critérios de inclusão. Foi utilizada a recomendação PRISMA (Page *et al.*, 2022), a fim de, apresentar de forma clara e organizada o processo de identificação e seleção das evidências desta revisão sistemática. As informações recolhidas dos artigos selecionados passaram por um processo de categorização e uma tabela foi utilizada para facilitar na exposição das referências com as seguintes informações: autores, ano, título, revista publicada, local, metodologia, níveis de evidência, entre outras.

Foi utilizado o recurso estatístico de frequência simples para determinar quantitativamente os medicamentos e soluções usados *off-label* para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia

Posteriormente, os dados coletados foram revisados e analisados qualitativamente por três revisoras independentes que avaliaram a qualidade das publicações selecionadas, o que possibilitou a construção do guia de medicamentos *off-label* seguros e eficazes para administração por via SC no referido instituto.

Para análise da qualidade e níveis das evidências selecionadas foi utilizado o instrumento Oxford Centre Evidence-Based Medicine (2009).

2.2.5 Construção do Guia

Após análise das evidências levantadas pela revisão sistemática, para a construção do guia, foi levado em consideração os medicamentos elencados nos artigos selecionados e informações altamente específicas e detalhadas provenientes das literaturas cinzentas selecionadas (INCA e SBGG), segundo esta metodologia. Além disso, outras evidências provenientes de estudos de revisões (sistemáticas e integrativas), os quais, não puderam ser incluídos nesta revisão sistemática, devido regra metodológica de elaboração de revisões sistemáticas também foram consultadas. Construído o guia, teve início a segunda fase da metodologia deste projeto: a validação de conteúdo do instrumento intitulado (título provisório) “Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea” quanto à objetividade, conteúdo e linguagem.

2.3 VALIDAÇÃO DE CONTEÚDO

Este tipo de estudo, de abordagem quantitativa de tratamento e análise de dados, focado no desenvolvimento e aplicação de ferramentas específicas (um questionário), melhora a confiabilidade e validade de instrumentos (o guia) na área da saúde (Nascimento; Jorge; Leitão, 2021; Polit; Beck, 2018) e foi realizado em 2 etapas: primeiramente, por um comitê de juízes especialistas (JEs) e, após análise das considerações feitas pelos JEs, a nova versão do “Guia de diluição de medicamentos para terapia SC” passou para a segunda etapa do processo de validação: pelos profissionais de saúde (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) do cenário de pesquisa. Detalhes da seleção dos participantes de pesquisa minuciosamente descritos adiante.

No entanto, a construção de um instrumento de coleta de dados, que garantisse indicadores confiáveis fazia-se primeiramente necessário.

2.3.1 Construção do Instrumento de Coleta de Dados

A variedade e seleção de itens, a dimensão do questionário e a escolha do método para obtenção de respostas foram definidas por meio de pesquisa bibliográfica, consulta a estudiosos da área e representantes da população-alvo (Alexandre; Coluci, 2011). Desta forma, um questionário em forma de planilha de avaliação no *Google Forms^R* foi elaborado no qual constavam ao todo 16 questões de respostas fechadas, sendo as 4 primeiras de caráter qualitativo (a fim de traçar o perfil do juiz). As outras 12 questões, de respostas fechadas escalonadas tipo *Likert* (concordo fortemente, concordo, discordo e discordo fortemente), tratavam de avaliar o “Guia de diluição de medicamentos para terapia SC” segundo os seguintes critérios: objetivo, conteúdo e linguagem (facilidade de leitura e compreensão do conteúdo). Tal questionário também continha um campo dissertativo para que os respondentes escrevessem e/ou justificassem as sugestões de melhorias e/ou críticas consideradas necessárias (Nascimento; Jorge; Leitão, 2021).

2.3.1.1 Seleção do Comitê de JEs

Os JEs foram selecionados por indicação e conveniência e foi levado em consideração a experiência e a qualidade dos membros desse comitê. Os critérios utilizados para a seleção de juízes foram: ser enfermeiro, farmacêutico e/ou médico considerados experts em suas áreas de atuação com experiências em CP, Terapia Intensiva e/ou Terapia Infusional superior a 10 anos. Os critérios de exclusão foram: experiência clínica e/ou profissional na área de interesse inferior a 3 anos e profissionais que estivessem afastados por motivo de licença médica ou aqueles remanejados de outros setores. Os profissionais experts em CP trabalhavam em um renomado instituto de referência nacional em câncer (IRNCA) e os profissionais experts em Terapia Intensiva e Terapia Infusional eram proveniente de um IRNTO. Destes, os experts em Terapia Infusional, pertenciam à Comissão de Terapia Infusional e suas colaborações foram consideradas fundamentais para a correta adequação do Guia às normas de padronizações de infusões da instituição. Da mesma forma, foram convidados 3 profissionais experts em Terapia Intensiva do IRNTO, por considerar que suas ponderações eram de valiosa importância para a correta adequação do Guia (destinado a atender pacientes do CTI da instituição) às rotinas do

setor da instituição. Contudo, apenas 2 aceitaram o convite e ratifica-se ainda que tais profissionais não participaram da etapa de validação pelos profissionais de saúde do instituto.

2.3.1.2 Seleção dos Profissionais de Saúde do Cenário da Pesquisa

Nesta etapa, buscou-se alcançar o maior número possível de profissionais de saúde (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) atuantes no CTI do IRNTO. No entanto, tal qual na 1ª etapa, também foi levado em consideração a experiência e expertise dos profissionais em suas áreas de atuação: sendo excluídos aqueles profissionais “residentes” e aqueles afastados por motivo de licença médica, férias ou aqueles remanejados de outros setores.

2.3.2 Coleta dos Dados

Os JEs e os profissionais de saúde que preencheram os critérios de seleção, foram convidados a participar do estudo através do recebimento, por correio eletrônico (e-mail), de uma carta-convite explicando os objetivos da pesquisa e a importância do processo de validação. Aqueles que responderam sim ao convite, receberam, em seguida, um link contendo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Posteriormente, conforme o contato de preferência sinalizado (*e-mail* ou *WhatsApp*) foi enviado o link do instrumento de coleta de dados (o questionário eletrônico desenvolvido especificamente para essa avaliação). Os JEs tiveram um prazo inicial de 20 dias para responderem os questionários. Os profissionais de saúde tiveram um prazo de 60 dias.

A avaliação baseou-se em procedimentos quantitativos, de forma individual e independente, levando em consideração os critérios de avaliação anteriormente mencionados. Para tal, eles assinalaram suas avaliações de acordo com as opções disponíveis no questionário estruturado em escala tipo *Likert*, podendo escrever ou justificar melhorias e/ou críticas em espaço especificamente destinado para tal, caso julgassem necessárias.

2.3.3 Análise dos Dados

Respondidos os questionários de validação de conteúdo, por meio de formulário eletrônico, foi aplicado o Índice de Validade de Conteúdo (IVC), que indica o grau de validação do instrumento em relação ao conteúdo (aspectos do instrumento e seus itens). Para avaliar o grau de concordância entre os especialistas durante o processo de avaliação da validade de

conteúdo do guia, foi calculada a porcentagem de concordância entre eles. Para verificar a validade de novos instrumentos de uma forma geral, os valores recomendados deviam ser, no mínimo, 0,80 e preferencialmente 0,90 ou mais (Coluci; Alexandre; Milani, 2015), conforme fórmulas abaixo. Ao fim desta etapa, proceder-se-ia a adequação do instrumento, se necessário.

$$IVC = \frac{\text{número de respostas "concordo fortemente" ou "concordo"}}{\text{número total de respostas}}$$

$$\% \text{ concordância} = \frac{\text{número de participantes que concordaram}}{\text{número total de participantes}} \times 100$$

2.3.4 Cenário

O estudo foi desenvolvido no CTI adulto de um IRNTO, onde ficam internados os pacientes de CP.

2.3.5 População de Pesquisa

A população que fez parte desta pesquisa foram os JEs convidados e os profissionais de saúde (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) do CTI adulto do IRNTO.

2.4 ASPECTOS ÉTICOS

De acordo com a Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), só foi iniciada após devida aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição proponente e da instituição coparticipante (CAAE da instituição proponente: 60836122.7.0000.5285 e CAAE da instituição coparticipante: 60836122.7.3001.5273, respectivamente).

A coleta de dados foi realizada por meio virtual. Para isso, uma carta convite foi encaminhada, via e-mail, através de e-mail da pesquisadora responsável, direcionado às chefias médica, de enfermagem e da farmácia do cenário de pesquisa (APÊNDICE 1 - link: <https://forms.gle/4jaxewedcdWZfrju9>). Neste e-mail foi incluído uma breve apresentação do

estudo, a carta convite para participar da pesquisa contendo objetivos gerais e específicos do estudo e a solicitação de divulgação da pesquisa junto os profissionais do setor.

Após as orientações primárias, os profissionais que aceitaram participar do estudo receberam, por correio eletrônico ou WhatsApp (conforme preferência respondida na carta convite), um link contendo o TCLE (APÊNDICE 1 - link: <https://forms.gle/cHTiqPwj9d6DijtY8>), conforme a Resolução 466/12 do CNS e 510/16 e, mediante assinatura deste, eram enviados, por e-mail ou WhatsApp, o “Guia de diluição de medicamentos para terapia SC” bem como o instrumento de coleta de dados (APÊNDICE 2 - link: <https://forms.gle/fPDAD6ikay2BfvZi7>) e a cópia do TCLE.

2.5 PRODUTOS DE PESQUISA

Os produtos elaborados a partir da análise dos dados obtidos são quatro, destes, três serão sistematizados em forma de artigo e uma produção técnica.

- Produto 01: Artigo intitulado – Medicamentos de uso *off-label* para terapia subcutânea: uma revisão sistemática – doi: 10.17605/OSF.IO/N67BT
- Produto 02: Artigo intitulado – Validação de um guia de medicamentos para uso *off-label* por via subcutânea num instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia
- Produto 03: Produção técnica – Guia farmacoterapêutico para uso *off-label* pela via subcutânea em pacientes de traumatologia e ortopedia
- Produto 04: Artigo intitulado - Análise das internações hospitalares decorrentes de intoxicações e reações adversas a medicamentos no Rio de Janeiro (2014 a 2019) - doi: <https://doi.org/10.53660/CLM-1656-23J47>.

3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

3.1 PRODUTO 1- ARTIGO- MEDICAMENTOS DE USO *OFF-LABEL* PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Medicamentos de uso *off-label* para terapia subcutânea: uma revisão sistemática

Fernanda Maria Ramos dos Santos¹, Danielle Galdino de Paula², Alice Andrade Antunes³ e Maria Fernanda Barbosa⁴

¹Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional (PPGSTEH). Rio de Janeiro – RJ, Brasil. *E-mail*: nandarsantos@yahoo.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1648-6546>

²Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Fundamental, Rio de Janeiro – RJ, Brasil. *E-mail*: danielle.paula@unirio.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-6828>

³Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional (PPGSTEH). Rio de Janeiro – RJ, Brasil. *E-mail*: andradaalice@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-6730>

⁴Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA. Rio de Janeiro – RJ, Brasil. *E-mail*: mbarbosa@inca.gov.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-6151>

RESUMO

Objetivo: O estudo teve como objetivo identificar e analisar evidências sobre medicamentos administrados por via subcutânea para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia. **Método:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura entre 2013 e 2023, utilizando bases de dados como Pubmed, LiLACS, SCIELO e Google. **Resultados:** Foram analisados qualitativamente 22 artigos científicos e 2 guias de instituições renomadas em Cuidados Paliativos. A administração *off-label* subcutânea foi considerada segura e eficaz em 77,3% dos estudos, apesar da baixa robustez das evidências. **Conclusões:** O estudo permitiu a identificação dos medicamentos mais utilizados em cuidados paliativos que são passíveis de administração *off-label* por via subcutânea. No entanto, destaca-se a necessidade de estabelecimentos de critérios rigorosos para sua utilização devido à precaução indicada pelo nível de evidência, enfatizando a importância de estudos mais consistentes nessa área.

Descritores: Hipodermoclise; Infusão subcutânea; Fluidoterapia; Antieméticos; Dispneia; Cuidados paliativos.

ABSTRACT

Objective: The study aimed to identify and analyze evidence on subcutaneously administered drugs for hydration and control of pain, nausea, vomiting and dyspnea. **Method:** A systematic literature review was carried out between 2013 and 2023, using databases such as Pubmed, LiLACS, SCIELO and Google. **Results:** 22 scientific articles and 2 guides from renowned palliative care institutions were qualitatively analyzed. Off-label subcutaneous administration was considered safe and effective in 77.3% of the studies, despite the low robustness of the evidence. **Conclusions:** The study enabled the identification of the most commonly used drugs in palliative care that can be off label administered via subcutaneous route. However, the need

to establish strict criteria for its use stands out due to the precaution indicated by the level of evidence, emphasizing the importance of more consistent studies in this area.

Keywords: Hypodermoclysis; Subcutaneous infusion; Fluid therapy; Antiemetics; Dyspnea; Palliative care.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue identificar y analizar la evidencia sobre fármacos de administración subcutánea para la hidratación y el control del dolor, las náuseas, los vómitos y la disnea. **Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura entre 2013 y 2023, utilizando bases de datos como Pubmed, LiLACS, SCIELO y Google. **Resultados:** Se analizaron cualitativamente 22 artículos científicos y 2 guías de reconocidas instituciones de cuidados paliativos. La administración subcutánea off-label fue considerada segura y eficaz en el 77,3% de los estudios, a pesar de la baja robustez de la evidencia. **Conclusiones:** El estudio permitió identificar los fármacos más utilizados en cuidados paliativos que pueden administrarse fuera de etiqueta por vía subcutánea. Sin embargo, destaca la necesidad de establecer criterios estrictos para su uso debido a la precaución que indica el nivel de evidencia, enfatizando la importancia de estudios más consistentes en esta área.

Palabras clave: Hipodermoclysis; Infusión subcutánea; Fluidoterapia; Antieméticos; Disnea; Cuidados paliativos.

INTRODUÇÃO

Pacientes com dificuldades de acesso venoso e intolerância oral às terapias demandam alternativas seguras e eficazes para a administração de medicamentos^(1,2). Estudos indicam que a via subcutânea (SC) é uma opção útil, especialmente em pacientes idosos, críticos, de cuidados paliativos (CP) e/ou com falência de acesso venoso periférico, abrangendo hidratação, controle sintomático de dor, náuseas, vômitos, dispneia e nutrição^(3,4). Além de ser uma opção de baixo custo e fácil manuseio, a administração subcutânea é praticamente indolor, promovendo aceitação e adesão ao tratamento⁽⁵⁻⁷⁾. Essa prática é amplamente empregada em CP e geriatria, estendendo-se a pacientes de todas as idades e diagnósticos em diversos contextos de cuidado, inclusive na assistência domiciliar⁽⁸⁾.

Todavía, no Brasil, a via SC ainda é pouco utilizada na prática clínica hospitalar e domiciliar⁽⁹⁾. Pesquisas apontam que o principal motivo para a subutilização da via SC é justamente a falta de experiência e a falta de diretrizes que orientem a aplicação da mesma com relação a quais medicamentos (e de que forma) podem ser utilizados^(10,11). Ademais, a oferta de medicamentos aprovados pela regulação sanitária por essa via é escassa^(12,13), o que faz com que a administração de medicamentos pela via SC seja, em sua grande maioria, uma prática *off-label*. Contudo, existem experiências bem-sucedidas nessa área tal qual a utilização de dexametasona para tratar a dor no câncer avançado⁽¹⁴⁾.

Quando um medicamento aprovado pelas autoridades regulatórias é utilizado fora dos padrões previstos em bula, naturalmente surgem preocupações com relação à segurança do paciente e eficácia terapêutica e o fabricante não tem mais responsabilidade por danos que possam ocorrer ao paciente em razão da utilização⁽¹⁵⁾. Dentre os aspectos de segurança e eficácia relacionados ao uso *off-label* de medicamentos destacam-se as reações adversas a medicamentos (RAMs) (segurança), os resultados terapêuticos obtidos na prática (eficácia ou ineficácia), além do número e o grau das evidências científicas que embasem a mesma (segurança e eficácia)⁽¹⁶⁾.

Contudo, ressalta-se também que o uso *off-label* de medicamentos é frequente e justifica-se também pela carência e dificuldade de realização de ensaios clínicos em determinadas populações (CP, geriatria, neonatos, terapia intensiva etc.), pois tais ensaios esbarrariam em óbvias questões éticas e legais⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Pesquisas vêm apontando um elevado e crescente uso de medicamentos *off-label* não apenas em CP, mas também na oncologia, pediatria e terapia intensiva⁽¹⁷⁻²¹⁾. Cumpre ratificar, todavia, que tal prática não é ilegal, nem necessariamente incorreta, e pode, inclusive, ser prevista e recomendada por protocolos institucionais e diretrizes internacionais⁽¹⁶⁾.

Isto posto, o uso *off-label* de medicamentos deve basear-se em evidências que apoiem seu uso em cenários clínicos específicos carentes de dados robustos, onde o benefício teórico superaria os riscos potenciais⁽²⁰⁾, como cenários de CP. Ademais, o uso de medicamentos *off-label* também se justifica (e explica), quando estudos demonstrarem vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas já existentes⁽²¹⁾, tal qual acontece com o uso *off-label* de medicamentos pela via SC^(9, 22).

Assim, é de se esperar que tais fatores (uso *off-label* de medicamentos pela via SC associado à ausência de diretrizes norteadoras) gerem entraves para a prescrição e correta utilização da via, podendo favorecer a ocorrência de erros de medicação devido à falta de informações completas, evidências científicas limitadas (em número e/ou qualidade) e falta de familiaridade dos profissionais de saúde com a via, o que colocaria em risco não apenas a segurança do paciente como também dos profissionais de saúde envolvidos na assistência. Ademais há de se considerar também que o uso *off-label* de medicamentos tornam os já vulneráveis pacientes (seja de CP, CTI, neonatos etc.) ainda mais susceptíveis a injúrias provenientes de erros de medicação por tal prática: a gravidade / complexidade de seus quadros clínicos (muitas vezes inconscientes ou mantidos sedados) e o elevado número de medicamentos que fazem uso, torna-os especialmente vulneráveis às RAMs e/ou erros de

medicação^(17, 20). Assim, a segurança do paciente deve ser priorizada e deve estar na vanguarda das práticas seguras de medicação⁽²¹⁾.

Mediante o exposto, o estudo tem por objetivo identificar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre medicamentos e soluções usados para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia, buscando as informações mais atuais acerca de quais medicamentos (e de que forma) podem ser seguros e eficazmente administrados por via SC.

MATERIAIS E MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura acerca do uso de medicamentos *off-label* para administração SC e uma pergunta norteadora foi definida de modo a ficar estabelecido o rol de medicamentos e sintomas que se deseja controlar com o uso da via SC. Assim, utilizando-se a estratégia PICo (acrônimo para: População, Intervenção e Contexto), a seguinte questão foi elaborada: “Quais são as evidências disponíveis sobre medicamentos e soluções usados para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia?”

Estratégia de busca da Revisão Sistemática

Foi utilizado o portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES Cafe) para acesso às bases de dados e bibliotecas virtuais. A revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Pubmed, LiLACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google^R com o intuito de encontrar todos os artigos que avaliassem os medicamentos que eram passíveis de administração por via SC, para que fossem utilizados para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia.

A partir de uma busca no DeCS/MeSh (Descritores em Saúde da Biblioteca Virtual em Saúde do Brasil / *Medical Subject Headings da National Library of Medicine* dos Estados Unidos) foram considerados os seguintes descritores combinados, tanto em inglês como em português: hipodermóclise (*hypodermoclysis*), infusão subcutânea (*subcutaneous infusions*), soluções de reidratação (*rehydration solutions*), fluidoterapia (*fluid therapy*), manejo da dor (*pain management*), dor do câncer (*cancer pain*), antieméticos (*antiemetics*), dispneia (*dyspnea*), cuidados paliativos (*palliative care*) e orientações (*guidelines*) com cruzamentos acompanhados da expressão booleana “*and*”, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1- Referências obtidas por base de dados e cruzamento das palavras-chave

Base de dados	Cruzamentos por palavras-chave	Artigos	Total
P U B M E D	<i>Hypodermoclysis and rehydration solutions</i> <i>Subcutaneous infusions and rehydration solutions</i> <i>Hypodermoclysis and fluid therapy</i> <i>Subcutaneous infusions and fluid therapy</i> <i>Hypodermoclysis and pain management</i> <i>Subcutaneous infusions and pain management</i> <i>Hypodermoclysis and cancer pain</i> <i>Subcutaneous infusions and cancer pain</i> <i>Hypodermoclysis and antiemetics</i> <i>Subcutaneous infusions and antiemetics</i> <i>Hypodermoclysis and dyspnea</i> <i>Subcutaneous infusions and dyspnea</i> <i>Hypodermoclysis guidelines</i> <i>Subcutaneous infusions guidelines</i> <i>Hypodermoclysis and palliative care</i> <i>Subcutaneous infusions and palliative care</i>	3 6 76 131 0 42 5 32 1 24 0 13 7 66 19 78	503
L I L A C S	<i>Hypodermoclysis and rehydration solutions</i> <i>Subcutaneous infusions and rehydration solutions</i> <i>Hypodermoclysis and fluid therapy</i> <i>Subcutaneous infusions and fluid therapy</i> <i>Hypodermoclysis and pain management</i> <i>Subcutaneous infusions and pain management</i> <i>Hypodermoclysis and cancer pain</i> <i>Subcutaneous infusions and cancer pain</i> <i>Hypodermoclysis and antiemetics</i> <i>Subcutaneous infusions and antiemetics</i> <i>Hypodermoclysis and dyspnea</i> <i>Subcutaneous infusions and dyspnea</i> <i>Hypodermoclysis guidelines</i> <i>Subcutaneous infusions guidelines</i> <i>Hypodermoclysis and palliative care</i> <i>Subcutaneous infusions and palliative care</i>	1 0 3 1 0 0 0 0 0 3 1 1 16 91 15 5	137
S C I E L O	<i>Hypodermoclysis and rehydration solutions</i> <i>Subcutaneous infusions and rehydration solutions</i> <i>Hypodermoclysis and fluid therapy</i> <i>Subcutaneous infusions and fluid therapy</i> <i>Hypodermoclysis and pain management</i> <i>Subcutaneous infusions and pain management</i> <i>Hypodermoclysis and cancer pain</i> <i>Subcutaneous infusions and cancer pain</i> <i>Hypodermoclysis and antiemetics</i> <i>Subcutaneous infusions and antiemetics</i> <i>Hypodermoclysis and dyspnea</i> <i>Subcutaneous infusions and dyspnea</i> <i>Hypodermoclysis guidelines</i> <i>Subcutaneous infusions guidelines</i> <i>Hypodermoclysis and palliative care</i> <i>Subcutaneous infusions and palliative care</i>	0 0 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6 2	11
		Total	651

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Além disso, a lista de referência de cada artigo selecionado foi criteriosamente revisada a fim de identificar quaisquer outros artigos que pudessem não ter sido identificados na busca de dados descrita para realização da revisão sistemática. Este estudo foi registrado na plataforma *Open Science Framework Registries* (OSFREGISTRIES) (doi: 10.17605/OSF.IO/N67BT).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos publicados e disponíveis gratuita e integralmente em português, espanhol e/ou inglês; (2) artigos publicados cujos grupos populacionais tenham perfis semelhantes ao grupo a que se destina (humanos maiores de 18 anos em controle sintomatológico de dor, náuseas, vômitos e dispneia com doenças crônicas avançadas em progressão e/ou em falência de acesso venoso periférico); (3) artigos publicados cujos medicamentos utilizados para administração por via SC sejam padronizados no Brasil; (4) artigos publicados ou diretrizes ou manuais ou *guidelines* (nacionais ou internacionais) gratuitamente disponíveis na internet que apontem também doses usuais, diluições, volumes administrados e incompatibilidades medicamentosas. Foi previamente estabelecido que o recorte temporal enquadraria os últimos dez anos, podendo ser reduzido até os últimos cinco anos, se o número de artigos encontrados que abordasse a temática fosse muito expressivo.

Os critérios de exclusão foram: (1) os medicamentos estudados pertencessem a grupos, que apesar de passíveis de administração SC, não fossem o foco deste estudo (administração em *bolus*), tais como: insulinas, vacinas e antitrombóticos, além de antibióticos e quaisquer outros medicamentos que não atendessem à hidratação e/ou controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia em pacientes com indicação para terapia SC; (2) artigos selecionados que, após leitura na íntegra, não respondessem à pergunta norteadora; (3) artigos repetidos nas diferentes bases de dados. Ainda assim, seria possível que alguns artigos selecionados apresentassem medicamentos que não fossem padronizados no Brasil. Tais medicamentos seriam desconsiderados para efeitos deste estudo. Dissertações e teses que tenham sido publicadas como artigos também seriam desconsideradas.

Coleta de dados

Selecionados os artigos, diretrizes, manuais e *guidelines* para realização da revisão sistemática, foram extraídas e tabuladas as seguintes informações de cada publicação: primeiro autor, ano e país da publicação; metodologia; nível de evidência de cada estudo; bem como outras variáveis consideradas interessantes para esta pesquisa tais quais: os medicamentos e as

doses usuais administradas por via SC, os diluentes utilizados, volumes de diluição, tempo de infusão, incompatibilidades medicamentosas, entre outras.

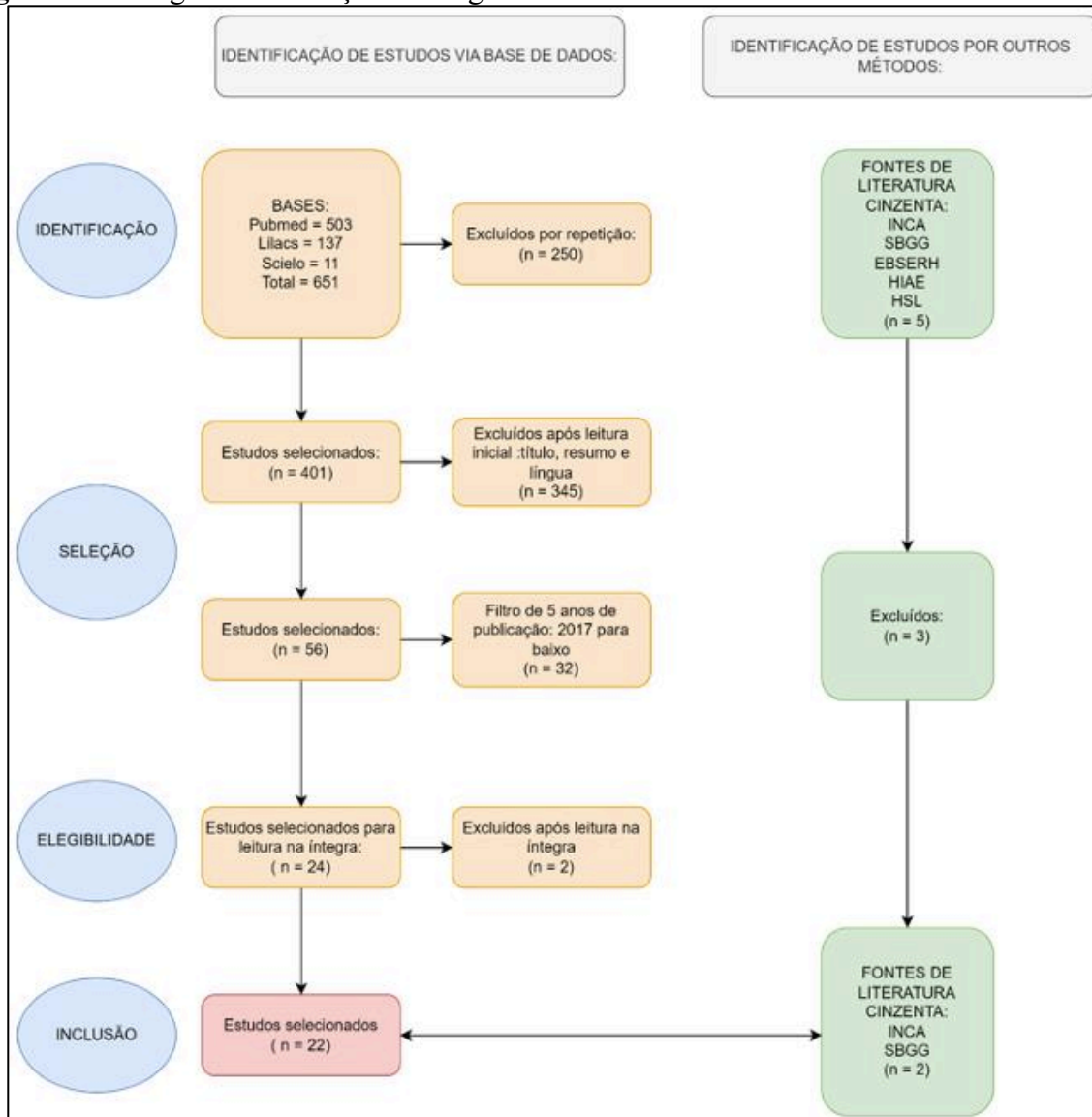
Análise de dados da revisão sistemática

Verificada a adequação aos critérios de inclusão, foi realizada uma leitura criteriosa das publicações selecionadas e, a fim de apresentar de forma clara e organizada o processo de identificação e seleção das evidências, seguiu-se a recomendação PRISMA⁽²³⁾. As informações extraídas dos artigos selecionados foram categorizadas e uma tabela foi desenvolvida para facilitar a exposição das referências (em ordem cronológica) contendo as seguintes informações: autores, ano, país, título, metodologia, níveis de evidência, entre outras.

Para a determinação quantitativa dos medicamentos e soluções usados para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia foi utilizado o recurso estatístico de frequência simples. Posteriormente, os dados coletados foram revisados e analisados qualitativamente por três revisores independentes que avaliaram a qualidade das publicações selecionadas, com vistas a possibilitar, posteriormente, a elaboração do guia de medicamentos para administração *off-label* por via SC. Para verificação da qualidade das evidências dos estudos/artigos analisados (quanto ao nível e grau de recomendação) foi utilizado o instrumento *Oxford Centre Evidence-Based Medicine* (2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico e seleção dos artigos e guias foi realizado pelo pesquisador principal de forma *online*, entre novembro de 2022 e janeiro de 2023, e todo este processo de seleção está graficamente descrito por um fluxograma na Figura 1, conforme a diretriz PRISMA 2020 (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises)⁽²³⁾.

Figura 1- Fluxograma de seleção de artigos elaborado com base no PRISMA 2020

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

A fim de evitar viés na análise dos artigos selecionados, esta etapa foi revisada por duas revisoras independentes (R1 e R2) e eventuais discordâncias foram resolvidas entre o pesquisador principal e um terceiro revisor especialista no método (R3). Uma busca no *Google^R* identificou 5 manuais/guidas de administração de medicamentos por via SC provenientes de instituições públicas, privadas e filantrópicas consideradas de excelência e/ou referência, a saber: Instituto Nacional do Câncer (INCA-MS), Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), Hospital Sírio Libanês (HSL) e da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSEH), do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (UFC). Após leitura integral, 3 foram eliminados: ou por apresentarem em suas referências o guia da SBGG (que já fazia parte do conjunto inicial

desta seleção) ou por apresentar referências mais antigas que os artigos selecionados nesta revisão. Assim, foram selecionados o manual: “Cuidados Paliativos: Vivências e Aplicações práticas do Hospital do Câncer IV”, do INCA, MS de 2021 e o guia “O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos”, da SBGG e da Academia Nacional de Cuidados Paliativos, ANCP, 2ª edição, de 2017.

Após a seleção dos artigos e dos guias, algumas informações e condições consideradas essenciais para o desenvolvimento deste estudo, foram extraídos e tabulados conforme Quadros 2 e 3.

Quadro 2- Artigos selecionados

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Agar 2022 Austrália	<i>Investigating the benefits and harms of hypodermoclysis of patients in palliative care: A consecutive cohort study</i>	Estudo de coorte	Hidratação	Apresenta os tipos de soros utilizados: SF, SG ou ambos, bem como volumes médios administrados em 24h e tempo médio de duração da infusão. (não especifica o SG utilizado nem velocidade de infusão)	Edema dos membros (21,5%) e 4 reações relacionadas a infusão (todas de grau 1) (4,7%)	Sim	2b
Bolela 2022 Brasil	<i>Cancer patients in Palliative Care: occurrences related to venipuncture and hypodermoclysis</i>	Estudo observacional	Controle da dor, hidratação, (e antibioticoterapia)	Não informa os medicamentos mais utilizados para hidratação, analgesia e antibioticoterapia. (não tem informação de medicamentos, doses, diluentes, diluições, infusões praticadas)	Relata ocorrência de sinais flogísticos e hematoma, de fácil resolução	Sim (segurança)	2c
Danielsen 2022 Dinamarca	<i>Absorption rate of subcutaneously infused fluid in ill multimorbid older patients</i>	Estudo exploratório transversal	Hidratação	Soro fisiológico contendo um marcador. Volume: 235 ml. Velocidade infusão controlada: 125ml/h (primeiros 10 minutos) e 250 ml/h após, se não houvesse relato de desconforto. Tempo de infusão: 1h.	Não relata	Sim	4
Adem 2021 Arábia Saudita	<i>Effectiveness and Safety of Hypodermoclysis Patients With Cancer: A Single-Center Experience From Saudi Arabia</i>	Estudo observacional	Hidratação	Informa os diferentes fluidos infundidos, o volume máximo infundido por gravidade: 1000 ml/24h, o volume de fluidos infundidos por sítio: 1000 ml Velocidade de infusão: 0,5 a 2ml por minuto. Tempo de infusão para 11: 8, 10 ou 12h (metade para 500ml) Média de dias de infusão:3,22 dias.	Um único paciente apresentou vermelhidão na pele, que diminui posteriormente, sem necessidade de intervenção e foi estatisticamente insignificante	Sim	2c
Kiani 2021 Austrália	<i>Lidocaine Continuous Subcutaneous Infusion for Neuropathic Pain in Hospice Patients: Safety and Efficacy</i>	Estudo observacional / Série de casos	Controle da dor	Apresenta faixa das doses diárias de lidocaína utilizadas em infusão contínua SC, tempo de tratamento variável, bem como as infusões (não informa diluentes nem diluições)	Desconforto local em 4 (de 15) pacientes	Sim	2c
Mendis 2021 Austrália	<i>Palliative care and COVID-19 in the Australian context: a review of patients with COVID-19 referred to palliative care</i>	Estudo observacional	Dispneia (e agitação/delirium)	Cita medicamentos e doses máximas utilizadas em 24h para controle de sintomas: midazolam, morfina, haloperidol, metoclopramida, fentanil etc. (não informa diluentes, diluições nem velocidade da infusão contínua)	Não relata	Não se aplica.	2c

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Reid 2021 Reino Unido	<i>Death from COVID-19: management of breathlessness: a retrospective multicentre study</i>	Estudo observacional	Dispneia	Apenas cita os principais benzodiazepínicos (midazolam) e opióides utilizados em infusão contínua SC, bem como suas doses médias. (não informa diluentes, diluições e velocidade de infusão.)	Não relata	Não	2c
Baker 2020 Reino Unido	<i>An evaluation of continuous subcutaneous infusions across seven NHS acute hospitals: is there potential for 48-hour infusions?</i>	Estudo observacional	Não	Sim	Não se aplica	Sim (eficácia)	2c
Barreto Annes 2020 Brasil	<i>Subcutaneous Versus Intravenous Rehydration in Hospitalized Older Adults: A Meta-Analysis</i>	Revisão sistemática com meta-análise	Hidratação	Os estudos controlados selecionados informam detalhadamente os fluidos utilizados, bem como os volumes e tempo.	Flebites, celulites, eritema e dor: todos de baixo nível de evidência	Sim	1a
Brown 2020 Reino Unido	<i>Furosemide in end-stage heart failure: community subcutaneous infusions</i>	Estudo observacional	Dispneia	Apresenta a dose inicial de furosemida e a faixa de dose utilizada, bem como definição empírica de proporção 1:1 da dose oral e tipo de infusão: contínua. (não apresenta diluentes, diluições e velocidade de infusão administrados)	Um paciente (3%) desenvolveu uma reação no sítio de infusão necessitando tratamento com antibiótico oral	Sim	2b
Cintra 2020 Brasil	<i>Hypodermoclysis for correction of hyperosmolar dehydration and severe electrolyte disturbances: a case report</i>	Relato de caso	Hidratação	Soro glicosado 5%, 1000 ml/24h por 7 dias (não informa velocidade de infusão)	Não relata	Sim	4
Coelho 2020 Brasil	<i>Hypodermoclysis as a Strategy for Patients With End-of-Life Cancer in Home Care Settings</i>	Estudo quantitativo e retrospectivo	Controle de dor, náuseas e vômitos, dispneia, hidratação, entre outros	Apresenta os sintomas mais controlados via SC, bem como as classes terapêuticas mais utilizadas por essa via. (não informa medicamentos, doses, diluentes, diluições e tipos de infusão praticados)	Inchaços (3%), abscessos (2,1%), eritemas (1,7%) e outros (3%)	Sim	2c

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Danielsen 2020 Dinamarca	<i>Harms and Benefits of Subcutaneous Hydration in Older Patients: Systematic Review and Meta- Analysis</i>	Revisão sistemática e meta análise	Hidratação	Os estudos selecionados informam os tipos de soros utilizados. Os volumes infundidos e a duração da infusão variavam de acordo com o estudo.	Coceira, extravasamento, dor, hematomas e edemas: baixa gravidade, sem necessidade de tratamento adicional e prolongamento da internação, exceto por 1 único caso.	Sim (para segurança, porém menos eficaz)	3a
Diaz 2020 Espanha	<i>Perfusión de furosemida subcutánea como tratamiento paliativo en insuficiencia cardiaca refractaria</i>	Relato de caso	Dispneia	Dose: 125 mg/24h. Diluição: 625mg de furosemida em 177,5 mg de Soro fisiológico. Concentração: 10mg/ml. Velocidade de infusão: 2ml/h. Tempo: 5 dias.	Enrijecimento e endurecimento não dolorosos na zona de inserção do infusor, sugestivo de celulite, com resolução completa com troca da região de infusão e uso de antibiótico.	Sim	4
Furst 2020 Suécia	<i>Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center</i>	Estudo de coorte	Controle da dor	Cita o uso de midazolam e opóides em ICSC e suas doses médias (não informa diluente, diluições e velocidades de infusão.)	Não relata	Sim	2b
Genzor 2020 Espanha	<i>Guía de práctica clínica para el manejo de la vía subcutánea / Clinical practice guide for the management of the subcutaneous route</i>	Guia / manual	Abrange todos os sintomas	Sim	Não se aplica	Sim	5
Hawley 2020 Canadá	<i>Subcutaneous Lidocaine for Cancer- Related Pain</i>	Estudo controlado randomizado	Controle da dor	Dose única de infusão contínua SC de lidocaína a 10mg/kg durante 5,5h. Resposta ineficiente para controle da dor. (não informa diluentes nem diluições).	Não relata	Não	1b

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Lovell 2020 Reino Unido	<i>Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care</i>	Estudo observacional	Controle da dor e dispneia (agitação, delirium, secreções, tosse, febre etc.)	Apresenta medicamentos administrados por via SC para alívio de sintomas, inclusive algumas associações (misturas) (não informa diluentes, diluições nem como verificou compatibilidade e/ou estabilidade das misturas realizadas)	Não relata	Não se aplica.	2c
Moreira 2020 Brasil	<i>Caracterização de pacientes sob cuidados paliativos submetidos à punção venosa periférica e à hipodermóclise</i>	Estudo observacional	Controle da dor (e antibioticoterapia)	Cita os medicamentos mais utilizados: dipirona, morfina, ondansetrona e dexametasona. (não informa doses, diluentes, diluições ou infusões utilizadas)	Não relata	Não se aplica.	2c
Gabriel 2019 Reino Unido	<i>A Guide to Subcutaneous Infusion</i>	Guia / manual	Cita indicações: hidratação, controle da dor, náuseas e vômitos, entre outros	Apenas cita alguns medicamentos de acordo com os sintomas. (não informa diluentes, diluições, infusões nem compatibilidades)	Não se aplica	Sim	5
Guedes 2019 Brasil	<i>Complicações da via subcutânea na infusão de medicamentos e soluções em cuidados paliativos</i>	Estudo observacional	Hidratação e controle de sintomas	Cita medicamentos mais utilizados: soro fisiológico, morfina, dipirona, escopolamina, haloperidol, metoclopramida, ondansetrona, furosemida, dexametasona, midazolam, tramadol, etc (não informa diluições, diluentes, tipos de infusões e velocidades)	34,6% tiveram complicações, em que prevaleceram o edema (9,4%) e a hiperemia (9,1%)	Sim (para segurança)	2c
Pontalti 2018 Brasil	Hipodermóclise em pacientes com câncer em cuidados paliativos	Estudo transversal	Controle da dor (sedação etc.)	Cita os medicamentos utilizados: (morfina, metoclopramida, dipirona, ondansetrona, dexametasona, haloperidol, soro fisiológico, KCl 10%, NaCl 20%, furosemida, escopolamina, soro glicosado 5%). (não informa doses, diluentes, diluições ou infusões utilizadas)	Edema, extravasamento de líquidos, dor, rubor e hiperemia, intumescimento e sangramento discreto	Sim	2c

Legenda: NaCl = cloreto de sódio; KCl = cloreto de potássio.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Quadro 3- Guias selecionados

Autor Ano País	Título	Metodologia	Apresenta algum dos sintomas da pergunta norteadora? Qual?	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e eficaz?	Nível de evidência
INCA, MS 2021 Brasil	Cuidados paliativos: vivências e aplicações práticas do Hospital do Câncer IV	Guia / manual	Abrange todos os sintomas	Sim	Não se aplica	Sim	5
SBBG & ANCP 2017 Brasil	O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos - Um guia da SBBG e da ANCP para profissionais	Guia / manual	Abrange todos os sintomas	Sim	Não se aplica	Sim	5

Legenda: INCA, MS = Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde; SBBG & ANCP = Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia & Academia Nacional de Cuidados Paliativos.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Dos 22 artigos selecionados, 7 (31,8%) são brasileiros, 2 (9,1%) espanhóis, 1 (4,5%) sueco, 5 (22,7%) do Reino Unido, 2 (9,1%) dinamarqueses, 1 (4,5%) da Arábia Saudita, 3 (13,6%) australianos e 1 (4,5%) do Canadá.

Com relação a abrangência e cobertura dos sintomas presentes na pergunta norteadora, 21 (95,5%) artigos atendem ao requisito. Destes, 6 (27,3%) tratam exclusivamente de hidratação⁽²⁴⁻²⁹⁾, 5 (22,7%) contemplam hidratação e controle de sintomas^(6, 30-33) e 10 (45,5%) tratam exclusivamente de controle de sintomas⁽³⁴⁻⁴³⁾. Assim, dos 15 artigos que tratam de controle de sintomas, tem-se que 10 (66,7%) avaliaram o controle da dor, 4 (26,7%), o controle de náuseas e vômitos; e 7 (46,7%) avaliaram o controle da dispneia.

Um único estudo selecionado não contemplou nenhum sintoma da pergunta norteadora, mas foi mantido na seleção por ser também o único estudo a apresentar combinações de medicamentos mais frequentes e a avaliar suas estabilidades em misturas para uso SC, representando apenas 4,5% do total de estudos selecionados e explicitando como tal conhecimento (compatibilidades e as estabilidades de combinações de medicamentos para uso SC), apesar de muito valioso é escasso⁽⁴⁴⁾. Tal estudo demonstrou a preferência do uso de água para injetáveis frente ao soro fisiológico como diluente e enfatizou a necessidade de análises farmacoeconômicas e de dados robustos de estabilidade química e microbiológica antes da realização de qualquer estudo de viabilidade clínica de infusões SC por um período superior a 24 horas, para todas as combinações de drogas mais comumente prescritas⁽⁴⁴⁾.

Destaca-se ainda que nenhum artigo selecionado avaliou objetiva ou exclusivamente as incompatibilidades entre medicamentos para uso SC. Este fato corrobora com Dickman *et al*⁽²⁾ que destacam que a pesquisa mais recente sobre o uso de infusões contínuas SC no Reino Unido, havia sido realizada em 2004, há mais de uma década⁽²⁾. Os autores concluíram que os dados de incompatibilidades e estabilidades não estavam disponíveis para mais da metade das combinações mais usadas frequentemente porque (1) as análises laboratoriais são caras e laboriosas e (2) o número de combinações potenciais é muito vasto⁽²⁾.

Segundo Nemeč, Kopelent-Frank, Greif⁽⁴⁵⁾, incompatibilidade é uma reação entre medicamentos que resulta em soluções não mais ideais para o paciente depois de misturados: a estabilidade ou a estrutura dos medicamentos é alterada por reações físicas ou químicas, levando a diminuição da eficácia do medicamento ou aumento da carga de micropartículas com consequências bem estabelecidas, como falha terapêutica, oclusão de cateteres ou embolia, logo a administração parenteral de medicamentos é uma reconhecida causa de erro de medicação⁽⁴⁵⁾.

Assim, as incompatibilidades e as estabilidades das combinações medicamentosas, são reconhecidas questões de segurança do paciente^(2, 45).

As 3 principais fontes de informação de incompatibilidades e estabilidades relacionadas ao uso de infusões contínuas SC, amplamente utilizadas em CP [(1) *The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011; (2) *Palliativedrugs.com. Serynge Driver Survey Database*, 2015 (disponível em www.palliativedrugs.com) e (3) *Palliative Care Matters. Sdrivers – Drug Compatibility database*, 2015 (disponível em www.pallcare.info)] fornecem informações principalmente sobre a compatibilidade visual das combinações de medicamentos, confiando, geralmente, na avaliação clínica para determinar se uma dada combinação é ou não adequada para administração por infusão contínua SC⁽²⁾. Assim, apesar de muitas combinações poderem parecer fisicamente compatíveis (por exemplo: límpida, incolor e livre de precipitado) o risco de incompatibilidade química não pode ser ignorado. Fica evidente, desta forma, a existência de uma clara necessidade de se identificar as incompatibilidades e as estabilidades de combinações de medicamentos administrados por infusões contínuas SC, especialmente aquelas combinações mais frequentemente prescritas.

Desta forma, segundo Dickman *et al*⁽²⁾, mais pesquisas neste sentido garantiriam que os profissionais de saúde teriam o conhecimento e a confiança necessários de que a combinação medicamentosa poderia ser seguramente administrada e que o objetivo terapêutico seria alcançado; além do fato deste estudo representar o primeiro passo para o desenvolvimento de um Guia Nacional (do Reino Unido) alternativo que informaria os profissionais de saúde sobre a administração de medicamentos por infusão contínua SC⁽²⁾.

Acerca das informações sobre doses, diluentes, diluições, velocidades de infusão e compatibilidade entre medicamentos, que são as informações mais importantes para a elaboração de um guia de medicamentos para administração *off-label* por via SC, apenas 1 único artigo⁽³³⁾ apresentava detalhadamente todas as informações (para todos os sintomas) bem como 1 único artigo⁽⁴⁴⁾ também avaliou estabilidade entre medicamentos. Dos 15 artigos que avaliaram controle de sintomas, apenas 1⁽³⁵⁾, um relato de caso acerca do uso de furosemida SC para dispneia, forneceu todas as informações detalhadamente. Logo, 13 (86,7%) dos 15 artigos sobre controle de sintomas apresentam informações incompletas, sendo as informações sobre diluentes e diluições ausentes em todos. Dos artigos com foco em hidratação, 4 informaram detalhadamente os soros administrados, volumes e velocidades de infusão^(25, 27-29). Agar *et al*⁽²⁶⁾, não especificaram o tipo de soro glicosado utilizado nem a velocidade de infusão e Cintra⁽²⁴⁾

não informou velocidade de infusão. Assim, 6^(6, 24,26,30-32) de 11 artigos que tratavam de hidratação, apresentavam informações incompletas para tal, representando 54,5% dos artigos para este fim.

Similarmente, um estudo de revisão, identificou as velocidades inapropriadas de administração de medicamentos, como o erro mais comum, ficando as injeções lentas em *bolus* associadas ao maior risco⁽⁴⁶⁾, e um estudo observacional internacional conduzido em unidades de terapia intensiva de 27 países apontou uma frequência de 6% de erros durante administração SC de medicamentos⁽⁴⁷⁾. Tais evidências, associados aos achados encontrados nesta revisão, corroboram com estudos sobre erros de medicação (sobretudo erros na prescrição e na administração de medicamentos) se destacam e apontam como uma possível estratégia de prevenção, o uso de diretrizes (guias) para a padronização da prática de cuidados clínicos⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Paralelamente a este fato, é interessante notar que 11 (50%) artigos relataram a ocorrência de RAMs no sítio da infusão, 9 (81,8%) consideradas de grau leve e fácil resolução, exceto por 2^(34, 35) (9,1% do total de artigos) nos quais houve necessidade de uso de antimicrobianos para completa resolução. Curiosamente, nenhum dos estudos especula qualquer associação entre a ocorrência de tais RAMs locais às formas de diluição, velocidades de infusão e/ou incompatibilidades físico-químicas entre medicamentos no local da infusão.

Tais resultados, evidenciaram (e justificaram) a necessidade da busca de guias e manuais por outros métodos, conforme previsto na metodologia, que fornecessem informações detalhadas acerca da diluição e administração desses medicamentos bem como suas compatibilidades medicamentosas.

Acerca da avaliação de segurança e/ou eficácia inferida dos 22 estudos selecionados constantes do Quadro 1, 17 artigos (77,3%) ratificam tal critério. Apenas 2 (9,1%) estudos^(37, 43) demonstraram o oposto e para outros 3 (13,6%) estudos⁽³⁹⁻⁴¹⁾ não foi possível depreender qualquer avaliação, visto que se tratavam de estudos observacionais com foco em caracterização de pacientes e/ou conduta terapêutica de pacientes em CP. Dos estudos que avaliaram negativamente o uso da via SC quanto aos critérios de segurança e eficácia, o primeiro atribuiu tal fato à necessidade de mudanças em seus protocolos para, futuramente, melhor avaliar a segurança/eficácia da lidocaína por via SC⁽³⁷⁾. Semelhantemente, o outro estudo forneceu evidências de que as doses utilizadas para o manejo da falta de ar, via SC, podem não ter sido suficientes para oferecer o adequado controle de sintomas, comprometendo a eficácia da terapêutica e evidenciando a imperativa urgência na capacitação de profissionais de saúde acerca do adequado manejo da falta de ar durante o período de pandemia⁽⁴³⁾.

Dos estudos que avaliaram positivamente a administração de fluidos e/ou medicamentos por via SC segundo critérios de segurança e eficácia, cabe ressaltar que os estudos de Bolela *et al* e Guedes *et al* ^(30, 31) focaram na avaliação da segurança desta via e o estudo de Danielsen *et al* ⁽²⁸⁾ ratificou a segurança das hidratações SC frente à via endovenosa, apesar de evidenciar uma menor eficácia. Embora os guias do INCA e da SBGG & ANCP selecionados (Quadro 3) também ratifiquem tais critérios, cabe enfatizar que todos os guias (inclusive ^(32, 33)) são unânimes em ressaltar a importância não apenas da seleção dos dispositivos e medicamentos adequados, mas também de técnicas adequadas combinadas às necessidades individuais de cada paciente para o sucesso da terapêutica.

Da análise dos estudos selecionados segundo o Centro Oxford para medicina baseada em evidências⁽⁵¹⁾, é possível perceber que a maioria dos estudos se classificam como 2c (n = 11; 50%), seguidos de estudos de nível 4 e 2b (n = 3; 13,6%, cada um), sendo apenas 1 único artigo classificado em grau máximo de evidência 1a (4,5%). Tais resultados demonstram a baixa robustez das evidências científicas e evidenciam a necessidade de estudos de maior rigor metodológico. Esse achado assemelha-se ao de um estudo de revisão sistemática da Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (CADTH) acerca da eficácia clínica, custo-efetividade e protocolos de terapia SC em pacientes frágeis e sob cuidados de longo prazo: suas limitações de base de evidência incluíam, entre outras características, estudos de baixa qualidade e amostras de tamanho pequeno, levando à conclusão que a incerteza na evidência e os estudos identificados significavam que as conclusões desses estudos deveriam ser interpretadas com cautela no Canadá⁽⁵²⁾.

Por fim, cabe ainda ressaltar que os medicamentos identificados a partir da análise desta revisão sistemática assemelham-se aos medicamentos selecionados e apresentados em outros estudos de revisão^(3,8,53), ficando as diferenças restritas às diluições de alguns medicamentos e sobretudo na seleção de antimicrobianos, os quais não foram contemplados neste estudo. Todavia, não há consenso para a diluição de medicamentos, podendo as práticas divergirem entre si⁽³⁾.

CONCLUSÃO

Esta revisão permitiu a identificação e seleção, com base nas evidências mais atuais, dos medicamentos mais utilizados em CP para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia, que são passíveis de administração *off-label* por via SC.

Contudo, apesar deste estudo demonstrar que a administração de medicamentos e soluções por via SC é segura e eficaz, observa-se grande escassez de informações não apenas sobre as estabilidades e incompatibilidades das soluções, mas também acerca do detalhamento para o uso seguro de tais medicamentos (diluente, formas de diluição e infusão, velocidades de administração, entre outras).

Desta forma, recomenda-se cautela acerca do uso *off-label* de medicamentos pela via SC, sugerindo-se restringir sua aplicação exclusivamente como via de exceção: para situações clínicas específicas bem delimitadas, nas quais tanto a via oral quanto a via endovenosa estejam (preferencialmente) simultaneamente contraindicadas, dado a fragilidade metodológica evidenciada para a maioria dos artigos selecionados. Por conseguinte, revela-se uma urgente necessidade de mais estudos com níveis de evidência e qualidades metodológicas mais robustas.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram não terem recebido qualquer patrocínio, não havendo, portanto, quaisquer conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Caccialanza R, et al. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;42(2): 296-307.
2. Dickman A, et al. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. *BMC Palliative Care, Liverpool, Reino Unido*. 2017;16(22): 1-7.
3. Vasconcellos CF, Milão D. Hipodermoclise: 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*. 2019;7(32559):1-10.
4. Zaloga GP, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Parenteral Nutrition in Older Patients: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, USA*. 2016;41(7):1222-1227.
5. Carvalho D. A via subcutânea na gestão dos sintomas na pessoa em fim de vida: perspectivas dos profissionais de saúde. *Dissertação (IV Mestrado em Cuidados Paliativos) – Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico*. 2018: 199.
6. Coelho TA, Wainstein AJA, Drummond-Lage, AP. Hypodermoclysis as a strategy for patients with end-of-life cancer in home care settings. *Am J Hosp Palliat Care, Brasil*. 2020;37(9):675-683. DOI: <https://doi.org/10.1177/1049909119897401>.
7. Vidal M, et al. A prospective study of hypodermoclysis performed by caregivers in the home setting. *Journal of Pain and Symptom Management, Houston, Texas, EUA*. 2016;52(4):570-574.

8. Quaglio RDC, et al. Medicamentos passíveis de infusão por hipodermóclise. *Medicina (Ribeirão Preto, Online)*, Ribeirão Preto. 2018;51(1):55-68.
9. Gomes NS, et al. Conhecimentos e práticas da enfermagem na administração de fluidos por via subcutânea. *Revista Brasileira de Enfermagem, Brasil*. 2017;70(5):1155-1164.
10. Forbat L, et al. How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. *Journal of Clinical Nursing, Australia*. 2017;26(9):1204-1216.
11. Pontalti G, et al. Via subcutânea: segunda opção em cuidados paliativos. *Revista HCPA, Brasil*. 2012;32(2):199-207.
12. Azevedo DL (Org). O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Rio de Janeiro. 2016;56.
13. Veras GL, et al. Evidências clínicas no uso da hipodermóclise em pacientes oncológicos: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde, Brasil*. 2014;(5):2877-2893.
14. Ministério da saúde. Terapia subcutânea no câncer avançado. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bis/publicacoes/inca/Terapia_subcutanea.pdf. Acesso em: 1 mai. 2021.
15. Novaes MRCG, Nunes MS, Bezerra VS. Guia de boas práticas em farmácia hospitalar e serviços de saúde. 2. ed. Barueri (SP): Manole. 2020:1-405.
16. Chaves EF, et al. Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Ceará, Brasil*. 2013;58(20238):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20238>.
17. Koszma EIA, et al. Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Paul Pediatr, Brasil*. 2021;39(2020063):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020063>.
18. Vieira VC, et al. Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva, Brasil*. 2021;33(2):266-275. DOI: [10.5935/0103-507X.20210034](https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210034).
19. Lat I, et al. Off-label medication use in adult critical care patients. *Journal of Critical Care, Estados Unidos*. 2011;26(1):89094.
20. Smithburger PL, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med, Pittsburgh, EUA*. 2015;43(8):1612-1621. DOI: [10.1097/CCM.0000000000001022](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001022).
21. Moreira LP, 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*. 2023;14(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2023.141.0868>.
22. Carrilo IR, Martínez-Santos AE, Rodríguez-González R. Características del empleo de la vía subcutánea para la administración de medicamentos en pacientes en cuidados paliativos. *Index Enferm (Gran), Espanha*. 2020;29(12551):37-41.

23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>
24. Cintra MTG. Hipodermóclise para correção de desidratação hiperosmolar e distúrbios eletrolíticos graves: Relato de caso. *Geriatr Gerontol Aging, MG, Brasil*. 2020;14(2):140-142.
25. Adem S, Almouaalamy N. Effectiveness and safety of hypodermoclysis patients with cancer: A single-center experience from Saudi Arabia. *Cureus, Arábia Saudita*. 2021;13(3):1-9. DOI: 10.7759/cureus.13785.
26. Agar MR, et al. Investigating the benefits and harms of hypodermoclysis of patients in palliative care: A consecutive cohort study. *Palliative Medicine, Austrália*. 2022;36(5):830-840. DOI: <https://doi.org/10.1177/02692163221082245>.
27. Annes LMB, et al. Subcutaneous versus intravenous rehydration in hospitalized older adults: A meta-analysis. *Journalofinfusionnursing.com, Brasil*. 2020;43(5):283-291. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000388.
28. Danielsen MB, et al. Harms and benefits of subcutaneous hydration in older patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society, Dinamarca*. 2020;68(12):2937-2946. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.16707>.
29. Danielsen MB, et al. Absorption rate of subcutaneous infused fluid in ill multimorbid older patients. *PLoS One, Dinamarca*. 2022;17(10):1-12.
30. Guedes NDAB, et al. Complicações da via subcutânea na infusão de medicamentos e soluções em cuidados paliativos. *Rev Rene, MG, Brasil*. 2019;20(40933):1-9.
31. Bolela F, et al. Cancer patients in palliative care: occurrences related to venipuncture and hypodermoclysis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem, Brasil*. 2022;30(3624):1-10. DOI: 10.1590/1518-8345.5825.3623.
32. Gabriel J. A Guide to Subcutaneous Infusion. *British Journal of Nursing, Reino Unido*. 2019;28:1-8. DOI: <https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.Sup14c.1>.
33. Genzor GA, et al. Guia de Prática Clínica para el Manejo de la Vía Subcutánea. Ed. Espanha. 2020;1-81. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1177403/gpc_606_via_subcutanea_compl.pdf
34. Brown A, et al. Furosemide in the end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. *BMJ Supportive & Palliative Care, Reino Unido*. 2020;12(6):763-766. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002158>.
35. Díaz SDP, et al. Perfusión de furosemida subcutánea como tratamiento paliativo en insuficiencia cardiaca refractaria. *Revista Colombiana de Cardiología, Madrid, Espanha*. 2020;27(1):44-48.
36. Fürst P, et al. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary care center. *BMC Palliative Care, Suécia*. 2020;19(172):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-020-00681-3>.

37. Hawley P, Fyles G, Jefferys SG. Subcutaneous lidocaine for cancer-related pain. *Journal of Palliative Medicine*, Canadá. 2020;23(10):1357-1364. DOI: 10.1089/jpm.2019.0621.
38. Kiani CS, Hunt RW. Lidocaine Continuous Subcutaneous Infusion for neuropathic pain in hospice patients: safety and efficacy. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, Austrália. 2021;35(1):52-62. DOI: <https://doi.org/10.1080/15360288.2020.1852357>.
39. Lovell N, et al. Characteristics, symptom management, and outcomes of 101 patients with COVID-19 referred for hospital palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, Reino Unido. 2020;60(1):77-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015>.
40. Mendis R, et al. Palliative care and COVID-19 in the Australian context: a review of patients with COVID-19 referred to palliative care. *Australian Health Review*, Austrália. 2021;45(6):667-674. DOI: <https://doi.org/10.1071/AH21157>.
41. Moreira MR, et al. Caracterização de pacientes sob cuidados paliativos submetidos à punção venosa periférica e à hipodermóclise. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro, SP, Brasil*. 2020;10(4032):1-7. DOI: <https://doi.org/10.19175/recom.v10i0.4032>.
42. Pontalti G, Riboldi CdeO, Santos Ldos, Longaray VK, Guzzo DA, Echer IC. Hipodermóclise em pacientes com câncer em cuidados paliativos. *Revista de Enfermagem da UFSM*. 2018;(8):276-287. DOI: 10.5902/2179769228551.
43. Reid C, et al. Death from COVID-19: management of breathlessness: a retrospective multicentre study. *BMJ Supportive & Palliative Care*, Reino Unido. 2021;(0):1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2021-003150>
44. Baker J, et al. An evaluation of continuous subcutaneous infusions across seven NHS hospitals: is there potential for 48-hour infusions? *BMC Palliative Care*, Reino Unido. 2020;19(99):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-020-00611-3>.
45. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif AR. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Áustria. 2008;65(17):1648-1654. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp070471>.
46. Strbova P, et al. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a brief review. *Journal of Nursing and Care*, República Tcheca. 2015;4(5):1-5. DOI: 10.4172/2167-1168.1000285.
47. Valentin A, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ*, Áustria. 2009;338(814):1-8. DOI: 10.1136/bmj.b814.
48. Dionisi S, *et al.* Medication errors in intensive care units: an umbrella review of control measures. *Healthcare*, Itália. 2022;10(1221):1-16. DOI: 10.3390/healthcare10071221.
49. Cabañero-Martinez MJ, et al. Perceptions of health professionals on subcutaneous hydration in palliative care: A qualitative study. *Palliative Medicine*, Espanha. 2016;30(6):1-9.
50. Santos GP, et al. Development of a Y-incompatibility guide for intravenous drugs in a University Hospital in Sergipe. *Research, Society and Development*. 2023;12(3):e26512340717.

51. Centre for evidence-based medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence. 2009. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
52. Wells C, Macdougall D. 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; 1(1): 1-21.
53. Bruno VG. Hipodermóclise: revisão de literatura para auxiliar a prática clínica. *einstein*, SP, Brasil. 2015;13(1):122-128.

3.2 PRODUTO 2- ARTIGO- VALIDAÇÃO DE UM GUIA DE MEDICAMENTOS PARA USO OFF-LABEL POR VIA SUBCUTÂNEA NUM INSTITUTO REFERÊNCIA NACIONAL EM TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Validação de um guia de medicamentos para uso *off-label* por via subcutânea num instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia

Fernanda Maria Ramos dos Santos¹ e Danielle Galdino de Paula²

¹Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional (PPGSTEH). Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Fundamental, Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Apresentar o processo de validação do guia de medicamentos para uso *off-label* por via subcutânea, quanto à objetividade, conteúdo e linguagem (facilidade de leitura e compreensão de conteúdo). **Materiais e método:** Pesquisa transversal desenvolvida em duas etapas: (1) construção de questionário virtual com respostas em escala *Likert* e validação de conteúdo da primeira versão do guia por juízes especialistas (JEs) em duas rodadas; e (2) validação da versão aprovada na etapa anterior, pelos profissionais de saúde de um instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia. Para os cálculos de validação utilizou-se o Índice de Validação de Conteúdo (IVC) (sendo os valores recomendados mínimos de IVC 0,80 e preferencialmente 0,90 ou mais) e o percentual de concordância entre juízes. **Resultados:** A primeira versão proposta apresentou um IVC de 0,91 com 80% de concordância entre JEs (n=10). Da análise das considerações feitas pelos JEs, foi apresentada, para a 2ª rodada, uma versão 2, a qual obteve um IVC de 0,97 com 90% de concordância entre JEs (n=10). Considerada aprovada, esta versão 2 foi então validada pelos profissionais de saúde do instituto, atingindo um IVC de 0,98 com 90% de concordância entre os participantes (n = 60). **Conclusão:** O guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* por via SC foi considerado válido pelos JEs, e legitimado pelos profissionais de saúde do IRNTO, contribuindo para a promoção da segurança dos pacientes em cuidados paliativos ortopédicos. Ademais, a sua utilização e aceitação propicia a efetiva utilização da via SC pelos profissionais da assistência, por meio de condutas padronizadas de boas práticas.

Descritores: Estudos de validação; Questionários; Hipodermóclise; Infusão subcutânea; Guias; Uso *off-label*; Erros de medicação.

ABSTRACT

Objectives: To present the validation process of the medication guide for off-label subcutaneous use, regarding objectivity, content and language (ease of reading and understanding of content). **Method:** Cross-sectional research developed in 2 stages: (1) construction of a virtual questionnaire with answers on a Likert scale and content validation of the first version of the guide by expert judges (Ejs) in two rounds; and (2) validation of the version approved in the previous stage, by health professionals from a national reference institute in traumatology and orthopedics (NRITO). For validation calculations, the Content Validation Index (CVI) (minimum recommended values 0,80 and preferably 0,90 or more) and the percentage of agreement between judges were used. **Results:** The first proposed version obtained a CVI = 0.91 and 80% agreement between EJs (n=10). From the analysis of the considerations made by the EJs, a version 2 was presented for the 2nd round, which obtained a CVI 0.97 and 90% agreement between EJs (n=10). Considered approved, this version 2 was then validated by the institute's health professionals, reaching a CVI 0.98 and 90% agreement among participants (n = 60). **Conclusion:** The guide of medications, solutions, and incompatibilities for off-label SC route was considered valid by the EJs and legitimized by NRITO health professionals, contributing to promoting patient safety in orthopedic palliative care. Furthermore, its use and acceptance promote the effective use of the SC route by care professionals, through standardized good practices behaviors.

Descriptors: Validation studies; Questionnaires; Hypodermoclysis; subcutaneous infusion; Guides; Off-label use; Medication errors.

INTRODUÇÃO

O uso *off-label* de medicamentos caracteriza-se pelo uso de medicamentos licenciados em indicações, doses, vias ou populações diferentes daquelas constantes em seu registro isentando o fabricante de quaisquer responsabilidades frente a eventuais danos que possam advir desta prática, a qual, pode colocar em risco a segurança do paciente e a eficácia terapêutica (NOVAES, NUNES, BEZERRA, 2020; (SMITHBURGER et al., 2015; VIEIRA et al., 2021).

No entanto, pesquisas vem apontando sua frequente e crescente utilização em cuidados paliativos e terapia intensiva (KOSZMA et al., 2021; LAT et al., 2011; MOREIRA et al., 2023; SMITHBURGER et al., 2015; VIEIRA et al., 2021) dado (1) à carência e dificuldade de realização de ensaios clínicos nessas populações, os quais esbarrariam em óbvias questões éticas (CHAVES et al., 2023; KOSZMA et al., 2021; LAT et al., 2011; VIEIRA et al., 2021), e (2) ao pequeno quantitativo de opções terapêuticas disponíveis para uso SC em todo o arsenal farmacoterapêutico disponível (AZEVEDO, 2016; (VERAS et al., 2014).

No específico contexto da segurança do paciente paliativo relativo ao uso *off-label* de medicamentos em centros de terapia intensiva (CTI), destacam-se os potenciais erros de medicação (eventos evitáveis) que podem ocorrer, em qualquer fase da assistência: na prescrição, dispensação e/ou administração dos medicamentos (LAHER et al., 2011). Além

disso, há de se considerar ainda que nessas unidades também é frequente (1) a polifarmácia, associada ao (2) limitado número de vias de acesso e (3) sonolência / inconsciência, ou estados pouco colaborativos do paciente, os quais, juntos, podem dificultar o uso seguro de medicamentos, favorecendo a ocorrência de incompatibilidades medicamentosas bem como reações adversas a medicamentos durante a terapia infusional (SANTOS et al., 2023; SANTOS et al., 2013).

Em pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia internados em unidades de terapia intensiva, a hipodermóclise e a terapia subcutânea, destacam-se como uma via alternativa de administração de medicamentos em pacientes que necessitam de hidratação e controle farmacológico de sintomas (dor, náuseas, vômitos e dispneia), porém com dificuldades de acesso venoso e impossibilidade de uso da via oral para as terapias (CACCIALANZA et al., 2018; DICKMAN et al., 2017).

Todavia, apesar de ser considerada uma via de baixo custo e fácil manuseio, praticamente indolor, contribuindo para aceitação e adesão ao tratamento (CARVALHO, 2019; COELHO; WAINSTEIN; DRUMMOND-LAGE, 2020; VIDAL et al., 2016), a técnica é pouco reportada na prática. Neste sentido, pesquisas apontam a falta de experiência e a falta de diretrizes que orientem acerca dos medicamentos que podem ser utilizados, e de que forma (CABAÑERO-MARTÍNEZ et al., 2016; FORBAT et al., 2017; PONTALTI et al., 2012), como o principal motivo para a subutilização da via SC, no Brasil e no mundo.

A implementação e adesão a guias, protocolos e/ou manuais constituem recursos muito eficazes de estratégias de prevenção de erros (DIONISI et al., 2022; MARÍN et al., 2021; SHOULDERS et al., 2017): além de fonte de consulta, servem de estratégia de padronização de cuidados na prática clínica, ajudando não apenas na tomada de decisão, mas também no controle das variabilidades injustificadas de diferentes processos (CABAÑERO-MARTÍNEZ et al., 2019; SANTOS et al., 2023), em especial, daqueles relacionados ao seguro uso *off-label* de medicamentos (VASCONCELLOS; MILÃO, 2019), contribuindo desta forma para a segurança do paciente e dos profissionais envolvidos na prática. Ademais, estudos também apontam o farmacêutico desempenhando papel estratégico na equipe multidisciplinar, assegurando o fornecimento de informações de caráter técnico-científico e independentes sobre medicamentos, sendo sua presença ou consulta a este profissional também citada e recomendada estratégia de prevenção de erros de medicação (CORREIA; BATISTA, 2021; FARZI et al., 2017; PAIXÃO et al., 2019; SMITHBURGER et al., 2015).

Neste tocante, foi então elaborado um guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* de medicamentos (para hidratação e controle sintomático de dor, náuseas, vômitos e dispneia) por via SC, a partir de uma revisão sistemática prévia e detalhadamente descrita em artigo à parte (SANTOS, PAULA, ANTUNES E BARBOSA, 2023). No entanto, a fim de garantir a qualidade, precisão e utilidade desse recurso clínico desenvolvido (o guia) quanto a objetividade, conteúdo e linguagem (facilidade de leitura e compreensão do conteúdo), era fundamental a realização da validação desse produto por especialistas no tema e pelos profissionais de saúde do cenário de estudo: enfermeiros, farmacêuticos e médicos atuantes no CTI de um instituto de referência nacional em traumatologia e ortopedia (IRNTO).

A validação de conteúdo de um guia de medicamentos para uso *off-label* por via SC faz-se extremamente relevante e necessário a fim de: (1) assegurar a precisão das informações nele contidas acerca dos medicamentos selecionados, doses, diluições, formas de administração, precauções, incompatibilidades etc., assegurando que as informações estivessem corretas e atualizadas; bem como, (2) promover a segurança do paciente por meio da oferta de informações claras e compreensíveis. Além disso, (3) estando baseado em evidências científicas revisadas por especialistas da área; (4) coopera para a padronização de boas práticas evitando-se variabilidades e/ou inconsistências e; (5) estando adaptado ao perfil de pacientes paliativos em traumatologia e ortopedia, promove-se maior aceitação e confiança no guia desenvolvido e; (6) incentiva, conseqüentemente, sua efetiva utilização na prática clínica.

Contudo, para validar o guia, foi necessário, primeiramente, a construção de um instrumento de medida prático, claro nas instruções, de fácil compreensão e que abordasse o guia a ser avaliado de forma global (GOMES et al., 2019), na forma de um questionário. Como não se identificou um modelo na literatura nem estudos que validaram outros guias de medicamentos, um instrumento específico foi construído para tal.

Mediante o exposto, o estudo tem por objetivo, no que se refere a seleção e uso, apresentar o processo de validação do guia de medicamentos para uso *off-label* por via SC, quanto à objetividade, conteúdo e linguagem (facilidade de leitura e compreensão de conteúdo).

MATERIAIS E MÉTODO

Após prévia revisão sistemática e posterior construção do “Guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* por via SC” (etapa detalhadamente descrita em artigo à parte), foi desenvolvido um estudo transversal de construção e validação de conteúdo,

de abordagem quantitativa para tratamento e análise de dados, em duas etapas. Este tipo de estudo, focado no desenvolvimento e aplicação de ferramentas específicas (um questionário) é importante, pois melhora a confiabilidade e validade dos instrumentos (o guia elaborado em questão) na área da saúde (NASCIMENTO; JORGE; LEITÃO, 2021; POLIT & BECK, 2018).

Primeiramente, foi elaborado um questionário específico para o guia, em forma de planilha de avaliação, no *Google Forms*[®], contendo ao todo, 16 questões de respostas fechadas. A variedade de itens, a dimensão do questionário e a escolha do método para obtenção de respostas foram previamente definidas por meio de pesquisa bibliográfica, consulta a estudiosos da área e representantes da população-alvo, conforme preconiza ALEXANDRE, COLUCI (2011). As quatro primeiras perguntas apresentavam caráter qualitativo e destinavam-se a traçar o perfil dos juízes. As outras 12 questões, de respostas fechadas escalonadas tipo Likert (concordo fortemente, concordo, discordo e discordo fortemente), tratavam de avaliar o Guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* por via SC, segundo os seguintes critérios: objetivo, conteúdo e linguagem. Tal questionário também continha um campo dissertativo para que os participantes pudessem justificar e/ou escrever livremente as sugestões de melhorias e/ou críticas consideradas necessárias (NASCIMENTO; JORGE; LEITÃO, 2021). Tais registros são úteis por promover uma compreensão do instrumento (o guia) a partir da perspectiva dos avaliadores (BRINGEL et al., 2022).

A validação de conteúdo do “Guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades de medicamentos para uso *off-label* por via SC” foi realizada primeiramente por um comitê de juízes especialistas (JEs) (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) *experts* em CP, Terapia Intensiva e/ou Terapia Infusional. Após análise das considerações feitas pelos JEs, o Guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* por via SC (versão 2) passou à segunda (e última) etapa do processo de validação: pelos profissionais de saúde (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) do CTI adulto de um IRNTO.

Etapa 1: seleção do comitê de JEs

A seleção dos JEs deu-se por indicação de colegas profissionais de saúde nas suas áreas de expertise e para tal seleção, foi levado em consideração a experiência e a qualidade dos membros desse comitê. Os critérios utilizados para a seleção de juízes especialistas foram: ter experiência clínica e/ou experiência profissional mínima na área de interesse da expertise superior a 10 anos em CP, Terapia Intensiva e Terapia Infusional.

O único critério de exclusão era: profissionais que estivessem afastados por motivo de licença médica, férias ou aqueles remanejados de outros setores. Os especialistas em CP trabalhavam em um renomado instituto de referência nacional em câncer (IRNCA) e os profissionais *experts* em Terapia Intensiva e Terapia Infusional eram provenientes do próprio IRNTO. Destes, os especialistas em Terapia Infusional, pertenciam à Comissão de Terapia Infusional da instituição e suas colaborações foram consideradas fundamentais para a correta adequação do Guia às normas padronizadas de infusões da instituição, de acordo com o perfil e os materiais médico-hospitalares disponíveis. Da mesma forma, foram convidados 3 profissionais *experts* em Terapia Intensiva do IRNTO, por considerar que suas ponderações eram de valiosa importância para a correta adequação do Guia (destinado a atender pacientes do CTI da instituição) às rotinas do setor (CTI) da instituição. Contudo, apenas 2 profissionais aceitaram o convite e ratifica-se ainda que estes 2 profissionais não participaram da etapa de validação pelos profissionais de saúde do instituto.

Etapa 2: seleção dos profissionais de saúde do cenário da pesquisa

Nesta etapa, a versão final do Guia foi validada pelos profissionais de saúde (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) atuantes no CTI de um IRNTO. No entanto, tal qual na 1ª etapa, também foi levado em consideração a experiência e *expertise* destes profissionais em suas áreas de atuação: sendo excluídos aqueles profissionais “residentes” e profissionais que estivessem afastados por motivo de licença médica, férias ou aqueles remanejados de outros setores.

A coleta de dados foi realizada por meio virtual: para validar o Guia, os JEs e os profissionais de saúde do CTI do referenciado instituto de traumatologia e ortopedia, foram convidados a participar do estudo através do recebimento, por correio eletrônico (*e-mail*), de uma carta-convite explicando os objetivos da pesquisa e a importância do processo de validação. Aqueles que aceitaram o convite, receberam, em seguida, um link contendo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Posteriormente, conforme o contato de preferência sinalizado na resposta da carta convite (*e-mail* ou *WhatsApp*), foram enviados o link do instrumento de coleta de dados (o questionário eletrônico) e o instrumento a ser avaliado, o Guia em formato PDF. A coleta de dados teve início em março de 2023. Os especialistas tiveram um prazo de 20 (vinte) dias para responderem os questionários, nas 2 rodadas. Os profissionais de saúde tiveram um prazo inicial de 30 dias, que acabou estendendo-se por mais 30 dias, a fim de aumentar a captação de participantes, terminando no dia 17 de julho de 2023.

A avaliação baseou-se em procedimentos quantitativos, de forma individual e independente, levando em consideração os critérios de avaliação anteriormente mencionados. Para tal, eles assinalaram suas avaliações de acordo com as opções disponíveis no questionário estruturado em escala tipo Likert, podendo escrever ou justificar melhorias e/ou críticas em espaço especificamente destinado para tal, caso julgassem necessário.

Respondidos os questionários de validação de conteúdo, foi aplicado o Índice de Validade de Conteúdo (IVC), que indica o grau de validação do instrumento em relação ao conteúdo (aspectos do instrumento e seus itens). Para avaliar o grau de concordância entre os especialistas durante o processo de avaliação da validade de conteúdo do guia, foi calculado a porcentagem de concordância entre eles. Para verificar a validade de novos instrumentos de uma forma geral, os valores recomendados devem ser, no mínimo, 0,80 e preferencialmente 0,90 ou mais (COLUCI; ALEXANDRE; MILANI, 2015), conforme fórmulas abaixo. Ao fim de cada etapa, procediam-se adequações do instrumento, se necessárias.

$$IVC = \frac{\text{número de respostas "concordo fortemente" ou "concordo"}}{\text{número total de respostas}}$$

$$\% \text{ concordância} = \frac{\text{número de participantes que concordaram}}{\text{número total de participantes}} \times 100$$

Salienta-se que esta pesquisa considerou os aspectos relativos à bioética, segundo a Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e Resolução 510/16, tendo sido avaliada e aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição proponente e da instituição coparticipante (CAAE da instituição proponente: 60836122.7.0000.5285 e CAAE da instituição coparticipante: 60836122.7.3001.5273, respectivamente).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1ª etapa- Primeira “rodada”- Validação de conteúdo pelos JEs

Ao todo, foram enviados 12 e-mails contendo as cartas-convites para os JEs. O grupo de JEs era composto por seis enfermeiros (quatro do IRNTO e dois IRNCA), três farmacêuticos (um do IRNTO e dois do IRNCA) e três médicos (um intensivista do IRNTO e dois paliativistas do IRNCA). Dos 12 convidados, 11 aceitaram participar e preencheram o TCLE enviado após o aceite. Desses 11 profissionais, dez efetivamente participaram da validação de conteúdo,

respondendo ao questionário eletrônico, enviado juntamente com o arquivo da primeira versão do Guia (versão 1) (Quadros 1 e 2).

Quadro 1- Versão 1 do Guia de medicamentos e soluções para uso *off-label* pela via SC, RJ, Brasil, 2023

GUIA DE DILUIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA						
FÁRMACO E APRESENTAÇÃO	CLASSE TERAPÊUTICA	DOSE*	DILUIÇÃO:	INFUSÃO	SÍTIO ESPECÍFICO	OBSERVAÇÃO
BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA (HIOSCINA) 20mg/ml - ampola de 1ml	ANTIESPASMÓDICO E ANTICOLINÉRGICO	20mg 8/8h até 60mg 6/6h	1ml de SF para cada 1ml da solução medicamentosa	Bólus ou infusão contínua	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 ou Infusão gravitacional a 1ml/minuto	Sim	Risco de irritação local
DIPIRONA 500 mg/ml - ampola de 2ml	ANALGÉSICO E ANTIPIRÉTICO	1 a 2g até 6/6h	2ml de SF ou 20ml de SF para cada 2ml da solução medicamentosa	Bólus ou Infusão: 20 a 30 minutos, em bureta	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: 20 a 60 minutos em bureta ou Infusão contínua ACM	Sim	
FUROSEMIDA 10 mg/ml - ampola de 2ml	DIURÉTICO	20 a 140mg / 24h	1ml de SF para cada 1ml da solução medicamentosa	Bólus ou infusão contínua	Sim	
HALOPERIDOL 5 mg/1ml - ampola de 1ml	ANTIPSCÓTICO	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 precipitação com SF)
METOCLOPRAMIDA 5mg/ml - ampola de 2ml	PROPULSIVO	30 a 120mg / 24h	2ml de SF ou 50ml de SF para cada 2ml da solução medicamentosa	Bólus ou Infusão: 30 minutos, em bureta	Sim	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)	5 ml de SF ou 50 a 100ml de SF	Bólus 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)	Bólus: não requer diluição Infusão gravitacional: 1 ml de SF para cada 1 ml da solução medicamentosa ou Infusão contínua: 100ml de SF	Bólus 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	8 a 32mg / 24h	30 ml de SF	Infusão: 30 minutos	Não	Risco de prolongamento do intervalo QT
TRAMADOL 50mg/ml - ampola de 1ml 50mg/ml - ampola de 2ml	ANALGÉSICO OPIÓIDE	100 a 600mg /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	

LEGENDA: SF = abreviação para soro fisiológico 0,9%
* 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.)

LEMBRETE:
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 128.

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

GUIA DE MEDICAMENTOS PARA SOROTERAPIA / FLUIDOTERAPIA SUBCUTÂNEA					
FÁRMACO	APRESENTAÇÃO	DOSE	DILUIÇÃO:	INFUSÃO	SÍTIO ESPECÍFICO
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 POTÁSSIO 10% (KCl 10%)	ampola de 10 ml	10 a 15ml / 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
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

LEGENDA:
 1) SF = abreviação para soro fisiológico 0,9%
 2) SG 5% = abreviação para soro glicosado 5%
 3) Veloc. = abreviação para "velocidade"

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

Fonte: Autoras, 2023.

Quadro 2- Guia de incompatibilidades medicamentosas pela via SC, RJ, Brasil, 2023

COMPATIBILIDADES DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA																
FÁRMACO	INSULINA HUMANA (NPH/REGULAR)	INSULINA HUMANA (LANTANA)	INSULINA HUMANA (GLARGINA)	INSULINA HUMANA (ULTRA LANTANA)	INSULINA HUMANA (ULTRA GLARGINA)	INSULINA HUMANA (ULTRA LANTANA)	INSULINA HUMANA (ULTRA GLARGINA)	INSULINA HUMANA (ULTRA LANTANA)	INSULINA HUMANA (ULTRA GLARGINA)	INSULINA HUMANA (ULTRA LANTANA)	INSULINA HUMANA (ULTRA GLARGINA)	INSULINA HUMANA (ULTRA LANTANA)	INSULINA HUMANA (ULTRA GLARGINA)	INSULINA HUMANA (ULTRA LANTANA)	INSULINA HUMANA (ULTRA GLARGINA)	FÁRMACO
1																1
2																2
3																3
4																4
5																5
6																6
7																7
8																8
9																9
10																10
11																11
12																12
13																13
14																14
15																15
16																16
17																17
18																18
19																19
20																20
21																21
22																22
23																23
24																24
25																25
26																26
27																27
28																28
29																29
30																30

LEGENDA:
 C: COMPATÍVEL
 I: INCOMPATÍVEL
 N: NÃO TESTADO
 S: NÃO SE CONSIDERA NA TABELA

Adaptado de Souza SBGG e INCA, Brasília, 2017 e INCA, MS, 2021

Fonte: Autoras, 2023.

Da análise do perfil dos JEs respondentes (Tabela 01), 50% foram enfermeiros (n = 5), 30% farmacêuticos (n = 3) e 20% médicos (n = 2). 100% (n = 10) deles eram formados há mais de dez anos e 100% (n = 10) também apresentavam experiência em CTI e/ou CP e/ou Terapia Infusional superior a dez anos, demonstrando uma adequada seleção e expertise dos juízes. Com relação ao tempo de experiência que possuíam em CTI, CP e/ou Terapia Infusional, todos (100%, n = 10) apresentavam tempo superior a 10 anos de experiência (100%, n = 10), sendo 50% (n = 5) do IRNTO e 50% (n = 5) do IRNCA.

O IVC geral calculado foi 0,91, o que é considerado um ótimo IVC (COLUCI; ALEXANDRE; MILANI, 2015). O percentual de concordância geral entre os juízes calculado foi 80%, o qual, foi considerado satisfatório por ter atingido o valor mínimo sugerido por Coluci; Alexandre; Milani (2015).

$$IVC \text{ geral} = \frac{48 \text{ respostas "concordo fortemente"} + 61 \text{ "concordo"}}{120 \text{ (total de respostas)}} = \frac{109}{120} = 0,91$$

$$\% \text{ concordância geral} = \frac{8 \text{ participantes que concordaram}}{10 \text{ (total de participantes)}} \times 100 = 80\%$$

Tabela 1- Análise do perfil dos JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 1ª rodada

VARIÁVEIS	n	%
Profissão:		
Enfermeiro	5	50
Farmacêutico	3	30
Médico	2	20
Tempo de formação profissional:		
Inferior a 3 anos	0	0
De 3 a 5 anos	0	0
De 6 a 10 anos	0	0
Superior a 10 anos	10	100
Tempo de experiência em CTI / CP/ Terapia Infusional:		
Inferior a 3 anos	0	0
De 3 a 5 anos	0	0
De 6 a 10 anos	0	0
Superior a 10 anos	10	100
Instituição em que trabalha:		
IRNCA	5	50
IRNTO	5	50
Total de JEs respondentes:	10	100

Legenda: CTI = Centro de Terapia Intensiva; CP = Cuidados Paliativos; IRNCA = instituto referência nacional em câncer; IRNTO = instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia e JEs = juízes especialistas.

Fonte: Autoras, 2023.

As principais discordâncias concentraram-se sobre se “o conteúdo corresponde aos objetivos do guia proposto” (10% discordaram, n = 1), se “o conteúdo obedece a uma sequência lógica e de fácil entendimento” (10% discordaram, n = 1), se “o conteúdo apresenta de forma ordenada as informações necessárias para a segura prescrição, dispensação e administração de medicamentos e soluções por via subcutânea” (20% discordaram, n = 2) e se “as informações que o Guia apresenta são importantes para nortear médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca

da segura prescrição, dispensação e administração dos medicamentos por via subcutânea” (10% discordaram, n = 1). Tais dados podem ser mais bem visualizados na tabela 2.

Tabela 2- Análise da validação de conteúdo por JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 1ª rodada

Avaliações segundo CRITÉRIOS:		CF	C	D	DF	Total	IVC
		%	%	%	%	%	
OBJETIVOS:							
Nesta etapa será possível avaliar o guia com base nos objetivos ao qual o instrumento se destina. Os objetivos serão avaliados com base nos seguintes itens: o guia oferece diretrizes técnicas que norteiem profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca dos medicamentos e soluções passíveis de administração por via subcutânea.							
1-	Os parâmetros identificados como importantes para compor o Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos estão contemplados.	2	8	0	0	10	1,0
		20	80	0	0	100	
2-	Os objetivos do instrumento estão claros e atendem a proposta do Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea.	3	7	0	0	10	1,0
		30	70	0	0	100	
CONTEÚDO:							
Solicitamos que avalie o instrumento considerando os conteúdos baseados nos aspectos relacionados como medicamentos selecionados (para hidratação, dor, náuseas, vômitos e dispneia), diluição, infusão e compatibilidade medicamentosa.							
3-	O conteúdo corresponde aos objetivos do Guia proposto	5	4	1	0	10	0,90
		50	40	10	0	100	
4-	O conteúdo obedece a uma sequência lógica e de fácil entendimento.	5	4	1	0	10	0,90
		50	40	10	0	100	
5-	O conteúdo apresenta de forma ordenada as informações necessárias para a segura prescrição, dispensação e administração de medicamentos e soluções por via subcutânea.	2	6	2	0	10	0,80
		20	60	20	0	100	
6-	As informações que o Guia apresenta são importantes para nortear médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca da segura prescrição, dispensação e administração dos medicamentos por via subcutânea.	4	5	1	0	10	0,90
		40	50	10	0	100	
LINGUAGEM:							
Nesta etapa, avaliaremos os seguintes tópicos do Guia: esquema ilustrativo, nitidez, clareza e facilidade de leitura e compreensão na linguagem apresentada no Guia, relevância quanto sua utilização pelos profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros e contribuição de sua implementação como estratégia de administração segura de medicamentos.							
7-	O esquema ilustrativo mostra de forma clara o conteúdo apresentado	4	6	0	0	10	1,0
		40	60	0	0	100	
8-	O esquema ilustrativo demonstra nitidez adequada para visualização.	4	5	1	0	10	0,90
		40	50	10	0	100	
9-	O Guia apresenta linguagem clara e objetiva	4	5	1	0	10	0,90
		40	50	10	0	100	
10-	O Guia é relevante para que médicos, farmacêuticos e enfermeiros possam realizar a assistência adequada aos	6	3	1	0	10	0,90
		60	30	10	0	100	

pacientes de cuidados paliativos ortopédicos por via subcutânea.							
11-	O Guia contribui como estratégia de administração segura de medicamentos	5 50	4 40	1 10	0 0	10 100	0,90
12-	O Guia contribui para a prescrição, dispensação e administração segura de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos.	4 40	4 40	1 10	0 0	9 100	0,88

Legenda: CF = concordo fortemente, C = concordo, D = discordo, DF = discordo fortemente e Total = respostas totais.

Fontes: Autoras, 2023.

O campo aberto foi previsto para que os JEs registrassem suas críticas. Os principais comentários versaram sobre sugestões ou expressaram dúvidas que resultaram em (1) adequações de doses de alguns medicamentos (butilbrometo de escopolamina, dipirona, morfina, ondansetrona e tramadol), (2) adequações na forma de diluição (dipirona e midazolam), (3) adequações na forma de infusão (butilbrometo de escopolamina, dexametasona, dipirona, fentanil, furosemida, metoclopramida, midazolam, morfina e ondansetrona), (4) adequações na necessidade de sítio exclusivo para administração, (5) ajuste do tamanho da fonte do quadro de incompatibilidades e (6) sugestões de mudanças na ortografia e pontuação, que podem ser melhor visualizadas em vermelho nas figuras 3 e 4, que constituem a segunda versão (Versão 2) do guia elaborado a partir das análise/sugestões/críticas dos JEs. Da observação dessas figuras é possível perceber (7) a exclusão do KCl 10% do guia para soroterapia/fluidoterapia SC, visto que um juiz (médico paliativista), com mais de 10 anos de experiência clínica/prática, relatou nunca o ter prescrito. Desta forma, levando em consideração a expertise deste profissional e, por também se tratar de um medicamento de alta vigilância na instituição, optou-se por sua retirada do guia.

Ressalta-se ainda que alguns juizes sugeriram que na coluna “sítio específico”, fosse informado “qual” sítio seria o recomendado, bem como o volume máximo comportado por cada sítio. Diante destas observações e, a fim de evitar interpretações distintas, optou-se por (8) mudar o nome da coluna para “sítio exclusivo”, explicando, via e-mail, na 2ª rodada de validação de conteúdo pelos JEs, que tal coluna pretendia informar apenas acerca da viabilidade da mistura de medicamentos num mesmo sítio e, desta forma, caso afirmativo, a disponibilidade da consulta ao quadro de incompatibilidades medicamentosas. Ratificou-se também que o objetivo do estudo era propor um guia de medicamentos para uso *off-label* por via SC, o qual era conduzido por um profissional farmacêutico e que as informações acerca dos sítios mais adequados bem como os volumes máximos que devem ser infundidos em cada um deles, apesar

de muito pertinentes deverão ser estabelecidas pela enfermagem da Instituição e serão acrescentadas ao guia em momento oportuno, no futuro, quando da compilação dos dados. Assim, apesar de terem sido atingidos resultados bastante satisfatórios, segundo a metodologia escolhida, uma 2ª rodada de validação de conteúdo por JEs teve início a fim de aprimorar ainda mais o guia.

Acerca da seleção dos medicamentos constantes no guia versão 1, bem como suas apresentações comerciais e classes terapêuticas, não houve nenhuma crítica e/ou sugestão de alteração.

Segunda “rodada” da validação de conteúdo por JEs:

Nesta fase, a segunda versão do guia (versão 2) elaborado a partir das análises dos JEs (Quadros 3 e 4) bem como o *link* com formulário eletrônico foram enviados, via *e-mail* em abril de 2023, para os 11 juízes que aceitaram participar e assinaram o TCLE na 1ª rodada.

Em vermelho, no Quadro 3, é possível apreciar as modificações que foram atendidas a partir das análises dos JEs na 1ª rodada. No Quadro 4, é possível observar também que, a fim de aumentar o tamanho da fonte do quadro de compatibilidades medicamentosas, o sentido das palavras foi rotacionado para a vertical, o que permitiu tal façanha.

Quadro 3- Versão 2 do Guia de medicamentos e soluções para uso *off-label* pela via SC. Alterações destacadas em vermelho, segundo avaliações dos JEs após 1ª rodada. RJ, Brasil, 2023

GUIA DE DILUIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA						
FÁRMACO E APRESENTAÇÃO	CLASSE TERAPÊUTICA	DOSE*	DILUIÇÃO	INFUSÃO	SÍTIO EXCLUSIVO	OBSERVAÇÃO
BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA (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 precipitação com SF) 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 1ml 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	

LEGENDA: SF = abreviação para soro fisiológico 0,9% e BI = abreviação para 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.)
LEMBRETE:
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 128.

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

GUIA DE MEDICAMENTOS PARA SOROTERAPIA / FLUIDOTERAPIA SUBCUTÂNEA					
FÁRMACO	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

LEGENDA:
1) SF = abreviação para soro fisiológico 0,9%
2) SG 5% = abreviação para soro glicosado 5%
3) Veloc. = abreviação para "velocidade"

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

Fonte: Autoras, 2023.

Quadro 4- Versão 2 do Guia de incompatibilidades medicamentosas para terapia subcutânea. Os nomes dos medicamentos (nas colunas) foram verticalizados para otimizar o tamanho da fonte e, conseqüentemente, a leitura. RJ, Brasil, 2023

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 ESCOPIAMINA (HIOSCINA)	BROMOPRIDA	CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)	DEXAMETASONA	DIPIRONA	FENTANIL	FUROSEMIDA	HALOPERIDOL	INSULINA	METOCLOPRAMIDA	MIDAZOLAM	MORFINA	NALOXONA	ONDANSETRONA	TRAMADOL	
1 BUTILBROMETO DE ESCOPIAMINA (HIOSCINA)	*			C		C	I	C		C	C	C		C	C	BUTILBROMETO DE ESCOPIAMINA (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

Fonte: Autoras, 2023.

Nesta 2ª rodada, a análise do perfil do especialista, permitiu a constatação que dos 11 e-mails enviados, foram novamente obtidas 10 respostas assim distribuídas: 50% enfermeiros (n = 5), 30% farmacêuticos (n = 3) e 20% médicos (n = 2). Novamente, todos os juízes (100%, n = 10) relataram possuir mais de 10 anos de formação profissional, assim como mais de 10 anos de experiência em CTI e/ou CP e/ou Terapia Infusional, o que ratifica as respostas na 1ª rodada e a credibilidade da validação. Tal qual na 1ª etapa, 50% (n = 5) dos juízes eram do IRNTO e 50% (n = 5) do IRNCA (Tabela 3). A análise do perfil do JEs nesta rodada ficou exatamente igual ao da Tabela 1.

Tabela 3- Análise do perfil dos JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 2ª rodada

VARIÁVEIS	n	%
Profissão:		
Enfermeiro	5	50
Farmacêutico	3	30
Médico	2	20
Tempo de formação profissional:		
Inferior a 3 anos	0	0
De 3 a 5 anos	0	0
De 6 a 10 anos	0	0
Superior a 10 anos	10	100
Tempo de experiência em CTI / CP/ Terapia Infusional:		
Inferior a 3 anos	0	0
De 3 a 5 anos	0	0
De 6 a 10 anos	0	0
Superior a 10 anos	10	100
Instituição em que trabalha:		
IRNCA	5	50
IRNTO	5	50
Total de JEs respondentes:	10	100

Legenda: CTI = Centro de Terapia Intensiva; CP = Cuidados Paliativos; IRNCA = instituto referência nacional em câncer; IRNTO = instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia e JEs = juizes especialistas.

Fonte: Autoras, 2023.

Nesta etapa, o cálculo do IVC (IVC geral 2) passou de 0,91 para 0,97, o que é considerado um ótimo índice (COLUCI; ALEXANDRE; MILANI, 2015) e o percentual de concordância (geral 2) entre os JEs também melhorou passando de 80% para 90%, sendo que a única discordância foi sobre se “o conteúdo obedece a uma sequência lógica e de fácil entendimento” (10% discordaram, como na etapa anterior). No entanto, ratifica-se que apesar do IVC deste quesito não ter melhorado, permanecendo exatamente o mesmo valor (0,90), é possível depreender que ainda assim houve melhora dado que 80% (n = 8) concordaram fortemente e os outros 10% (n = 1) concordaram neste mesmo quesito nesta etapa. (Na 1ª rodada, apenas 50% (n = 5) concordavam fortemente e 40% (n = 4) apenas concordaram). Então, considerou-se que a avaliação deste quesito específico melhorou, pois, apesar de ainda permanecer o mesmo percentual de discordância (10%; n = 1), o percentual de concordância foi implementado: 30% (n = 3) dos que simplesmente concordavam passaram a concordar fortemente.) (Tabela 4). No campo em aberto, um juiz sugeriu a retirada das expressões “abreviação para” no rodapé dos guias, por considerar que é claramente subentendido, tendo

sido esta a única alteração (de efeito puramente estético) realizada para a versão final a ser utilizada na última etapa da validação.

$$IVC \text{ geral rodada (2)} = \frac{116 \text{ respostas "concordo fortemente" ou "concordo"}}{120 \text{ (total de respostas)}} = \frac{116}{120} = 0,97$$

$$\% \text{ concordância geral rodada (2)} = \frac{9 \text{ participantes que concordaram}}{10 \text{ (total de participantes)}} \times 100 = 90\%$$

Tabela 4- Análise da validação de conteúdo por JEs, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia) – 2ª rodada

Avaliações segundo CRITÉRIOS:	CF %	C %	D %	DF %	Total %	IVC
OBJETIVOS:						
Nesta etapa será possível avaliar o guia com base nos objetivos ao qual o instrumento se destina. Os objetivos serão avaliados com base nos seguintes itens: o guia oferece diretrizes técnicas que norteiem profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca dos medicamentos e soluções passíveis de administração por via subcutânea.						
1- Os parâmetros identificados como importantes para compor o Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos estão contemplados.	6 60	4 40	0 0	0 0	10 100	1
2- Os objetivos do instrumento estão claros e atendem a proposta do Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea.	5 55,6	4 44,4	0 0	0 0	9 100	1
CONTEÚDO:						
Solicitamos que avalie o instrumento considerando os conteúdos baseados nos aspectos relacionados como medicamentos selecionados (para hidratação, dor, náuseas, vômitos e dispneia), diluição, infusão e compatibilidade medicamentosa.						
3- O conteúdo corresponde aos objetivos do Guia proposto	6 60	4 40	0 0	0 0	10 100	1
4- O conteúdo obedece a uma sequência lógica e de fácil entendimento.	8 80	1 10	1 1 0	0 0	10 100	0,90
5- O conteúdo apresenta de forma ordenada as informações necessárias para a segura prescrição, dispensação e administração de medicamentos e soluções por via subcutânea.	6 60	4 40	0 0	0 0	10 100	1
6- As informações que o Guia apresenta são importantes para nortear médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca da segura prescrição, dispensação e administração dos medicamentos por via subcutânea.	6 60	4 40	0	0	10 100	1
LINGUAGEM:						
Nesta etapa, avaliaremos os seguintes tópicos do Guia: esquema ilustrativo, nitidez, clareza e facilidade de leitura e compreensão na linguagem apresentada no Guia, relevância quanto sua utilização pelos profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros e contribuição de sua implementação como estratégia de administração segura de medicamentos.						
Avaliações segundo CRITÉRIOS:	CF %	C %	D %	DF %	Total %	IVC

7-	O esquema ilustrativo mostra de forma clara o conteúdo apresentado	8 80	2 20	0 0	0 0	10 100	1
8-	O esquema ilustrativo demonstra nitidez adequada para visualização.	6 60	4 40	0 0	0 0	10 100	1
9-	O Guia apresenta linguagem clara e objetiva	7 70	3 30	0 0	0 0	10 100	1
10-	O Guia é relevante para que médicos, farmacêuticos e enfermeiros possam realizar a assistência adequada aos pacientes de cuidados paliativos ortopédicos por via subcutânea.	10 100	0 0	0 0	0 0	10 100	1
11-	O Guia contribui como estratégia de administração segura de medicamentos	8 88,9	1 11,1	0 0	0 0	9 100	1
12-	O Guia contribui para a prescrição, dispensação e administração segura de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos.	8 88,9	1 11,1	0 0	0 0	9 100	1

Legenda: CF = concordo fortemente, C = concordo, D = discordo, DF = discordo fortemente e Total = total de respostas.

Fontes: Autoras, 2023

Apenas para fins de esclarecimentos, explica-se que os números de respostas totais podem variar em diferentes quesitos, pois dado exigências éticas, as respostas não apresentavam caráter de obrigatoriedade e, talvez por pequenas distrações, alguns participantes “pularam” alguns itens. Aponta-se também que o título do guia pode variar, na medida que não pertencia a nenhum quesito de avaliação, tendo sempre sido mencionado aos participantes da pesquisa, como “título provisório”.

Assim, este guia final (versão 2) foi considerado aprovado para a última etapa do processo de validação de conteúdo: a validação pelos profissionais de saúde (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) do cenário de pesquisa a que se destina.

2ª etapa: validação de conteúdo pelos profissionais de saúde do CTI de um IRNTO.

Esta etapa ocorreu entre maio e julho de 2023. O período mais abrangente (3 meses) para coleta de dados nesta etapa visava captar o maior número de respostas possíveis, considerando o maior número de participantes que na etapa anterior. Ademais, tais participantes, por estarem envolvidos em suas rotinas ocupacionais em um setor altamente demandante (CTI), tendem naturalmente a ter também menor engajamento que o seletivo grupo de JEs, demandando reforços periódicos de lembretes acerca da importância de suas participações no processo de validação. Inclusive, nesta etapa, foi necessário a impressão do questionário de validação e do Guia (versão 2) em pôsteres no formato A3 na tentativa de aumentar a captação de dados, presencialmente. Ressalta-se apenas que, para esta etapa da avaliação, as alterações aprovadas em vermelho, da versão 2 (figuras 3 e 4), voltaram para a

cor preta, exceto pelo grifo original e específico de alerta para sempre diluir o eletrólito antes da administração.

Nesta oportunidade, foram disparados três *e-mails* contendo as cartas-convites para as chefias dos profissionais de saúde (médica, de enfermagem e da farmácia), os quais se encarregaram ou terceirizaram a distribuição da mensagem aos seus respectivos colaboradores. De todos os possíveis convidados (n = 99), 60 profissionais aceitaram participar, tendo preenchido o TCLE e o questionário após o aceite: 20 enfermeiros (55,6% do corpo de enfermagem do setor), 18 farmacêuticos (100% dos atuantes no setor) e 22 médicos (48,9% do corpo clínico do setor), conforme demonstra a tabela 5. Há de se considerar ainda que 5 enfermeiros se recusaram a participar da pesquisa e, havia profissionais de férias nos meses de maio, junho e julho, sendo 6 nos dois primeiros meses (3 em maio e 3 em junho) e 5 no último. Com relação aos médicos, havia 8 de férias em maio, 1 em junho e 13 em julho, além de 1 em licença em junho e julho. Desta forma, a representatividade absoluta da amostra (60 participantes) ficou assim distribuída: 33,3% enfermeiros, 30% farmacêuticos e 36,7% médicos, que foi considerada representativamente bem distribuída (heterogênea) e satisfatória para este estudo.

Tabela 5- Análise do perfil dos profissionais de saúde do CTI do IRNTO, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia):

Profissionais de saúde	TOTAL %	n %	Tempo de formação profissional				Tempo de experiência em CTI				IRNTO %	IRNCA %
			Inferior a 3 anos %	De 3 a 5 anos %	De 6 a 10 anos %	Superior a 10 anos %	Inferior a 3 anos %	De 3 a 5 anos %	De 6 a 10 anos %	Superior a 10 anos %		
			Enfermeiro	36 100	20 55,6	0	0	3 15	17 85	0		
Farmacêutico	18 100	18 100	0	0	0	18 100	5 27,8	5 27,8	2 11,1	6 33,3	18 100	0
Médico	45 100	22 48,9	0	0	0	22 100	0	0	0	22 100	22 100	0
Total	99 100	60 60,6	0	0	3 5	57 95	5 8,3	6 10	4 6,7	45 75	60 100	0

Legenda: CTI = centro de terapia intensiva; IRNTO = instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia; IRNCA = instituto referência nacional em câncer.

Fonte: Autoras, 2023

Ainda da análise da Tabela 5, é possível depreender o perfil dos profissionais participantes por categoria profissional. Assim, tem-se que 100% (n = 22) dos médicos participantes possuem tempo de formação profissional e experiência em CTI superior a 10 anos. No que tange a experiência dos enfermeiros, 17 (85%) apresentam tempo de formação e

experiência em CTI superior a 10 anos e 3 (15%) entre 6 e 10 anos de formação profissional e, dentre estes, apenas 1 apresenta (5%) entre 3 e 5 anos de experiência em CTI.

Dentre os farmacêuticos, 100% (n = 18) também apresentavam tempo de formação profissional superior a 10 anos. No entanto, curiosamente, acerca de suas experiências em CTI, as respostas variaram bastante com apenas 6 (33,3%) relatando experiência superior a 10 anos, 2 (11,1%) entre 6 e 10 anos, 5 (27,8%) entre 3 e 5 anos e 5 (27,8%) inferior a 3 anos. Tal heterogeneidade nas respostas deve-se provavelmente à diferenças na interpretação desta pergunta, pois os farmacêuticos (que ficam fisicamente na farmácia central) devem, segundo rotina interna, analisar todas as prescrições do CTI antes da dispensação dos medicamentos a este setor, mas como não cabia haver uma pergunta exclusiva para farmacêuticos num questionário único, é provável que tais profissionais não tenham assimilado que a expressão “tempo de experiência em CTI”, compreendia suas atividades rotineiras (mesmo que na farmácia central) referentes aos pacientes do CTI: de análise prévia das prescrições antes da dispensação dos medicamentos para os pacientes do setor, fazendo com que muitos subestimassem suas experiências profissionais no setor.

Apesar disso, é possível depreender que os profissionais de saúde atuantes no setor, apresentam em sua grande maioria larga expertise em suas atividades, com 75,4% dos respondentes totais possuindo mais de 10 anos de experiência em CTI, estando, portanto, aptos a validarem o Guia.

O IVC calculado nesta etapa foi 0,98, mantendo o excelente resultado encontrado na etapa anterior (COLUCI; ALEXANDRE; MILANI, 2015). O percentual de concordância entre os profissionais de saúde do setor calculado foi 90%, o qual foi considerado satisfatório dado o tamanho significativamente maior da amostra e por também ter atingido o valor recomendado por Colucci; Alexandre; Milani (2015).

$$IVC \text{ geral público} - \text{alvo} = \frac{412 \text{ respostas "concordo fortemente" ou } 292 \text{ "concordo"}}{717 \text{ (total de respostas)}} = \frac{704}{717} = 0,98$$

$$\% \text{ concordância geral público} - \text{alvo} = \frac{54 \text{ participantes que concordaram}}{60 \text{ (total de participantes)}} \times 100 = 90\%$$

Tabela 6- Análise da validação de conteúdo pelos profissionais de saúde do IRNTO, segundo formulário construído especificamente para validação do instrumento (Guia)

Avaliações segundo CRITÉRIOS:		CF	C	D	DF	Total	IVC
		%	%	%	%	%	
OBJETIVOS:							
Nesta etapa será possível avaliar o guia com base nos objetivos ao qual o instrumento se destina. Os objetivos serão avaliados com base nos seguintes itens: o guia oferece diretrizes técnicas que norteiem profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca dos medicamentos e soluções passíveis de administração por via subcutânea.							
1-	Os parâmetros identificados como importantes para compor o Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos estão contemplados.	30	29	1	0	60	0,98
		50	48,3	1,7	0	100	
2-	Os objetivos do instrumento estão claros e atendem a proposta do Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea.	31	30	0	0	61	1,00
		50,8	49,2	0	0	100	
CONTEÚDO:							
Solicitamos que avalie o instrumento considerando os conteúdos baseados nos aspectos relacionados como medicamentos selecionados (para hidratação, dor, náuseas, vômitos e dispneia), diluição, infusão e compatibilidade medicamentosa.							
3-	O conteúdo corresponde aos objetivos do Guia proposto	32	29	0	0	61	1,00
		52,5	47,5	0	0	100	
4-	O conteúdo obedece a uma sequência lógica e de fácil entendimento.	30	29	2	0	61	0,97
		49,2	47,5	3,3	0	100	
5-	O conteúdo apresenta de forma ordenada as informações necessárias para a segura prescrição, dispensação e administração de medicamentos e soluções por via subcutânea.	31	29	1	0	61	0,98
		50,8	47,5	1,7	0	100	
6-	As informações que o Guia apresenta são importantes para nortear médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca da segura prescrição, dispensação e administração dos medicamentos por via subcutânea.	43	16	2	0	61	0,97
		70,5	26,2	3,3	0	100	
LINGUAGEM:							
Nesta etapa, avaliaremos os seguintes tópicos do Guia: esquema ilustrativo, nitidez, clareza e facilidade de leitura e compreensão na linguagem apresentada no Guia, relevância quanto sua utilização pelos profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros e contribuição de sua implementação como estratégia de administração segura de medicamentos.							
7-	O esquema ilustrativo mostra de forma clara o conteúdo apresentado	35	22	4	0	61	0,93
		57,4	36,1	6,6	0	100	
8-	O esquema ilustrativo demonstra nitidez adequada para visualização.	32	25	4	0	61	0,93
		52,4	41	6,6	0	100	
9-	O Guia apresenta linguagem clara e objetiva	40	18	3	0	61	0,95
		65,6	29,5	4,9	0	100	
10-	O Guia é relevante para que médicos, farmacêuticos e enfermeiros possam realizar a assistência adequada aos pacientes de cuidados paliativos ortopédicos por via subcutânea.	38	21	2	0	61	0,97
		62,3	34,4	3,3	0	100	

11- O Guia contribui como estratégia de administração segura de medicamentos	36 59	24 39,3	1 1,7	0 0	61 100	0,98
12- O Guia contribui para a prescrição, dispensação e administração segura de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos.	34 57,6	23 39	2 3,4	0 0	59 100	0,97

Legenda: CF = concordo fortemente, C = concordo, D = discordo, DF = discordo fortemente e Total = total de respostas.

Fontes: Autoras, 2023

Apesar de algumas sugestões de melhorias, estas não se repetiam com frequência entre os diferentes participantes e, corria-se o risco de, para satisfazer uma única opinião pessoal, desagradar os demais em uma segunda rodada. Assim, como os resultados encontrados foram considerados bastante satisfatórios (com nenhum item apresentando IVC abaixo de 0,90), não foi realizada qualquer alteração e/ou adequação no Guia final (versão 2), ficando esta versão final mantida.

Por fim, destaca-se como as principais dificuldades e/ou fatores limitantes para a realização deste estudo, a árdua coleta de dados *online* provenientes sobretudo dos profissionais atuantes no CTI, além da escassez de estudos nesta temática para a proposição do questionário de avaliação. Como aspecto positivo, chama a atenção o fato de não ter sido detectado nenhuma resposta “discordo fortemente” em nenhuma etapa deste estudo bem como a relevância do desenvolvimento de guias validados de medicamentos que sejam eficazes na orientação de profissionais de saúde ao longo da trajetória do medicamento até o paciente, frente à escassez de estudos neste formato.

Destaca-se que como não foi encontrada uma definição, conceito legal e/ou oficial no país para “*off-label*”, neste guia tal expressão é utilizada segundo o entendimento mundial que se trata do uso de medicamentos registrados (no caso do Brasil, na ANVISA) em indicações, doses, vias ou populações diferentes daquelas constantes em seu registro (bula) (WERNLI et al, 2022; KOSZMA et al, 2021; SMITHBURGER et al, 2015; VIEIRA et al, 2021; MOREIRA et al, 2023; RUSZ et al, 2021; CHAVES et al, 2023; SHOULDERS et al, 2017; ANICETO, 2019; SILVEIRA, 2019).

Contudo, a lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, em sua exposição de motivos, explica que ela “altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)”. Desta breve explicação, ratifica-se observação da não utilização oficial/legal da expressão “*off-label*”, embora

depreenda-se sua intenção e significado: medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada pela ANVISA, ou seja, distinta da bula. E, por indicação de uso distinta da bula, a pesquisadora principal deste estudo (e muitos outros pelo mundo) entende como todas as indicações (de uso) previstas em bula: a bula indica a dose, indica a posologia, indica a(s) via(s) de administração, indica a população a que se destina o medicamento e indica (ou aponta) as indicações terapêuticas (tratamento de sintomas, patologias, diagnóstico etc.) bem como indica (ou aponta) as contraindicações do medicamento.

Todavia, as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde, são estabelecidas pela Resolução 47 de 8 de setembro de 2009, da ANVISA. Em seu ANEXO 1 consta no campo “informações para o paciente”, a pergunta “Para que este medicamento é indicado?”, e a sugestão/orientação como resposta “Descrever as indicações de uso do medicamento devidamente registradas na Anvisa indicando o objetivo terapêutico, ou seja, se é destinado para o tratamento, diagnóstico, auxiliar no diagnóstico ou prevenção. Exemplos: Este medicamento é destinado ao tratamento de... Este medicamento é destinado ao tratamento e prevenção de ...”.

Desta forma, o termo indicação de uso parece ser interpretado exclusiva ou restritamente como indicação terapêutica tanto pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) quanto pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), apesar da via de administração (seja ela distinta ou não do que está previsto na bula) ser uma forma de uso de um medicamento. Tal fato é compreensível na medida que, (1) além de estar embasado por uma resolução, geralmente, (2) é a indicação terapêutica (tratamento, diagnóstico ou prevenção) – ou de uso, segundo a resolução - o principal fator motivador a desencadear processos de judicialização da saúde com vistas a incorporação de medicamentos ainda não disponíveis no SUS, pelo Ministério da Saúde (e nunca a via de administração, por exemplo).

Cabe destacar ainda que, a resolução nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, e estabelece a realização de ensaios clínicos (ECs) (de fase III) para medicamentos registrados no Brasil que objetivem avaliar a eficácia e segurança para fins de registro ou renovação, quando fornecerem subsídios para nova via de administração (artigo 2º, parágrafo único, inciso II e artigo 3º, inciso I).

Entretanto não se pode ignorar que (1) realizar ECs em pacientes de CP é extremamente complexo: além das questões éticas e legais já citadas anteriormente, a interpretação clínica das respostas observadas relativas a eficácia e segurança ficam bastante comprometidas na medida que tais pacientes são, em geral, polifarmácia e não é possível concluir com certeza absoluta que as respostas observadas durante o EC são exclusivas do medicamento administrado *off-label* pela via SC ou de sua interação com os demais medicamentos (polifarmácia) ou até mesmo decorrentes da evolução natural do quadro clínico paliativo do participante do EC.

Ademais, há de se considerar ainda que (2) todos os medicamentos selecionados para o Guia já não possuem mais patentes, tendo todos eles concorrentes genéricos no livre mercado. Sem desmerecer a importância da política de medicamentos genéricos no país, não se pode ignorar que ECs são extremamente onerosos financeiramente, e desta forma, não há estímulo para um laboratório (detentor da patente original) investir em estudos para ampliação de via de administração, se os laboratórios dos medicamentos genéricos apenas incorporarão os resultados desses novos estudos em seus registros na ANVISA e continuarão a vendê-los mais barato. Obviamente, o detentor da patente original precisaria elevar o preço final de seu produto para compensar todo o investimento no estudo realizado, ficando em desvantagem competitiva no mercado. Logo, não há incentivo (ou estímulo) para tal do ponto de vista mercadológico.

Desta forma, a exigência de estudos considerados “padrão-ouro” (ensaios clínicos) para avaliação de eficácia e segurança para uma nova via de administração, evidencia o nível de seriedade que deve (ou deveria) ser considerada a administração de um medicamento por uma nova via, originalmente não prevista em seu registro (bula) e, conseqüentemente, a análise e emissão de um parecer para incorporação desta nova tecnologia (guia de medicamentos para uso *off-label* pela via SC) numa rotina hospitalar pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde institucional.

Todavia, cumpre ressaltar que de acordo com a Política de Avaliação de Tecnologia em Saúde nº 20 do IRNTO (cenário de pesquisa), a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tem como objetivo a avaliação contínua e sistemática de tecnologias já incorporadas e institucionalizadas, pois desta forma é possível a obtenção de indicadores de qualidade, segurança e desempenho, indicando e projetando mudanças em uma determinada tecnologia. Assim, apesar de todos os medicamentos constantes no Guia já estarem incorporados ao SUS e serem padronizados na instituição, ainda assim, para solicitação de apreciação pelo NATS institucional é necessário, primeiramente, a institucionalização do Guia (versão final validada pelos profissionais atuantes no CTI do IRNTO) através da efetiva implementação da rotina

institucional (temporariamente suspensa devido à ausência de um Guia norteador) e/ou implementação de protocolo clínico institucional para esta prática (terapia subcutânea e hipodermóclise), inexistente até o momento na instituição.

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu concluir a elaboração e validação do Guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* por via SC, tendo sido considerado válido pelos JEs e legitimado sua validação pelos profissionais de saúde do cenário da pesquisa.

Outrossim, este guia serve de fonte de consulta e suporte aos profissionais da assistência. Baseado em evidências científicas recentes e atualizadas; e alinhado às melhores práticas, promove a padronização de condutas com vistas a evitar erros de medicação, minimizando e/ou evitando a ocorrência de agravos relacionados a prescrição pelo médico, dispensação pela farmácia e administração pela enfermagem.

Desta forma, no contexto da segurança do paciente em uso *off-label* de medicamentos, esta tecnologia em saúde está adequada e contribui com o uso seguro dos medicamentos em questão ao longo de sua trajetória até o paciente.

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

Ratifica-se ainda que o fruto deste estudo foi apresentado no I Simpósio Internacional em Assistência Farmacêutica: um enfoque em Ciência, Tecnologia e Inovação, realizado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia – INTO, Rio de Janeiro/RJ nos dias 13 e 14 de setembro de 2023 na forma de pôster eletrônico sob o título “Elaboração de um guia de medicamentos validado para uso *off-label* pela via subcutânea em pacientes de traumatologia e ortopedia”, tendo recebido, pela comissão organizadora do evento, uma menção honrosa pela primazia em qualidade e rigor metodológico com o qual foi desenvolvido.

FINANCIAMENTO

O estudo foi financiado com recursos próprios do pesquisador principal, sem qualquer fonte de patrocínio.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, N. M. C.; COLUCI, M. Z. O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 3061–3068, jul. 2011.

ANICETO, D.L.F.P., **ANVISA E O USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS: AS RELAÇÕES ENTRE EVIDÊNCIAS E REGULAÇÃO**, Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 70 fls, 2019.

AZEVEDO, E. F.; BARBOSA, L. A.; CASSIANI, S. H. D. B. Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, p. 817–822, 2012.

BEAUDART, C. et al. Medication administration errors in the domain of infusion therapy in intensive care units: a survey study among nurses. **Archives of Public Health = Archives Belges De Sante Publique**, v. 81, n. 1, p. 23, 15 fev. 2023.

BEGG, D. P. Disturbances of thirst and fluid balance associated with aging. **Physiology & Behavior**, v. 178, p. 28–34, 1 set. 2017.

BRINGEL, K. K. M. C. et al. Construção e validação de um guia da rede SUS em um município da Baixada Maranhense. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e43311125192–e43311125192, 11 jan. 2022.

BROADHURST, D. et al. Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. **PloS One**, v. 15, n. 8, p. e0237572, 2020.

CABAÑERO-MARTÍNEZ, M. J. et al. Perceptions of health professionals on subcutaneous hydration in palliative care: A qualitative study. **Palliative Medicine**, v. 30, n. 6, p. 549–557, jun. 2016.

CABAÑERO-MARTÍNEZ, M. J. et al. Availability and perceived usefulness of guidelines and protocols for subcutaneous hydration in palliative care settings. **Journal of Clinical Nursing**, v. 28, n. 21–22, p. 4012–4020, nov. 2019.

CACCIALANZA, R. et al. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 42, n. 2, p. 296–307, fev. 2018.

CÂNCER, B. M. DA S. S. DE A. À S. I. N. DE. Terapia subcutânea no câncer avançado. Em: **Terapia subcutânea no câncer avançado**. [s.l: s.n.]. p. 29–29.

CARDOSO, V. M. V. Hipodermóclise e a Via Subcutânea no Controlo Sintomático em Contexto Paliativo: Perceção dos Enfermeiros Portugueses. 6 abr. 2018.

CARVALHO, D. M. DA S. A Via subcutânea na gestão dos sintomas na pessoa em fim de vida: perspetivas dos profissionais de saúde. 2019.

CHAVES, E. F. et al. Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. e20238, 23 jan. 2023.

COELHO, T. A.; WAINSTEIN, A. J. A.; DRUMMOND-LAGE, A. P. Hypodermoclysis as a Strategy for Patients With End-of-Life Cancer in Home Care Settings. **The American Journal of Hospice & Palliative Care**, v. 37, n. 9, p. 675–682, set. 2020.

COLUCI, M. Z. O.; ALEXANDRE, N. M. C.; MILANI, D. Construção de instrumentos de medida na área da saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 925–936, mar. 2015.

CORREIA, G. B.; BATISTA, A. M. LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DE GUIA DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS PÓS RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO EM HOSPITAL MATERNO-INFANTIL. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 1, p. 81–85, 30 mar. 2021.

DESTREM, A. L. et al. Subcutaneous teicoplanin in staphylococcal bone and joint infections. **Medicine Et Maladies Infectieuses**, v. 50, n. 1, p. 83–86, fev. 2020.

DICKMAN, A. et al. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. **BMC Palliative Care**, v. 16, p. 22, 23 mar. 2017.

DIONISI, S. et al. Medication Errors in Intensive Care Units: An Umbrella Review of Control Measures. **Healthcare (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 7, p. 1221, 29 jun. 2022.

ESMERAY, G.; ŞENTURAN, L.; DÖVENTAŞ, A. A study on efficacy of hydration administered by subcutaneous infusion in geriatric patients. 2018.

FARZI, S. et al. Causes of Medication Errors in Intensive Care Units from the Perspective of Healthcare Professionals. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 6, n. 3, p. 158–165, 2017.

FERRY, T. et al. Editorial: Innovative Approaches in the Management of Bone and Joint Infection. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 789092, 18 nov. 2021.

FORBAT, L. et al. How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. **Journal of Clinical Nursing**, v. 26, n. 9–10, p. 1204–1216, maio 2017.

GOMES, N. S. et al. Nursing knowledge and practices regarding subcutaneous fluid administration. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 5, p. 1096–1105, out. 2017.

GOMES, N. S. et al. VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO PROFISSIONAL ACERCA DA HIPODERMÓCLISE. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 8, n. 1, 13 ago. 2019.

GORSKI, L. A. et al. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. **Journal of Infusion Nursing**, v. 44, n. 1S, p. S1–S224, jan. 2021.

GOUTELLE, S. 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.

ISMP. , [s.d.]. Disponível em: <<https://www.ismp-brasil.org/site/noticia/prevenindo-erros-de-medicacao-na-atencao-primaria-em-saude/>>. Acesso em: 31 ago. 2023

JUMPERTZ, M. et al. Subcutaneously administered antibiotics: a review. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 78, n. 1, p. 1–7, 23 dez. 2022.

KOSZMA, E. I. A. et al. USE OF OFF-LABEL MEDICATIONS IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, p. e2020063, 2021.

LAHER, A. E. et al. Medication Errors at a Tertiary Hospital Intensive Care Unit. **Cureus**, v. 13, n. 12, p. e20374, [s.d.].

LAHER, A. E. et al. Medication Errors at a Tertiary Hospital Intensive Care Unit. **Cureus**, v. 13, n. 12, p. e20374, [s.d.].

LAT, I. et al. Off-label medication use in adult critical care patients. **Journal of Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 89–94, fev. 2011.

LOCKE, K. W.; MANEVAL, D. C.; LABARRE, M. J. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. **Drug Delivery**, v. 26, n. 1, p. 98–106, dez. 2019.

MARÍN, M. Z. R. et al. Estrategias para la prevención de errores en la administración de medicamentos intravenosos. **Investigación en Enfermería: Imagen y Desarrollo**, 16 dez. 2021.

MOREIRA, L. 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 public hospital. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 14, n. 1, p. 868–868, 31 mar. 2023.

MULAC, A. et al. Severe and fatal medication errors in hospitals: findings from the Norwegian Incident Reporting System. **European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice**, v. 28, n. Suppl 2, p. e56–e61, nov. 2021.

NASCIMENTO, I. R. C. DO; JORGE, M. S. B.; LEITÃO, I. M. T. DE A. Validação de Protocolos de Avaliação Psicológica e Indicadores de Atendimento em Psico-Oncologia. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 41, p. e225481, 29 out. 2021.

PAGE, M. J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 2, 2022.

PAIXÃO, F. M. DA et al. Gravidade das incompatibilidades medicamentosas em pacientes críticos: Uma revisão integrativa. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 9, n. 51, p. 1907–1912, 2019.

PEETERS, O. 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. 622, 3 nov. 2016.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem - 7ed: Avaliação de Evidências para a Prática da Enfermagem**. [s.l.] Artmed Editora, 2016.

PONTALTI, G. et al. Via subcutânea: segunda opção em cuidados paliativos. **Clinical and Biomedical Research**, v. 32, n. 2, 20 jul. 2012.

POUDEROUX, C. 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, 1 jul. 2019.

QUAGLIO, R. DE C. et al. Medicamentos passíveis de infusão por hipodermóclise. **Medicina (Ribeirão Preto)**, p. 55–68, 2018.

RUIZ, M. E.; SCIOLI MONTOTO, S. Routes of Drug Administration. Em: **ADME Processes in Pharmaceutical Sciences**. [s.l: s.n.]. p. 97–133.

RUSZ, C.-M. et al. Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 19, p. 10447, jan. 2021.

SAGINI, D. O.; ABOULAFIA, A. J. Palliative care and orthopedics: what is on the horizon? **The Surgical Clinics of North America**, v. 85, n. 2, p. 347–357, abr. 2005.

SANTOS, G. P. et al. Desenvolvimento de um guia de incompatibilidade em Y para medicamentos endovenosos em um Hospital Universitário de Sergipe. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e26512340717–e26512340717, 19 mar. 2023.

SHOULDERS, B. R. et al. Characterization of Guideline Evidence for Off-label Medication Use in the Intensive Care Unit. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 51, n. 7, p. 529–542, jul. 2017.

SILVA, I. N. DE C. J. A. G. DA. Cuidados paliativos: vivências e aplicações práticas do Hospital do Câncer IV. Em: **Cuidados paliativos: vivências e aplicações práticas do Hospital do Câncer IV**. [s.l: s.n.].

SILVEIRA, M.C., **O uso off-label de medicamentos no Brasil**, Dissertação de mestrado, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 196 fls, 2019.

SMITHBURGER, P. L. et al. A Multicenter Evaluation of Off-Label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical Intensive Care Units. **Critical care medicine**, v. 43, n. 8, p. 1612–1621, ago. 2015.

SONA MACKOVA, P. S.; KAREL URBANEK, Z. M. Medication Errors in Intravenous Drug Preparation and Administration: A Brief Review. **Journal of Nursing & Care**, v. 04, n. 05, 2015.

SOUZA, M. T. D.; SILVA, M. D. D.; CARVALHO, R. D. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

VASCONCELLOS, C. F.; MILÃO, D. Hipodermóclise: alternativa para infusão de medicamentos em pacientes idosos e pacientes em cuidados paliativos. **PAJAR - Pan-American Journal of Aging Research**, v. 7, n. 1, p. e32559–e32559, 17 jun. 2019.

VERAS, G. L. et al. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NO USO DA HIPODERMÓCLISE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS:: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. **Revista Gestão & Saúde**, v. 5, n. 4, p. 2877–2893, 31 out. 2014.

VIDAL, M. et al. A Prospective Study of Hypodermoclysis Performed by Caregivers in the Home Setting. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 52, n. 4, p. 570- 574.e9, out. 2016.

VIEIRA, V. C. et al. Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 2, 2021.

WERNLI, U. et al. Subcutaneous Drugs and Off-label Use in Hospice and Palliative Care: A Scoping Review. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 64, n. 5, p. e250–e259, nov. 2022.

ZALOGA, G. P. et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Parenteral Nutrition in Older Patients: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 41, n. 7, p. 1222–1227, set. 2017.

3.3 PRODUTO 3- PRODUÇÃO TÉCNICA: GUIA FARMACOTERAPÊUTICO PARA USO OFF-LABEL PELA VIA SUBCUTÂNEA EM PACIENTES DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPIEDIA

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

Fernanda Maria Ramos dos Santos¹ e Danielle Galdino de Paula²

¹Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional (PPGSTEh). Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Fundamental, Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

Resumo da Produção Técnica e Tecnológica (PTT)

Objetivo: Orientar, padronizar cuidados, e oferecer informações (baseadas em evidências e alinhadas com as melhores práticas clínicas) sobre os medicamentos, doses, formas de preparo e administração e incompatibilidades medicamentosas para o seguro uso *off-label* de medicamentos pela via SC destinados a pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia para fins de hidratação e controle farmacológico de dor, náuseas, vômitos e dispneia. **Tipologia/Estratificação da produção técnica:** Manual ou protocolos, com estratificação T1 = 100. **Método:** Estudo com utilização de duas abordagens metodológicas: primeiramente, uma revisão sistemática para elaboração do guia, seguida de um estudo descritivo exploratório, quantitativo de validação de conteúdo. **Resultados:** O guia contempla os nomes e apresentações comerciais dos medicamentos, classes terapêuticas, doses, modos de diluição e infusão,

recomendações de sítio exclusivo, observações e quadro de incompatibilidades medicamentosas, à parte. Apresenta ainda outras informações que visam orientar o seguro uso *off-label* pela via SC, como: algumas definições, público-alvo, indicações e contra-indicações, vantagens e desvantagens, cinética do tecido SC, combinações de fármacos e estabilidades das soluções, uso de antibióticos, monitoramento e acompanhamento das reações adversas. **Conclusão, aplicabilidade e impacto:** Trata-se de uma produção técnica de alta complexidade: demanda sinergia e associação de diferentes áreas do conhecimento e a interação de múltiplos atores (médicos, farmacêuticos e enfermeiros). Apresenta também alta aplicabilidade, impacto e caráter inovador, pois foi validado e adaptado à realidade clínica e necessidades dos pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia, aumentando sua aceitação e confiança, e incentivando sua utilização na prática de administração *off-label* de medicamentos pela via SC. O guia contribui para a segurança do paciente e dos profissionais que o utilizarem por reduzir a ocorrência de erros de medicação e ajudar a controlar variabilidades injustificadas nos diferentes processos (seja na prescrição, dispensação e/ou administração dos medicamentos) relacionados ao uso *off-label* de medicamentos. **Termos controlados/não controlados:** Infusão subcutânea. Uso *off-label*. Guias. Erros de medicação. Segurança do paciente.



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.

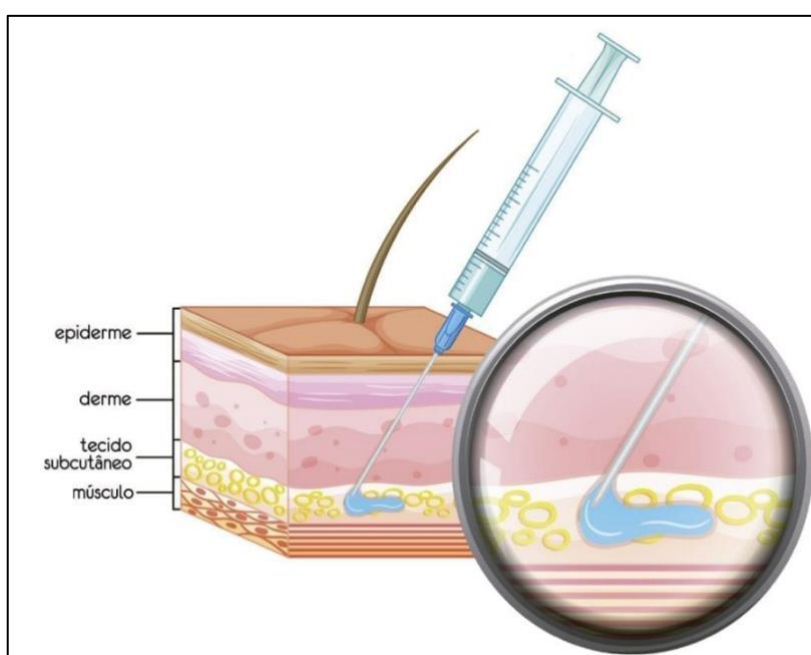
Assim, o uso *off-label* de medicamentos deve **SEMPRE** basear-se em evidências que apoiem seu uso **em cenários clínicos específicos carentes de dados robustos**, onde o benefício teórico superaria os riscos potenciais³⁹, como é o caso deste específico cenário: CP em CTI! Ademais, o uso *off-label* 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!!

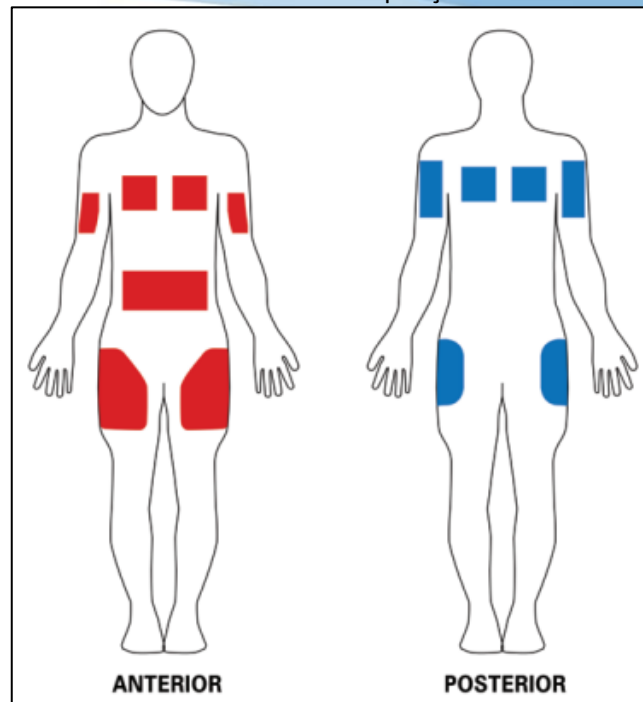
Ajudando a modelar os contornos do corpo e funcionando como uma camada de isolamento térmico e armazenamento de energia e de proteção contra pressões e traumas mecânicos, o tecido SC ou hipoderme – a terceira camada da pele - localiza-se entre a derme e o espaço intramuscular (IM), estendendo-se por 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:

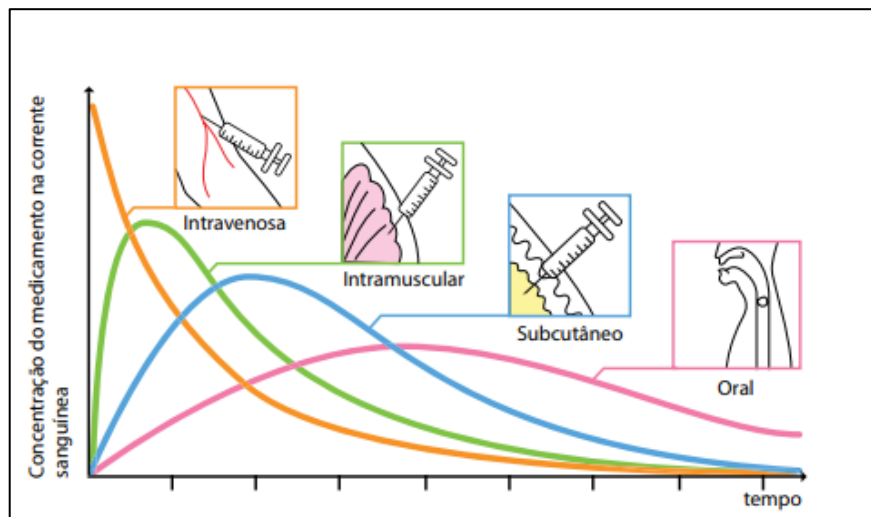
Fatores influenciadores da absorção após administração SC:

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,** consequentemente, 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 ESCOPIAMINA (HIOSCINA)	BROMOPRIDA	CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)	DEXAMETASONA	DIPIRONA	FENTANIL	FUROSEMIDA	HALOPERIDOL	INSULINA	METOCLOPRAMIDA	MIDAZOLAM	MORFINA	NALOXONA	ONDANSETRONA	TRAMADOL	
1 BUTILBROMETO DE ESCOPIAMINA (HIOSCINA)	*			C		C	I	C		C	C	C		C	C	1 BUTILBROMETO DE ESCOPIAMINA (HIOSCINA)
2 BROMOPRIDA		*					I									2 BROMOPRIDA
4 CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)			*				I									4 CLORETO DE SÓDIO 20% (NaCl 20%)
5 DEXAMETASONA	C			*		I	I	I	C	C	I	C		I	C	5 DEXAMETASONA
6 DIPIRONA					*		I									6 DIPIRONA
7 FENTANIL	C			I		*	I	C		C	C			C		7 FENTANIL
8 FUROSEMIDA	I	I	I	I	I	I	*	I	I	I	I	I	I	I	I	8 FUROSEMIDA
9 HALOPERIDOL	C			I		C	I	*		C	C	C		C	C	9 HALOPERIDOL
10 INSULINA				C			I		*	C	C	C				10 INSULINA
11 METOCLOPRAMIDA	C			C		C	I	C	C	*	C	C		C	C	11 METOCLOPRAMIDA
12 MIDAZOLAM	C			I		C	I	C	C	C	*	C		C	C	12 MIDAZOLAM
13 MORFINA	C			C			I	C	C	C	C	*		C	I	13 MORFINA
14 NALOXONA							I						*			14 NALOXONA
15 ONDANSETRONA	C			I		C	I	C		C	C	C		*		15 ONDANSETRONA
16 TRAMADOL	C			C			I	C		C	C	I			*	16 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 conseqüente 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. Hipodermóclise 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.

3.4 PRODUTO 4- ARTIGO: ANÁLISE DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES DECORRENTES DE INTOXICAÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NO RIO DE JANEIRO (2014 A 2019)

Este artigo foi publicado na Revista Concilium em 13/07/2023.

DOI: <https://doi.org/10.53660/CLM-1656-23J47>

Análise das internações hospitalares decorrentes de intoxicações e reações adversas a medicamentos no Rio de Janeiro (2014 a 2019)

Fernanda Maria Ramos dos Santos¹, Alexia Gabriele de Oliveira Sobreira², Elen Guimarães Mota² e Danielle Galdino de Paula²

¹Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional (PPGSTEH). Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Fundamental, Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

RESUMO

A fim de analisar as características epidemiológicas das internações hospitalares (IH) geradas por reações adversas a medicamentos e intoxicações medicamentosas (INTOX MED) no estado do Rio de Janeiro entre 2014 e 2019, realizou-se um estudo retrospectivo, utilizando a biblioteca MicrodataSUS para a aquisição de micro dados de Sistemas de Informação em Saúde (SIS) seguida de posterior análise estatística realizada pelo *software* R Commander®. Tais IH foram geradas majoritariamente por INTOX MED ($p < 0,001$) com predomínio dos casos em indivíduos do sexo masculino (64,21%), principalmente em caráter de urgência médica (81,15%) com demandas prioritárias de atendimento pela psiquiatria (48,16%) e clínica médica (36,93%) e muito baixa mortalidade (97,1%). A idade do indivíduo não influencia os números de dias de permanência no hospital. Por outro lado, quanto maior o número de dias internado, maiores são os valores gastos totais ($p < 0,001$). Evidencia-se a necessidade de adoção de programas mais efetivos de farmacovigilância a fim de evitar e/ou diminuir agravos à saúde dos indivíduos bem como reduzir demandas e gastos evitáveis.

Palavras-chave: Intoxicação; Efeitos colaterais e reações adversas a medicamentos; Farmacoepidemiologia; Farmacovigilância; Uso indevido de medicamentos

ABSTRACT

In order to analyze the epidemiological characteristics of hospitalizations generated by adverse drug reactions and drug intoxication (DI) in the state of Rio de Janeiro between 2014 and 2019, a retrospective study was carried out, using the MicrodataSUS library for the acquisition of micro data from Health Information Systems followed by subsequent statistical analysis performed by the R Commander® software. Such hospitalizations were generated mostly by DI ($p < 0,001$) with a predominance of cases in males (64.21%), mainly in a medical emergency (81.15%) with priority demands for care by psychiatry (48.16%) and clinical medical (36.93%)

and very low mortality (97.1%). The individual's age does not influence the number of days spent in the hospital. On the other hand, the greater the number of hospitalized days, the greater the total amounts spent ($p < 0,001$). The need to adopt more effective pharmacovigilance programs is evident in order to avoid and/or reduce harm to the health of individuals, as well as to reduce demands and avoidable expenses.

Keywords: Poisoning; Drug-related side effects and adverse reactions; Pharmacoepidemiology; Pharmacovigilance; Drug misuse

INTRODUÇÃO

A farmacoepidemiologia é um campo em ascensão, visto que sua importância tem sido cada vez mais reconhecida por promover maior entendimento sobre o uso e os efeitos dos medicamentos na prática, num grande número de pessoas. A promoção do uso seguro e racional de medicamentos com uma melhor relação custo-benefício seja pelo governo, formuladores de políticas ou outros profissionais de saúde, depende da compreensão desta ciência (MOTA; KUCHENBECKER, 2017).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), reações adversas a medicamentos (RAM) é definida como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. A principal diferença entre RAM e intoxicações medicamentosas (INTOX MED) é que a primeira ocorre com o uso do medicamento em doses terapêuticas, já a segunda ocorre com doses acima da terapêutica (LOPES *et al*, 2019).

O Brasil ocupa a quinta posição dentre os países que mais consomem medicamentos no mundo (SERENO; SILVA; DA SILVA, 2020). O crescente desenvolvimento das indústrias químicas e farmacêuticas, com investimento pesado em propaganda e *marketing*, entre muitos outros fatores, favorecem não apenas a automedicação e a “empurroterapia”, mas também o aumento da oferta, disponibilidade e acesso de medicamentos no mercado, o que contribui, conseqüentemente, para o aumento das ocorrências de RAM e INTOX MED (GERMANO; ALONZO, 2015). Logo, não é de se estranhar que pesquisas associem RAM e INTOX MED às causas de hospitalizações (TELES *et al*, 2013; VARALLO, 2010), constituindo-se assim em problema de grande relevância econômica e de saúde pública para o país.

No Brasil a principal fonte de dados sobre RAM e INTOX MED são os sistemas de informação baseado em notificações espontâneas de eventos adversos, cujas limitações têm estimulado a busca de fontes adicionais oriundas de outros sistemas de informações em saúde, como o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). Este

último, por sua vez, tem sido utilizado para descrever e analisar padrões e tendências de RAM e INTOX MED que resultaram em admissões hospitalares e óbitos em diferentes populações (LESSA; BOCHNER, 2008; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER 2018 e PAULA; BOCHNER; MONTILLA, 2012).

As RAM e INTOX MED podem ser identificadas por códigos de diagnóstico da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) da OMS, décima versão (CID-10) (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). Tais códigos podem, então, ser utilizados como critério para selecionar exclusivamente as internações hospitalares por CID's de RAM e INTOX MED no SIH-SUS e, assim, estudar e descrever o impacto do uso de medicamentos numa população por determinado tempo. Na CID-10, a definição de RAM é utilizada para efeito adverso, no entanto, para fins deste estudo foi utilizado o termo RAM.

Estudos de caráter investigativo sobre a morbidade e mortalidade relacionadas ao uso de medicamentos são escassos no Brasil, o que prejudica a identificação precisa da atual situação do país frente a esta temática. (LOPES, 2020). No entanto, é evidente que as consequências epidemiológicas e econômicas das RAM e INTOX MED são enormes: sobrecarregam ainda mais o sistema público de saúde, aumentando não apenas as demandas dos serviços, mas também os custos financeiros para o poder público.

Desta forma, as evidências anteriormente expostas demonstram a importância de se estudar o perfil epidemiológico das internações geradas por RAM e INTOX MED para que sirvam de fonte de informação para melhor compreender a problemática, analisar tendências, indicar prioridades, desenvolver e/ou avaliar políticas públicas e estratégias institucionais que diminuam e/ou previnam agravos evitáveis à saúde relacionados ao uso inadequado de medicamentos.

Assim, este estudo tem por objetivo analisar as características epidemiológicas das IH geradas por RAM e INTOX MED no estado do Rio de Janeiro no período de 2014 a 2019 registradas no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), ampliando o conhecimento sobre o impacto do uso de medicamentos nessa população.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que abrange micro dados sobre as IH relacionadas a RAM e INTOX MED, registradas no estado do Rio de Janeiro pelo Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) entre 2014 e 2019, sendo utilizado como fonte de dados a

biblioteca MicrodataSUS para a aquisição de micro dados de Sistemas de Informação em Saúde (SIS).

Foram considerados “casos” as internações que apresentavam no diagnóstico principal um dos códigos definidos para RAM ou INTOX MED. Ressalta-se que a seleção desses códigos se baseou em uma lista da CID-10 para a vigilância de RAM e INTOX MED (denominados de eventos adversos) proposto por Paula, Bochner e Montilla (2012), sendo eles: T80.5, T80.6, T88.7 e Y40 a Y57, para RAM e F11.0, F13.0, F15.0, F19.0, F55, T36-T39, T40.2, T40.3, T40.4, T41-T50, X40, X41, X43, X44, X60, X61, X63, X64, X85, Y10, Y11, Y13, Y14 para INTOX MED, que englobam falhas terapêuticas, eventos acidentais e intencionais, abuso e demais problemas relacionados ao uso indevido ou não racional de medicamentos. Assim como no estudo de Paula, Bochner e Montilla (2012) os códigos X42, X62 e Y12 foram suprimidos para evitar seleção de códigos da CID-10 que não permitissem diferenciar as intoxicações associadas ao uso de medicamentos daquelas associadas ao uso de drogas lícitas e ilícitas.

Tais dados foram alocados em um banco com o nome `int_rj_adversos_intox`. Após processar as informações do banco de dados e realizar o devido preparo da base e das variáveis de interesse, o mesmo foi salvo em formato `.RData`, próprio do *software* estatístico R. Como o programa R apresenta uma grande variedade de pacotes, os quais fornecem funcionalidades específicas, para o desenvolvimento deste estudo foi utilizado o pacote `Rcmdr` (uma abreviação de *R Commander*).

A frequência de internação por RAM e INTOX MED foi estudada segundo ano de competência, sexo, raça/cor, especialidade, dias de permanência no hospital, caráter da internação, diagnóstico principal, morte e município de residência.

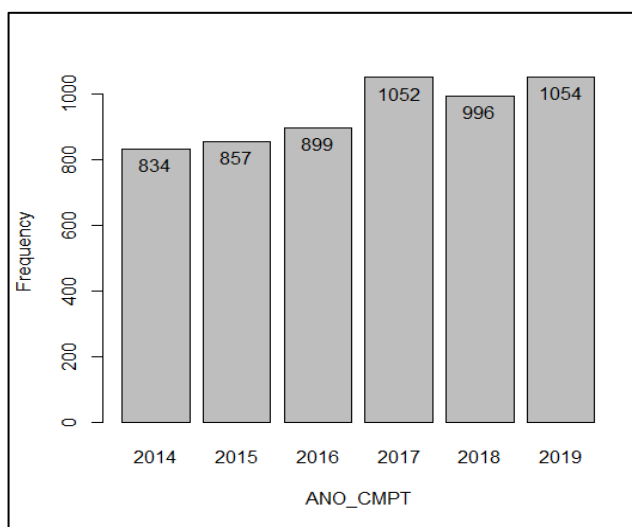
Para testar se há correlação entre os dias de permanência no hospital e a idade do paciente, bem como para testar também se há correlação entre os valores totais da internação e os dias de permanência no hospital foi realizado o teste de correlação de Spearman uma vez que as suposições de normalidade não foram atendidas em pelo menos uma das variáveis de cada correlação.

A fim de testar se há associação entre o sexo e as variáveis ano de competência, dias de permanência e faixa etária foi aplicado o teste qui-quadrado de Pearson, com nível de significância de 5%. O mesmo procedimento e nível de significância foi adotado para testar a associação entre o diagnóstico principal (dividido entre RAM e INTOX MED) com o sexo, especialidade médica e faixa etária.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 5.692 registros de IH relacionadas a RAM e INTOX MED, gerados no período de 2014 a 2019 no estado do Rio de Janeiro. A Figura 1 apresenta a distribuição de frequência dessas internações por ano de competência (2014-2019) onde é possível observar um aumento de casos com o passar dos anos.

Figura 1 - Distribuição de frequência das internações por ano de competência



Fonte: Autoras (2023)

Na Tabela 1 é apresentada a distribuição de frequência por sexo, raça/cor, especialidade médica, caráter da internação, diagnóstico principal, morte e município de residência dos 5.692 registros de IH relacionadas a RAM e INTOX MED.

Tabela 1- Distribuição de frequências

Característica	Categorias	n	%
Sexo	Feminino	2037	35,79
	Masculino	3655	64,21
Raça/Cor	Amarela	58	2,32
	Branca	926	37,07
	Parda	1091	43,67
	Preta	423	16,93
Especialidade	Clínica Médica	2102	36,93
	Psiquiatria	2741	48,16
	Pediatria	436	7,66
	Outras	413	7,25
Caráter da Internação	Urgência	4619	81,15
	Eletivo	943	16,57
	Outros	130	2,28

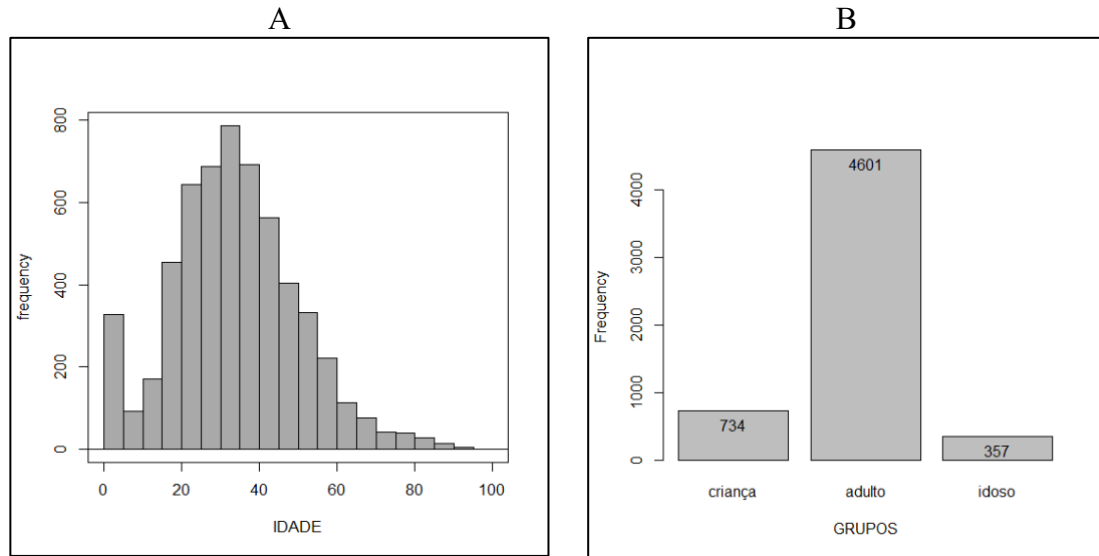
Diagnóstico Principal	F190	3196	56,15
	T509	997	17,52
	T424	195	3,43
	T432	111	1,95
	T439	103	1,81
	Outros CID's	1090	19,14
Morte	Sim	165	2,9
	Não	5527	97,1
Município de Residência	Duque de Caxias	170	2,99
	Niterói	1417	24,89
	Resende	238	4,18
	Rio de Janeiro	1847	32,45
	São Gonçalo	163	2,86

Fonte: Autoras (2023).

Observa-se, de acordo com a Tabela 1, um predomínio de ocorrência na população do sexo masculino (3655, 64,21%) e de pardos (1091, 43,67%) e brancos (926, 37,07%), embora os dados de raça/cor não tenham sido registrados em 56,11% dos casos. As especialidades com maior número de casos foram a psiquiatria (2741, 48,16%) e a clínica médica (2102, 36,93%), sendo a pediatria responsável apenas por 436 casos de atendimentos (7,66%). O caráter de internação predominante foi a urgência (4619, 81,15%), sendo apenas 943 casos (16,57%) de internações eletivas. A maioria dos diagnósticos principais para esses registros de internação correspondem aos códigos F190 (3196, 56,15%) e T509 (997, 17,52%), tendo a especificação “outros CID's” um total de 132 códigos diversos registrados que, somados, representam 1090 (19,14%) dos casos, ou seja, bem menos de 1% cada um. Felizmente, a grande maioria dos casos (5527, 97,1%) não resultam em morte. Destacou-se os municípios do Rio de Janeiro (1874, 32,45%) e Niterói (1417, 24,89%) que apresentaram mais da metade do total de casos registrados.

A idade das pessoas internadas variou de 0 a 98 anos com média 34,22 e desvio padrão 16,29. Tal característica pode ser mais bem observada na Figura 2-A, que mostra o histograma da distribuição das idades, com pico entre 25 e 35 anos. É possível perceber uma predominância da ocorrência dos registros de internação por RAM e ITOX MED em adultos (18 a 59 anos), seguido de crianças (0 a 17 anos) e, por fim, idosos (60 anos ou mais), como mostra a Figura 2-B.

Figura 2 - Histograma de distribuição das idades e distribuição de frequência de internações por grupos etários



Fonte: Autoras (2023).

Os dias de permanência das internações variaram de 0 a 166 dias, com média de 10,88 e desvio padrão 11,51 (Tabela 2). Da tabela 2 depreende-se que 50% dos casos compreendem aqueles que permaneceram até 5 dias internados apenas e 75% deles ficaram menos de 20 dias internados. Acerca dos valores totais gastos no período (Tabela 2) também é possível observar gastos inferiores a 1 salário-mínimo (atual) em 75% dos casos. Salienta-se, no entanto, que os valores demonstrados não foram corrigidos para os dias atuais.

Tabela 2 - Dias de permanência e valores totais

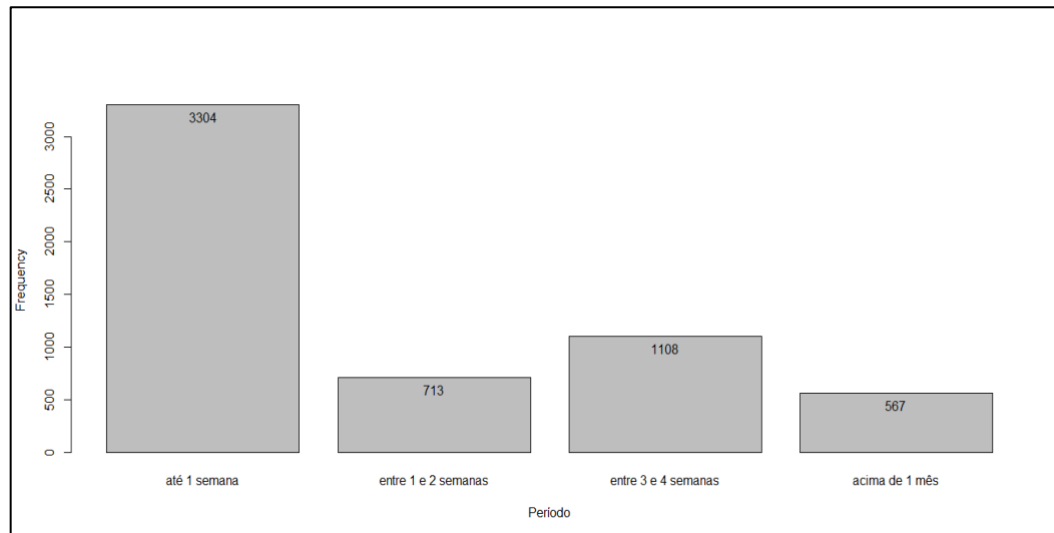
	Média	DP	IQR	0%	25%	50%	75%	100%	N
Dias de Permanência	10,88	11,51	17,00	0	2	5	19	166	5692
Valores Totais	638,56	1154,34	857,07	0	136,95	223,18	994,02	29206,81	5692

DP: Desvio-padrão; IQR: intervalo interquartil.

Fonte: Autoras (2023).

Para uma melhor visualização (gráfica) de distribuição de frequência dos dias de permanência, esta variável foi subdividida em grupos e reordenada, como mostra a Figura 3. Observando a Figura 3, percebe-se que a maior parte das ocorrências (3.304) se concentram em no máximo 1 semana de internação, e poucos indivíduos ficaram mais de 1 mês internados (567) neste período.

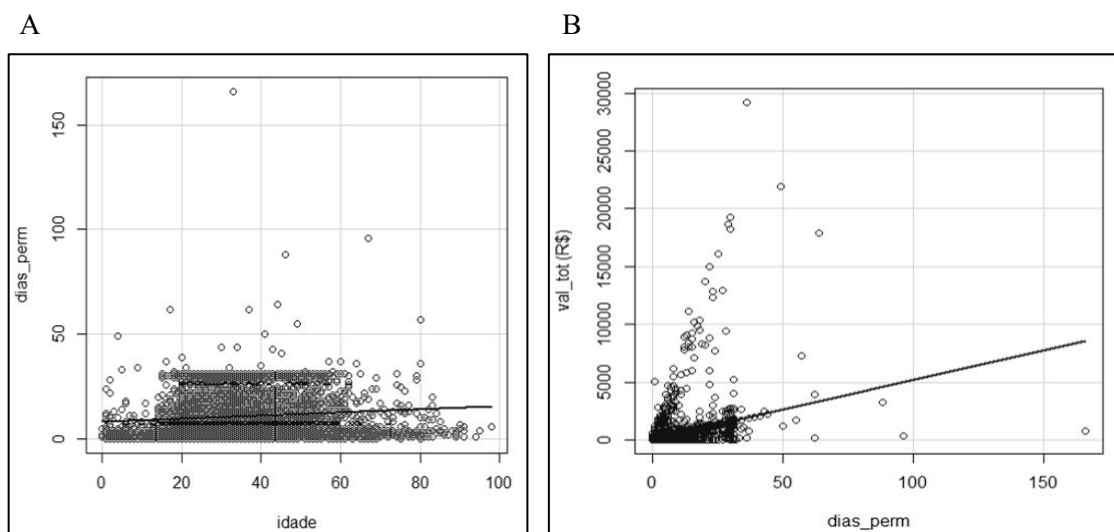
Figura 3 - Distribuição de frequência das internações por períodos de dias de permanência



Fonte: Autoras (2023).

A Figura 4-A apresenta o diagrama de dispersão entre as variáveis idade e dias de permanência. Observa-se que não há indício de correlação entre as variáveis, sendo o coeficiente de correlação de Spearman fraco (0,16). O teste de correlação de Spearman, contudo, apontou para uma correlação significativa ($p < 0,001$), o que pode ser devido ao tamanho desta amostra. A Figura 4-B apresenta o diagrama de dispersão entre as variáveis valor total e dias de permanência. Observa-se correlação entre as variáveis, visto que o coeficiente de correlação de Spearman é forte (0,78). O teste de correlação de Spearman, apontou, inclusive, para uma correlação significativa ($p < 0,001$).

Figura 4 - Correlação entre idade e dias de permanência e correlação entre dias de permanência e valor total (R\$)



Fonte: Autoras (2023).

A Tabela 3 apresenta a associação de algumas características das IH por RAM e INTOX MED com o sexo. É possível observar o predomínio das ocorrências no sexo masculino em todas as variáveis observadas exceto entre crianças, onde houve igualdade de proporções (50% masculino e 50% feminino).

Tabela 3 - Associação entre características das internações hospitalares geradas por RAM e intoxicações e sexo

Internações hospitalares	Sexo				Total (100%)	P-valor
	Fem.		Masc.			
	n	%	n	%		
Ano de competência						
2014	320	38,4	514	61,6	834	<0,001
2015	289	33,7	568	66,3	857	
2016	269	29,9	630	70,1	899	
2017	330	31,4	722	68,6	1052	
2018	360	36,1	636	63,9	996	
2019	469	44,5	585	55,5	1054	
Dias de permanência						
Até 1 semana	1484	44,9	1820	55,1	3304	<0,001
Entre 1 e 2 semanas	257	36,0	456	64,0	713	
Entre 3 e 4 semanas	234	21,1	874	78,9	1108	
Acima de 1 mês	62	10,9	505	89,1	567	
Faixa etária						
Criança	367	50,0	367	50,0	734	<0,001
Adulto	1502	32,6	3099	67,4	4601	
Idoso	168	47,1	189	52,9	357	

Fonte: Autoras (2023).

A Tabela 4 mostra a associação entre características das internações hospitalares com o diagnóstico principal categorizado em “RAM” e “INTOX MED”. Da tabela, é possível depreender o predomínio de códigos de diagnósticos para INTOX MED sobre o de RAM em todas as características observadas, sendo os resultados encontrados para as diferentes especialidades médicas, o único significativo ($p < 0,001$).

Tabela 4 - Associação entre características das internações hospitalares com o diagnóstico principal

Internações hospitalares	Diagnóstico principal				Total (100%)	P-valor
	RAM		INTOX MED			
	n	%	n	%		
Sexo						
Feminino	7	0,3	2030	99,7	2037	0,009
Masculino	2	0,1	3653	99,9	3655	
Especialidade						
Clínica médica	6	0,3	2096	99,7	2102	<0,001
Psiquiatria	0	0	2741	100	2741	
Pediatria	1	0,2	435	99,8	436	
Outras	2	0,5	411	99,5	413	
Faixa etária						
Criança	1	0,1	733	99,9	734	0,142

Adulto	6	0,1	4595	99,9	4601
Idoso	2	0,6	355	99,4	357

Fonte: Autoras (2023).

Os resultados encontrados apenas refletem a tendência crescente de problemas associados a uso de medicamentos, chamando a atenção da importância desses agravos para a economia e a população geral (Figura 1). No entanto, na contramão do que outros estudos apontam, houve predomínio de ocorrências no sexo masculino (64,21%, Tabela 1). O estudo desenvolvido por Oliveira *et al.* (2018), que descreveu as internações por INTOX MED no município de São Paulo entre 2004 e 2006, verificou praticamente o oposto: 60,5% dos casos estudados eram do sexo feminino. As diferenças para a prevalência encontrada em outros estudos (ALVES *et al.*, 2021; SERENO; SILVA; DA SILVA, 2020) podem ser explicadas pelas características das populações estudadas bem como pelos diferentes métodos utilizados para análise.

A especialidade médica com maiores registros de caso foi a psiquiatria (48,16%) e tal fato se correlaciona com o CID mais registrado, F190, com 56% das ocorrências e diz respeito a “transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas – intoxicação aguda”. Este dado vai ao encontro de Margonato, Thomson e Paoliello (2009) que observaram também que 57,2% dos medicamentos envolvidos com mais frequência em INTOX MED são os que agem no sistema nervoso central.

Na busca pelos agentes envolvidos nos diagnósticos principais, no momento da internação, não foi possível identificar as principais classes terapêuticas associadas ao diagnóstico dado que o código que mais se destacou foi F190 (56%), um código não específico. O segundo código mais encontrado foi o T509 (17%) para “intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas, e as não especificadas”. Apenas o terceiro código mais utilizado, o T424 (3%) diz respeito a intoxicação por benzodiazepínicos. O quarto e quinto códigos mais representativos foram T432 (1,95%) e T439 (1,81) para as INTOX MED as causadas por “outros antidepressivos” e aquelas causada por “drogas psicotrópicas não especificadas”, respectivamente. Apenas para fins comparativos, o estudo de Oliveira *et al.* (2018) demonstrou que as INTOX MED por benzodiazepínicos ficaram em segundo lugar, representando 7,5% dos casos em São Paulo. Desta forma, os resultados encontrados neste estudo corroboram com os estudos de Paula, Bochner e Montilla (2012) bem como o de Lessa e Bochner (2008) que também se depararam com essa categoria “outras drogas e as não

especificadas” como “regra”, o que sugere possíveis falhas nos registros, evidenciando necessidade de treinamento e conscientização dos profissionais envolvidos neste processo.

Dado que os diagnósticos principais (CID-10) que mais se destacaram foram os de INTOX MED (Tabelas 1 e 4), representando somados mais de 80% das ocorrências, faz pleno sentido a observação do caráter de urgência das internações, observado em 81% dos casos (Tabela 1). Neste ponto, chama atenção a observação do fato de menos de 3% das internações resultarem em mortes. Embora não tenha sido possível identificar com precisão os principais medicamentos envolvidos com eventos de RAM e INTOX MED que geraram as hospitalizações, dados do Datasus apontam que, dentre as principais causas de intoxicação exógena por medicamentos desde 2007, estão as tentativas de suicídio com 35,6% e causas acidentais com 40,1% (MATHIAS; GUIDONI; GIROTTO, 2019), o que corroboram com os achados deste estudo em que, após a psiquiatria, a clínica médica foi a segunda especialidade com maior demanda de atendimentos (36,93%). Acerca dos inexpressivos casos de identificação de RAM (Tabelas 1 e 4) é possível ter ocorrido subnotificação de casos de RAM, ou talvez estas estejam mais associadas aos diagnósticos secundários, que não foram analisados neste estudo.

Dentre os municípios que mais se destacaram estão Rio de Janeiro e Niterói, que são os principais centros urbanos do estado (Tabela 1). Aqui, também, chama a atenção o fato de outros municípios, tais quais Duque de Caxias e São Gonçalo, de elevadas densidades populacionais apresentarem tão baixas ocorrências, sugerindo também subnotificação de casos e/ou falha nos registros.

Quando da análise das ocorrências por idade e faixa etária, observa-se maior incidência no grupo adulto, seguido de crianças e idosos (Figura 2 e Tabelas 3 e 4). Tal concentração na população adulta é provável não apenas por englobar o maior número de idades possíveis (e consequentemente, maior contingente populacional), mas também devido as morbidades que tal grupo vai desenvolvendo ao longo do tempo, o que favorece o aumento no consumo de medicamentos. Os resultados deste estudo (concentração de casos entre adultos jovens), se assemelham aos de Alves *et al.* (2021), Lopes (2020), Sereno, Silva e Da Silva (2020), e Germano e Alonzo (2015), exceto por esses estudos demonstrarem predomínio de tais ocorrências no sexo feminino, como já discutido anteriormente. Ainda acerca da variável idade, alguns autores sugerem também que os idosos podem ser mais propensos à internações por RAM e INTOX MED pois, comparativamente aos não idosos, apresentam mais comorbidades e utilizam mais medicamentos simultaneamente que os adultos (PAULA; BOCHNER;

MONTILLA, 2012; VARALLO, 2010). No entanto, tal grupo ainda representa uma pequena parcela da população geral. Outrossim, tal qual este estudo, outros autores também não identificaram a idade avançada como fator de risco, conforme corroboram os resultados observados por Oliveira *et al.* (2018), em que idade média das internações por INTOX MED foi de 33,5 anos, sendo que 49,8% de seus casos concentraram-se em adultos entre 20 a 49 anos.

Com relação aos dias de permanência no hospital (Tabela 2 e Figura 3), observou-se um máximo de 5 dias de internação em 50% dos casos. Semelhantemente, o estudo de Oliveira *et al.* (2018), em São Paulo observou análogo período (até 4 dias) em 69,9% dos casos. Com relação ao fato do tempo de permanência internado masculino ser superior ao feminino (Tabela 3) pode estar relacionado à maior gravidade dos casos e à piores condições do estado de saúde e/ou laboral, como também podem ser devido a questões comportamentais do gênero masculino, que de uma maneira geral, quando se trata de saúde, tende a negligenciar e a buscar atendimento especializado mais tardiamente.

É possível compreender que, dado o caráter predominante de intoxicação aguda das internações, o tempo de permanência no hospital seja o mínimo necessário para a recuperação do paciente e, por isso, em sua maioria, até uma semana (Figura 3). Um tempo de permanência mais prolongado está, em geral, associado à cronicidade do caso, o que por sua vez está mais alinhado a RAM. No entanto, não é possível tal inferência a partir deste resultado.

Acerca dos valores totais gastos, em 75% dos casos, foram inferior a 1 salário mínimo e quanto maior o tempo de permanência no hospital, maior o valor total gasto, o que ratifica a importância da farmacovigilância como medida para se evitar gastos desnecessários (Figura 4). O tempo de permanência, por sua vez, não é influenciado pela idade, sugerindo desta forma que não há um grupo populacional “alvo” para priorizar tais ações. Sendo as mesmas importantes em quaisquer grupos etários em que se aplicar.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que as IH no estado do Rio de Janeiro entre 2014 e 2019 foram geradas majoritariamente por INTOX MED com predomínio dos casos em indivíduos do sexo masculino, sobretudo adultos e jovens, concentrados nos principais centros urbanos do estado, principalmente em caráter de urgência médica com demandas prioritárias de atendimento pela psiquiatria e clínica médica e muito baixa mortalidade. Ainda, de acordo com o estudo, a grande maioria dos indivíduos permanecem, no máximo, uma semana hospitalizado. A idade do

indivíduo não influencia os números de dias de permanência no hospital. Por outro lado, quanto maior o número de dias internado, maiores são os valores gastos totais.

A fim de se buscar possíveis causas para os problemas evidenciados neste estudo propõe-se a adoção de programas mais efetivos de farmacovigilância que sejam capazes de monitorar as diferentes etapas do processo de uso de medicamentos: prescrição, dispensação e administração bem como também o controle de comercialização, a automedicação e a adesão adequada ao tratamento, a fim de evitar e/ou diminuir agravos à saúde dos indivíduos bem como reduzir demandas e gastos evitáveis.

Tal qual o estudo de Paula, Bochner e Montilla (2012), este estudo também apresenta limitações comuns aos estudos baseados em dados secundários provenientes do SIH-SUS, na medida em que não foi possível fazer o detalhamento dos medicamentos envolvidos baseado no diagnóstico principal. Embora reconheça-se que muitas das vezes o relato do paciente e/ou seus familiares é deficiente, treinamentos adequados daqueles que preenchem a Autorização de Internação Hospitalar (AIH), explicando detalhadamente a importância de seus trabalhos para os programas de farmacovigilância contribuiria sensivelmente para uma melhoria da qualidade dos dados gerados.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Ana Klara Rodrigues *et al.* Análise do perfil epidemiológico das intoxicações exógenas por medicamentos no Piauí, 2007 a 2019. **Research, society and development**, v. 10, n. 12, p. e197101220255-e197101220255, 2021.
- GERMANO, Lucas Coraça; ALONZO, Herling Gregório Aguilar. Intoxicações e reações adversas a medicamentos: perfil local de subnotificação aos sistemas de informação em saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 12, n. 4, 2015.
- LESSA, Marise de Araújo; BOCHNER, Rosany. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, p. 660-674, 2008.
- LOPES, Dario de Souza *et al.* Intoxicações por medicamentos em pacientes pediátricos: análise na cidade de Teresina, Piauí. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Teresina, Piauí, v. 27, n. 1, p. 33-36, mai. /2019.
- LOPES, Eliane Cristina. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos no Distrito Federal durante 2007 a 2017. **Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Educação e Saúde (FACES)**. UNICEUB; Brasília. 24p. 2020.

MARGONATO, Fabiana Burdini; THOMSON, Zuleika; PAOLIELLO, M. M. B. Acute intentional and accidental poisoning with medications in a southern Brazilian city. **Caderno de Saúde Pública**, Paraná, v. 25, n. 4, p. 849-856, jan./2009.

MATHIAS, Thays Lopes; GUIDONI, Camilo Molino; GIROTTO, Edmarlon. Tendências de Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos atendidos por um Centro de Informações Toxicológicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Paraná, v. 22, n. 18, p. 1-13, jan./2019.

MOTA, Daniel Marques; KUCHENBECKER, Ricardo de Souza. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 475-486, 2017.

MOTA, Daniel Marques; VIGO, Álvaro; KUCHENBECKER, Ricardo de Souza. Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3041-3054, 2018.

OLIVEIRA, Janessa de Fátima Morgado *et al.* Caracterização das internações por intoxicação medicamentosa, São Paulo, 2004 a 2006. **Archives of Health Investigation**, v. 7, n. 6, 2018.

PAULA, Tatiana Cruz de; BOCHNER, Rosany; MONTILLA, Dalia Elena Romero. Análise clínica e epidemiológica das internações hospitalares de idosos decorrentes de intoxicações e efeitos adversos de medicamentos, Brasil, de 2004 a 2008. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, p. 828-844, 2012.

SERENO, Victória Maria Bezerra; SILVA, Aline Santos; DA SILVA, Gabriela Cavalcante. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos no Brasil entre os anos de 2013 a 2017. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 33892-33903, 2020.

TELES, Amanda Santos *et al.* Papel dos medicamentos nas intoxicações causadas por agentes químicos em município da Bahia, no período de 2007 a 2010. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 2, 2013.

VARALLO, Fabiana Rossi. Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino. **Dissertação do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**. Araraquara. 97p; 2010.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu elaborar e validar um guia de medicamentos, soluções e incompatibilidades para uso *off-label* pela via SC destinado a pacientes de CP do CTI de um IRNTO, que apresentam necessidade de hidratação e controle farmacológico de dor, náuseas, vômitos e dispneia.

A partir da análise da RS, foi possível selecionar os medicamentos, passíveis de administração *off-label* por via SC, considerados seguros e eficazes para controle farmacológico dos sintomas supracitados, e elaborar o “Guia farmacoterapêutico para uso *off-label* pela via SC em pacientes de traumatologia e ortopedia”, contemplando os nomes dos medicamentos (segundo a DCB) e as apresentações comerciais disponíveis, as classes terapêuticas a que pertencem (segundo a classificação ATC), as doses usualmente praticadas, as diluições e formas de administração possíveis, além de algumas observações acerca de eventuais reações adversas possíveis com alguns medicamentos. Para aqueles medicamentos que não demandam necessidade de sítio exclusivo de administração, é possível ainda consultar a viabilidade de combinação de fármacos com o quadro de incompatibilidades medicamentosas a fim de evitar e/ou minimizar agravos relacionados a administração. Todavia, a recomenda-se cautela quanto ao uso *off-label* pela via SC, preferencialmente com o estabelecimento e o cumprimento de critérios rigorosos para sua utilização devido análise da RS ter demonstrado um baixo nível das evidências científicas, e necessidade de mais estudos de maior rigor metodológico.

O guia foi validado por juízes especialistas (em cuidados paliativos e em terapias intensiva e infusional) em duas rodadas e legitimado pelos profissionais de saúde do IRNTO (enfermeiros, farmacêuticos e médicos). A etapa de validação de conteúdo deste estudo é considerada de extrema importância, pois permite (1) assegurar a precisão das informações nele contidas, (2) promovendo a segurança do paciente e dos profissionais ao oferecer informações claras e compreensíveis, além de, baseando-se em evidências científicas atualizadas e revisadas por diferentes especialistas da área, (3) adapta-se à realidade clínica e necessidades dos pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia, (4) aumentando a aceitação e confiança no guia, (5) incentivando sua segura e eficaz utilização na prática clínica e (6) ajudando a padronizar condutas, evitando desvios, erros e/ou inconsistências.

Ressalta-se ainda que o guia elaborado não será definitivo devendo sofrer revisões e atualizações periódicas, e/ou alterações caso o monitoramento de RAMs da GRISC da instituição sinalize tal necessidade. De todo modo, cumpre ressaltar também que diferenciar

RAMs provenientes do uso *off-label* das RAMs provenientes de erros de medicação em meio a situações críticas relacionadas à progressão da doença (CP em CTI), por vezes, podem ser bem difíceis.

O guia validado ficará disponível na intranet do Instituto para consulta a qualquer tempo, com divulgação por estratégias de marketing diário para conhecimento do mesmo pelos usuários da plataforma, bem como estuda-se a possibilidade de sua disponibilização dentro do sistema informatizado de prescrição eletrônica da instituição, a fim de facilitar e otimizar seu acesso e consulta pelos profissionais de saúde que usam o *MVsoul* (tecnologia pró-sustentabilidade). Todavia, destaca-se que o guia foi confeccionado em proporções que permitem sua impressão em formato A3 para disponibilização em enfermarias, se assim preferirem; servindo de ferramenta visual educacional promovendo uma segura e eficaz comunicação e capacitação dos profissionais de saúde com relação ao uso *off-label* de medicamentos pela via SC. Salienta-se ainda seu baixo custo de desenvolvimento, replicabilidade e contribuição na redução de custos na instituição.

Em conjunto, os produtos gerados evidenciam a alta-complexidade deste estudo, na medida em que suas produções demandaram sinergia e associação de diferentes áreas do conhecimento, bem como a interação da equipe multiprofissional (enfermeiros, farmacêuticos e médicos), que podem ser facilmente identificáveis nas etapas e nas soluções propostas associadas ao guia.

Destaca-se também o caráter inovador que esta tecnologia agregará à instituição na medida em que possibilitará a implementação de uma diretriz técnica para administração segura de medicamentos *off-label* pela via SC - até o momento inexistente - a partir de uma combinação de conhecimentos pré-estabelecidos.

Por fim, como tecnologia de saúde no ambiente hospitalar, o “Guia farmacoterapêutico para uso *off-label* pela via SC em pacientes de traumatologia e ortopedia”, possui alta aplicabilidade e alto impacto, pois foi validado e adaptado à realidade clínica e necessidades dos pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia, o que aumenta sua aceitação, confiança, e utilização na prática, propiciando que agravos relacionados a prescrição, dispensação e/ou administração de medicamentos pela via SC sejam significativamente reduzidos e/ou evitados, além de proporcionar maior conforto e uma assistência mais humanizada aos pacientes e contribuir para a excelência da qualidade dos serviços prestados pela instituição.

5 PERSPECTIVAS FUTURAS

Para além de proporcionar uma melhoria na segurança dos pacientes de CP do CTI e dos profissionais de saúde, novos caminhos e possibilidades se abrem com este produto.

De antemão, é possível afirmar que o próximo passo a ser dado será a sistematização de tais informações no sistema informatizado de prescrição eletrônica do instituto, o *MVSoul*, a fim de garantir o correto fornecimento dos medicamentos pela farmácia e facilitar/agilizar a enfermagem em seus processos de preparo e administração de medicamentos ao paciente pela via SC desde a origem do processo: uma segura prescrição médica. Além disso, pretende-se, juntamente com a enfermagem da instituição, estabelecer e acrescentar ao Guia os sítios de punção e os volumes máximos de infusão recomendados para cada um deles, a fim de ampliar a qualidade das informações e a segurança pretendidas com este recurso.

Desafios como conseguir acesso vascular, somados à fragilidade das veias, perda do acesso vascular pelo paciente idoso, infiltrações e flebites são alguns dos principais e mais comuns problemas associados às infusões EV tanto para o paciente quanto para a enfermagem, especialmente em idosos. O tratamento EV nesta etapa de vida é considerado um trabalho sério e desafiador que requer profissionais qualificados, aumentando os riscos e os custos das terapias (Esmeray; Şenturan; Döventaş, 2018). Além disso, a desidratação é um dos problemas de saúde com altas taxas de morbidade e mortalidade em idosos. Evidências apontam que os mecanismos comportamentais e fisiológicos responsáveis pela homeostase dos fluidos corporais e do sódio são prejudicados no envelhecimento: além de uma ingestão inadequada de água causada pela disfunção dos mecanismos do sistema nervoso central que controlam a sede, também ocorrem alterações em vários sistemas hormonais envolvidos na homeostase dos fluidos corporais e eletrolítica (reduções na atividade do sistema renina-angiotensina e aumentos do peptídeo natriurético atrial circulante e da arginina vasopressina (Begg, 2017). Tais mudanças associadas a problemas mentais desenvolvidos com o avançar da idade, fazem com que, mesmo a ingestão de uma mínima quantidade de líquidos, represente um sério desafio à saúde deles. Assim, a desidratação é mais complexa e perigosa em idosos devido a demência generalizada e outros problemas mentais, evidenciando a necessidade de abordagens para prevenção e tratamento da desidratação nesta fase da vida. Desta forma, considerando o envelhecimento da população mundial bem como os sistemas de saúde em rápida mudança, a diversidade no cenário da prática e a complexidade dos cuidados e das condições de saúde do paciente, a aceitação e o uso da hidratação SC podem ajudar a resolver problemas de acesso venoso de pacientes do Centro do

Trauma Idoso como parte de uma estratégia de preservação e saúde dos vasos sanguíneos antes da cirurgia (Broadhurst *et al.*, 2020; Gorski *et al.*, 2021).

A via SC é uma alternativa excelente por causa da sua simplicidade, baixo custo e viabilidade no ambiente domiciliar: estudos apontam que a administração de medicamentos e hidratação por via SC feita por cuidadores em casa pode ser realizada com mínimo desgate e, por se tratar de um processo simples, pode ser realizado por um cuidador de qualquer nível de educação e com treinamento mínimo (Vidal *et al.*, 2016). Armstrong (2017) escreveu um artigo sobre a importância e a segurança de um dispositivo portátil para infusão contínua SC, as bombas em seringas, utilizadas ambulatorialmente em cuidados paliativos e de fim de vida. Este método de administração de medicamentos permite aos pacientes alcançarem melhor controle dos sintomas ao manter estáveis as concentrações plasmáticas de fármacos em uso durante um período de 24h, evitando assim a necessidade de injeções repetidas. Isso é particularmente relevante quando se trata do manejo de sintomas complexos, como a dor, em casa. Entre as vantagens de sua utilização (ambulatorial / domiciliar), é o fato de a bomba possuir dispositivos de segurança, dentre eles: alarmes que alertam o paciente, familiar ou profissional de saúde sobre problemas com a bomba ou seus acessórios, tal qual uma eventual obstrução da linha de infusão subcutânea, bateria fraca ou se a infusão está quase terminando. Além dos evidentes benefícios clínicos (adequado controle de sintomas) proporciona também benefícios sociais e psicológicos ao paciente: confere maior liberdade de movimento e, conseqüentemente, um maior grau de independência. Inclusive, pacientes que tenham se sentido impotentes pelo impacto de suas doenças/limitações também podem alcançar maior controle sobre suas rotinas diárias. Todos esses fatores podem ter um impacto considerável no bem-estar dos pacientes e de seus familiares, ressalvadas, obviamente, as devidas necessidades de educação e treinamento para o uso das bombas. No mesmo sentido, o estudo de Salas (2018) afirma ser possível, com o uso de infusores elastoméricos, o controle domiciliar de sintomas complexos, desde que o paciente cumpra determinados critérios previamente estabelecidos/definidos, evitando internações hospitalares desnecessárias e desconfortáveis e que os sistemas de infusão contínua de administração de medicamentos por via SC não seja relegada apenas à situação dos últimos dias, mas sim, que se torne uma ferramenta para proporcionar qualidade de vida e conforto aos pacientes com doença crônica avançada. Assim, dadas a segurança e eficácia demonstradas até aqui por diversos estudos e também o longo tempo de espera nas filas para cirurgia no instituto, é possível que, à medida que os profissionais envolvidos com o uso da via SC se sentirem mais familiarizados com a mesma, estimular o

acolhimento e a ampliação do uso do SC na assistência ambulatorial (dependendo do quadro de dor do paciente até a cirurgia), em especial, pelos profissionais da Clínica da Dor da instituição, bastando para tal promover a padronização de um desses dispositivos. Inegável também é o fato que a extensão/ampliação do uso da via SC no domicílio possibilitaria a desospitalização, reduzindo custos, além de proporcionar aos pacientes (de CP ou não) despendem mais tempo em casa, junto a seus familiares, o que representaria uma significativa melhora na qualidade de vida de tais pacientes.

Ainda no âmbito da ampliação do uso da via SC ambulatorialmente, pesquisas vem demonstrando sucesso no uso de antibióticos por essa via, com estudos comparativos que demonstraram que as vias SC e EV apresentavam eficácia semelhante para ceftriaxona, teicoplanina e ertapenem (em pacientes com infecções não graves). Esses resultados foram amplamente corroborados por análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas, e apontaram também que as complicações da antibioticoterapia SC raramente são graves, sem relatos de bacteremia ou outra infecção invasiva relacionada a esta via de administração, embora um adequado e rigoroso monitoramento terapêutico dos antibióticos tem sido proposto e fortemente recomendado para adequar a dose e evitar toxicidade-(Goutelle *et al.*, 2021; Jumpertz *et al.*, 2022).

Por outro lado, sabe-se que as infecções ósseas e articulares (IOAs) estão entre as doenças infecciosas mais difíceis de tratar (Ferry *et al.*, 2021) e que a administração de antibióticos por um período prolongado durante o tratamento de IOAs é muito complexo por motivos já detalhadamente explicados no guia. Por isso, a via SC pode ser uma opção terapêutica por prolongados períodos após uma eventual necessidade de mudança de acesso (Destrem *et al.*, 2020; Peeters *et al.*, 2016) e/ou casos em que a antibioticoterapia oral não é possível/disponível e/ou a estratégia cirúrgica ideal não é viável (Destrem *et al.*, 2020; Pouderoux *et al.*, 2019).

Apenas a título de um exemplo (entre outros antibióticos), estudos vêm apontando a teicoplanina SC como uma opção bem tolerada no tratamento de IOAs por *S. aureus*, o que incentiva seu uso ambulatorial como uma alternativa à vancomicina em pacientes com infecção por MARSA (*S. aureus* resistente à metilina) ou com intolerância a antibióticos betalactâmicos, e podendo ter sua implementação facilitada em casos de dificuldades de acesso venoso (Peeters *et al.*, 2016). Ademais a longa meia-vida da teicoplanina também permite que alguns pacientes prolonguem o intervalo de administração a uma taxa de (apenas) três administrações SC por semana, mantendo concentrações séricas satisfatórias (Destrem *et al.*,

2020). Assim, a combinação de uma via de administração fácil de usar (SC) e uma redução na frequência das injeções (3 vezes por semana) permitiu um tratamento antibiótico simples, com uma molécula ativa contra a maioria das bactérias Gram-positivas envolvidas nas IOAs (teicoplanina), podendo ser, portanto, uma excelente estratégia para o tratamento de IOAs estafilocócicas em alguns pacientes, especialmente os idosos. De todo modo, os próprios autores recomendam cautela na interpretação desses resultados, devido à natureza retrospectiva e pequeno tamanho da amostra do estudo.

Juntas, as evidências acima mencionadas sinalizam para a possibilidade de os pacientes receberem alta hospitalar mais rapidamente, reduzindo custos. De todo modo, destaca-se que para garantir um tratamento ambulatorial bem-sucedido seria imprescindível um acompanhamento clínico, biológico e farmacológico rigoroso (Peeters *et al.*, 2016), bem como a prévia ciência e envolvimento da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição para tal prática a fim de evitar o desenvolvimento de resistências microbianas, visto que, o uso de antibióticos por via SC na instituição não está previsto nos protocolos institucionais e, por isso mesmo, os antimicrobianos não foram incluídos neste estudo.

Por fim, o advento da hialuronidase humana recombinante, como uma nova abordagem para administração SC, vem demonstrando vantagens como a superação das barreiras de tempo e volume de administração associadas à via SC além de reduzir o sofrimento de pacientes e dos prestadores de cuidados de saúde. Ademais, uma vantagem específica da hialuronidase humana recombinante reside na minimização de alergenicidade e imunogenicidade associadas às hialuronidas derivadas de animais (Locke; Maneval; Labarre, 2019). Assim, dado o IRNTO pertencer a Rede Sentinela, participando ativamente do monitoramento das tecnologias em saúde através da coleta de informações de qualidade sobre eventos adversos e de uma cultura institucional consolidada de notificação de eventos adversos promovido por uma área de gerenciamento de risco especializada, é possível, futuramente, se as notificações assim indicarem, considerar a padronização e uso da hialuronidase humana recombinante para as infusões contínuas SC a fim de facilitar a dispersão e consequente absorção da solução, especialmente daqueles medicamentos cuja infusão mostre-se não muito bem tolerada devido a inchaço ou dor (Gorski *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, Neusa Maria Costa; COLUCI, Marina Zambon Orpinelli. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & saúde coletiva**, v. 16, p. 3061-3068, 2011.

ANACLETO, Tania Azevedo. Desafio global de segurança do paciente: medicação sem danos. Instituto para **Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, Belo Horizonte, MG, v. 7, n. 1, p. 1-10, fev./2018.

ANVISA -AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **DCB - Denominações Comuns Brasileiras - Lista Consolidada das DCB atualizada em 12/05/2023**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/dcb>. Acesso em: 5 jun. 2023.

ANVISA- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-. **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.

ARMSTRONG, Mairi; BYRON, Shirley; HAMILL, Christina. The role and safe use of the ambulatory syringe pump in palliative and end-of-life care. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 23, n. 3, p. 108-110, 2017.

AZEVEDO, Daniela 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.k

AZEVEDO, Eliete Farias; BARBOSA, Leandro Augusto; CASSIANI, S. H. D. B. 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.

BEAUDART, Charlotte *et al.* Medication administration errors in the domain of infusion therapy in intensive care units: a survey study among nurses. **Archives of Public Health**, v. 81, n. 1, p. 23, 2023.

BEGG, Denovan P. Disturbances of thirst and fluid balance associated with aging. **Physiology & Behavior**, Austrália, v. 178, n. 1, p. 28-34, set./2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.003>. Acesso em: 10 jun. 2023.

BROADHURST, Daphne; COOKE, Marie; GRAY, D. S. A. B. 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833979/> DOI: 10.1371/journal.pone.0237572. Acesso em: 10 jun. 2023.

CABAÑERO-MARTÍNEZ, María José *et al.* Availability and perceived usefulness of guidelines and protocols for subcutaneous hydration in palliative care settings. **Journal of clinical nursing**, v. 28, n. 21-22, p. 4012-4020, 2019.

CACCIALANZA, Ricardo. *et al.* Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, USA, v. 42, n. 2, p. 296-307, nov./2016.

CARDOSO, Vasco Miguel Vieira. **Hipodermóclise e a via subcutânea no controlo sintomático em contexto paliativo**: percepção dos enfermeiros portugueses. 2017. 112p. Dissertação (Mestrado em Cuidados Paliativos) – Departamento de Ciências Sociais e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – 2017.

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.

CHAVES, Elana Figueiredo. *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. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20238> . Acesso em: 24 jun. 2023.

COELHO, Tatiana A.; WAINSTEIN, Alberto JA; 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. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1049909119897401>. Acesso em: 15 mai. 2023.

COLUCI, Marina Zambon Orpinelli; ALEXANDRE, Neusa Maria Costa; MILANI, Daniela. Construção de instrumentos de medida na área da saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, SP, Brasil, v. 20, n. 3, p. 925-936, jan./2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015203.04332013>. Acesso em: 5 jun. 2023.

DESTREM, A L *et al.* Subcutaneous teicoplanin in staphylococcal bone and joint infections. **Medecine et maladies infectieuses** vol. 50,1 (2020): 83-86. doi:10.1016/j.medmal.2019.10.002.

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.

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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9320368/> DOI: 10.3390/healthcare10071221. Acesso em: 24 jun. 2023.

ESMERAY, Gaye; ŞENTURAN, Leman; DÖVENTAŞ, Alper. A study on efficacy of hydration administered by subcutaneous infusion in geriatric patients. **Turkish Journal of Geriatrics**, Turquia, v. 21, n. 3, p. 438-445, jul./2018. Disponível em: http://geriatri.dergisi.org/uploads/pdf/pdf_TJG_1067.pdf DOI: 10.31086/tjgeri.2018344059. Acesso em: 10 jun. 2023.

FARZI, Sedigheh *et al.* Causes of medication errors in intensive care units from the perspective of healthcare professionals. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, Iran, v. 6, n. 3, p. 158-165, jul./2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632936/> DOI: 10.4103/jrpp.JRPP_17_47. Acesso em: 24 jun. 2023.

FERRY, Tristan *et al.* Innovative Approaches in the Management of Bone and Joint Infection. *Frontiers in Medicine*, v. 8, p. 789092, 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.789092. Acesso em: 04/08/2023.

FORBAT, Liz. *et al.* How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. **Journal of Clinical Nursing**, Australia, v. 26, n. 9, p. 1204-1216, jan./2017.

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.

GORSKI, Lisa A. *et al.* Infusion Therapy Standards of Practice. 8. ed. Norwood, Massachusetts: INS, 2021. p. 1-224.

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. doi: 10.3389/fmed.2021.583086. Acesso em: 04/08/2023.

INCA- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-. **Cuidados Paliativos: Conheça a Abordagem de Cuidados Paliativos para o Câncer de Colo de Útero**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/acoes/cuidados-paliativos>. Acesso em: 25 nov. 2022.

INCA- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-. **Cuidados Paliativos: Vivências e Aplicações Práticas do Hospital do Câncer IV**. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em: 24 nov. 2021.

JUMPERTZ, Marie *et al.* Subcutaneously administered antibiotics: a review. **The Journal of antimicrobial chemotherapy** vol. 78,1 (nov. 2022): 1-7. doi:10.1093/jac/dkac383. Acesso em: 04 ago. 2023.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020063>. Acesso em: 26 jun. 2023.

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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8752413/> DOI: 10.7759/cureus.20374. Acesso em: 24 jun. 2023.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716478/> DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.06.012. Acesso em: 1 jul. 2023.

LOCKE, Kenneth W.; MANEVAL, Daniel C.; LABARRE, Michael J. Enhance drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. **Drug Delivery**, San Diego, EUA, v. 26, n. 1, p. 98-106, fev./2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1551442>. Acesso em: 11 jun. 2023.

MARTIN, Rosa Maria Alegre; SALAS, Nuria Quilez. Utilización de la via subcutanea mediante perfusion continua: Revisión de la evidencia. **Revista Atalaya Medica**, Espanha, v. 13, n. 1, p. 5-11, jun./2018. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6512523>. Acesso em: 10 jun. 2023.

MOREIRA, Livia 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. Disponível em: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2023.141.0868>. Acesso em: 26 jun. 2023

MS- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Básicos de Segurança do Paciente**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/dahu/pnsp/protocolos-basicos>. Acesso em: 19 out. 2023.

MS- MINISTÉRIO DA SAUDE. **Terapia subcutânea no câncer avançado**. Disponível em: bvsmms.saude.gov.br/bis/publicacoes/inca/Terapia_subcutanea.pdf. Acesso em: 1 mai. 2021.

MULAC, Alma *et al.* Severe and fatal medication errors in hospitals: findings from the Norwegian Incident Reporting System. **Eur J Hosp Pharm**, Noruega, v. 2021, n. 28, p. 56-61, jun./2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8640408/pdf/ejhpharm-2020-002298.pdf> DOI: 10.1136/ejhpharm-2020-002298. Acesso em: 1 jul. 2023.

NASCIMENTO, Isabel Regiane Cardoso do; JORGE, Maria Salete Bessa; LEITÃO, Ilse Maria Tigre de Arruda. Validação de protocolos de avaliação psicológica e indicadores de atendimento em psico-oncologia. **Psicologia**, Ceará, Brasil, v. 41, n. 225481, p. 1-12, nov./2021.

NOVAES, Maria Rita Carvalho Garbi; 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.

PAGE, Matthew J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Rev Panam Salud Publica**. 2022;46:e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>.

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** vol. 16,1 622. 3 Nov. 2016, doi:10.1186/s12879-016-1955-7 Acesso em: 04 ago. 2023.

POLIT, Denise F.; BECK, Cheryl Tatano. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática da enfermagem**. Artmed Editora, 2018.

PONTALTI, Gislene *et al.* Via subcutânea: segunda opção em cuidados paliativos. **Revista HCPA**, Brasil, v. 32, n. 2, p. 199-207, jun./2012.

PORTELA, Margareth Crisóstomo *et al.* **Erros de medicação**: Série técnica sobre atenção primária mais segura. 1. ed. Rio de Janeiro: Proqualis, ICICT/Fiocruz, 2018. p. 1-25.
http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/09/Relatorio-Proqualis-Erros-de-medicacao-ABRIL-2018-1_0_0.pdf.

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** vol. 74,7 (2019): 2060-2064. doi:10.1093/jac/dkz104 Acesso em: 05 ago.2023.

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.

RUIZ, Maria Esperanza; SCIOLI MONTOTO, Sebastián. Routes of Drug Administration. *In*: TALEVI, Alan; QUIROGA, Pablo A M. (eds) ADME Processes in Pharmaceutical Success. Cham: Springer, 2018. p. 97-133. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99593-9_6.

SAGINI, Dennis O.; ABOULAFIA, Albert J. Palliative care and orthopedics: What is on the horizon?. **Surgical Clinics**, v. 85, n. 2, p. 347-357, 2005.

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. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868132/pdf/nihms764120.pdf> DOI: 10.1097/CCM.0000000000001022. Acesso em: 24 jun. 2023.

SONA MACKOVA, P. S.; KAREL URBANEK, Z. M. Medication Errors in Intravenous Drug Preparation and Administration: A Brief Review. **Journal of Nursing & Care**, v. 04, n. 05, 2015.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, Brasil, v. 8, n. 1, p. 102-106, mai./2010.

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.

VERAS, Gabriel 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.

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.

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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8275084/> DOI:10.5935/0103-507X.20210034. Acesso em: 26 jun. 2023.

WHO. **ATC / DDD Index 2023**. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 5 jun. 2023.

World Health Organization. Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017.

ZALOGA, Gary P. *et al.* Safety and Efficacy of Subcutaneous Parenteral Nutrition in Older Patients: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, USA, v. 41, n. 7, p. 1222-1227, jan./2016.

APÊNDICE 1 – CARTA CONVITE EXPLICATIVA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Para acessar o link da carta convite, clique [aqui](https://forms.gle/4jaxewedcdWZfrju9) (https://forms.gle/4jaxewedcdWZfrju9).

CARTA CONVITE AOS ESPECIALISTAS

Prezado(a) especialista,

Venho por meio desta, convidá-lo(a) a participar do processo de validação de conteúdo do (título provisório) “Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea”, desenvolvido por mim, no projeto de pesquisa de Mestrado profissional intitulado “Validação de um guia de medicamentos para terapia subcutânea em hospital de referência em ortopedia”, cujo objetivo é autoexplicativo. Este estudo é uma exigência para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação Em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, sob orientação da professora Dra. Danielle Galdino de Paula e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIRIO e do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad – INTO em: 20/09/2022, sob o CAE: 60836122.7.0000.5285 .

A validação de conteúdo é importante nos processos de construção e adaptação de instrumentos, pois permite avaliar o instrumento desenvolvido (o guia), ajudando a assegurar a qualidade esperada de seus resultados: garantir a segurança do paciente bem como dos profissionais de saúde que o utilizarão em todas as esferas da assistência (médicos, farmacêuticos e enfermeiros), minimizando e/ou evitando agravos com a prescrição, dispensação e administração de medicamentos pela via subcutânea. Para tal, sua expertise na área é extremamente valiosa.

Sua participação, na qualidade de juiz especialista, consistirá em responder um questionário com perguntas fechadas e espaço para comentários acerca da organização, conteúdo, facilidade de leitura e compreensão do guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea. O questionário é breve e levará menos de 20 minutos do seu tempo para ser respondido. Ratifico que este estudo obedece às diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS) do Brasil acerca do consentimento, sigilo e anonimato, benefícios e propriedade intelectual. Sendo assim, os participantes não terão nenhum tipo de remuneração financeira nem o direito de publicação de nenhum dos conteúdos enviados, sendo garantida a confidencialidade das informações, pois em nenhum momento o nome do profissional de saúde será relacionado à informação fornecida. Ademais, sua participação é absolutamente voluntária, sendo garantido o direito a desistência a qualquer tempo.

Caso aceite avaliar, será enviado, por e-mail, o link com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Posteriormente, será solicitado o contato de preferência, e-mail ou WhatsApp, para o envio do questionário (através de link do Google Forms), as instruções para o preenchimento do mesmo e o guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea. Em vista do curto tempo oferecido pelo mestrado profissional para atender a todas as etapas subsequentes e necessárias deste estudo, gostaria de solicitar também, se possível, a resposta deste e-mail em até 05 (cinco) dias.

Mesmo que o(a) senhor(a) não aceite, ainda assim agradeço pelo tempo e pela atenção despendidos na leitura desta carta-convite até o fim.

Cordialmente,

Fernanda Maria Ramos dos Santos - Pesquisadora responsável

E-mail: nandarsantos@yahoo.com.br

Tel: (21) 981419028

Você aceita participar do estudo?

Sim

Não

Em caso de resposta afirmativa, por favor, registre aqui a melhor forma de contactá-lo(a) (e-mail ou o número de WhatsApp):

Para acessar o link do TCLE, clique [aqui \(https://forms.gle/cHTiqPwj9d6DijtY8\)](https://forms.gle/cHTiqPwj9d6DijtY8).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (de acordo com as normas das Resoluções do CNS nº 466 de 12/12/2012 e nº 510 de 07/04/2016).

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Validação de um guia de medicamentos para terapia subcutânea em hospital de referência em ortopedia”. Você foi selecionado por carta convite enviada por e-mail e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Os objetivos deste estudo são validar um guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea, em um centro de referência nacional em ortopedia. Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder um questionário com perguntas fechadas e espaço para comentários acerca da organização, conteúdo e linguagem do guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea, que será enviado por e-mail via link do Google Forms.

Os riscos relacionados com sua participação estão relacionados com o fato de tomar tempo do participante durante o período que dispensar para responder o questionário, apreensão causada pelo preenchimento do instrumento (questionário) e limitações inerentes ao uso de plataformas virtuais. A fim de mitigar os riscos acerca do tempo dispensado para responder o questionário, lembramos que o

mesmo é virtual, estando disponível 24 horas por dia. Desta forma, procure respondê-lo no momento que melhor aprover, estando preferencialmente relaxado e sem pressa. Ratificamos ainda que o questionário é breve e levará menos de 20 minutos do seu tempo. No que tange eventuais apreensões que possam ser geradas pelo preenchimento do mesmo, ratificamos que o participante não está sendo avaliado e, sim, a qualidade do "Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea". Logo, não há resposta "certa" ou "errada". Com relação a eventuais dificuldades inerentes ao uso de plataformas virtuais, lembramos que você pode contar com a ajuda de seus pares e/ou familiares.

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento e/ou participação na pesquisa ficará a cargo do pesquisador principal, tendo o participante garantido o direito de solicitar indenização por meio das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.406 de 2002, Artigos 927 a 954; Resolução CNS n.º 466, de 2012, Inciso IV.3.h; e Resolução CNS n.º 510, de 2016, Artigo 9º, Inciso VI).

Ainda, de acordo com a Resolução CNS n.º 510, de 2016, Artigo 17, Inciso VII e Resolução n.º 466, de 2012, Inciso IV.3.g, é garantido ao participante de pesquisa, o ressarcimento de despesas decorrentes da pesquisa. Desta forma, recomenda-se, preferencialmente, responder o questionário em ambiente de acesso gratuito à internet ou, mediante prévia solicitação do participante, será disponibilizado um celular com acesso à internet para respondê-lo.

Os benefícios relacionados com a sua participação são a elaboração de um guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos, de fácil compreensão, que proporcionará aumento da segurança do paciente e servirá de diretriz técnica aos profissionais de saúde que o utilizarão em todas as esferas da assistência, minimizando e/ou evitando agravos com a prescrição, dispensação e administração de medicamentos pela via subcutânea.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados da pesquisa serão divulgados de forma a não possibilitar sua identificação, visto que a conta Google do usuário proprietário do questionário é certificadamente segura (possui senha forte e ativação por verificação em duas etapas) e somente o proprietário terá acesso ao formulário e poderá editá-lo. Ademais, os dados da pesquisa não ficarão armazenados em nuvem, devendo ser baixados em 2 HD's externos de propriedade e uso exclusivo do pesquisador em sua residência.

Este Termo foi redigido em três vias, sendo uma para o participante, outra para o pesquisador e uma para ser anexada ao prontuário do participante, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Pesquisadora responsável:
Fernanda Maria Ramos dos Santos
Contato com a pesquisadora responsável:
Telefone: (21) 98141-9028
E-mail: nandarsantos@yahoo.com.br

Em caso de dúvida e/ou reclamação quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o(s) seguinte(s) Comitês de Ética em Pesquisa:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
Endereço: Avenida Pasteur 296, subsolo do prédio da Nutrição - Urca - Rio de Janeiro - RJ
CEP:22290-240 Tel.: (21) 2542-7796 e-mail: cep@unirio.br

Comitê de Ética em Pesquisa do INTO/MS.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ
CEP: 20940-070 Tel.: (21) 2134-5000/(21) 2134-5061
e-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Nome completo do participante da pesquisa:

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Concordo

Discordo

APÊNDICE 2 – INSTRUMENTO DE VALIDAÇÃO DE CONTEÚDO

VALIDAÇÃO DO GUIA DE DILUIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA

Para acessar o link do instrumento de validação de conteúdo, clique [aqui](https://forms.gle/fPDAD6ikay2BfvZi7) (<https://forms.gle/fPDAD6ikay2BfvZi7>).

Prezado profissional, este guia se destina a servir de diretriz técnica aos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) acerca do uso seguro de medicamentos para terapia subcutânea em cuidados paliativos ortopédicos, a fim de minimizar e/ou evitar agravos com a prescrição, dispensação e administração de medicamentos por essa via, o que conseqüentemente, contribui para melhoria das estratégias de segurança do paciente da Instituição. Sendo assim, baseado em sua experiência em terapia subcutânea, solicitamos uma avaliação do instrumento intitulado (título provisório) Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea. O instrumento consiste em 16 perguntas distribuídas multidimensionalmente: perfil do especialista, objetivo, conteúdo e linguagem do instrumento. A sua avaliação será feita por escala de verificação tipo Likert de quatro pontos: *concordo fortemente* (CF), *concordo* (C), *discordo* (D) e *discordo fortemente* (DF). Ao final, fornecemos um campo para que você apresente as sugestões que julgar necessárias em cada item. Ressaltamos que quanto mais informações, mais conteúdo teremos a fim de elaborar um instrumento com maior qualidade.

PERFIL DO ESPECIALISTA

Nesta etapa, desejamos traçar o perfil do especialista respondente

Sua profissão é:

- Enfermeiro
 - Farmacêutico
 - Médico
-

Seu tempo de formação é:

- Inferior a 3 anos
 - de 3 a 5 anos
 - de 6 a 10 anos
 - Superior a 10 anos
-

Seu tempo de experiência em CTI é:

- Inferior a 3 anos
 - de 3 a 5 anos
 - de 6 a 10 anos
 - Superior a 10 anos
-

Você é servidor público ativo permanente da instituição?

- Sim
-

Não

OBJETIVOS

Nesta etapa será possível avaliar o guia com base nos objetivos ao qual o instrumento se destina. Os objetivos serão avaliados com base nos seguintes itens: o guia oferece diretrizes técnicas que norteiem profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca dos medicamentos e soluções passíveis de administração por via subcutânea.

Os parâmetros identificados como importantes para compor o Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos estão contemplados.

- Concordo fortemente
 - Concordo
 - Discordo
 - Discordo fortemente
-

Os objetivos do instrumento estão claros e atendem a proposta do Guia de diluição de medicamentos para terapia subcutânea.

- Concordo fortemente
 - Concordo
 - Discordo
 - Discordo fortemente
-

CONTEÚDO

Solicitamos que avalie o instrumento considerando os conteúdos baseados nos aspectos relacionados como medicamentos selecionados (para hidratação, dor, náuseas, vômitos e dispneia), diluição, infusão e compatibilidade medicamentosa.

O conteúdo corresponde aos objetivos do Guia proposto

- Concordo fortemente
 - Concordo
 - Discordo
 - Discordo fortemente
-

O conteúdo obedece a uma sequência lógica e de fácil entendimento.

- Concordo fortemente
 - Concordo
 - Discordo
 - Discordo fortemente
-

O conteúdo apresenta de forma ordenada as informações necessárias para a segura prescrição, dispensação e administração de medicamentos e soluções por via subcutânea.

- Concordo fortemente
 - Concordo
 - Discordo
 - Discordo fortemente
-

As informações que o Guia apresenta são importantes para nortear médicos, farmacêuticos e enfermeiros acerca da segura prescrição, dispensação e administração dos medicamentos por via subcutânea.

- Concordo fortemente
- Concordo
- Discordo
- Discordo fortemente

LINGUAGEM

Nesta etapa, avaliaremos os seguintes tópicos do Guia: esquema ilustrativo, nitidez, clareza e facilidade de leitura e compreensão na linguagem apresentada no Guia, relevância quanto sua utilização pelos profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros e contribuição de sua implementação como estratégia de administração segura de medicamentos.

O esquema ilustrativo mostra de forma clara o conteúdo apresentado.

- Concordo fortemente
- Concordo
- Discordo
- Discordo fortemente

O esquema ilustrativo demonstra nitidez adequada para visualização.

- Concordo fortemente
- Concordo
- Discordo
- Discordo fortemente

O Guia apresenta linguagem clara e objetiva.

- Concordo fortemente
- Concordo
- Discordo
- Discordo fortemente

O Guia é relevante para que médicos, farmacêuticos e enfermeiros possam realizar a assistência adequada aos pacientes de cuidados paliativos ortopédicos por via subcutânea.

- Concordo fortemente
- Concordo
- Discordo
- Discordo fortemente

O Guia contribui como estratégia de administração segura de medicamentos.

- Concordo fortemente
 - Concordo
 - Discordo
-

Discordo fortemente

O Guia contribui para a prescrição, dispensação e administração segura de medicamentos para terapia subcutânea em pacientes de cuidados paliativos ortopédicos.

Concordo fortemente

Concordo

Discordo

Discordo fortemente

Acrescente aqui as observações que julgar necessárias:

APÊNDICE 3 – REGISTROS POR EXTENSO DAS VALIDAÇÕES

		REGISTROS
1ª RODADA POR JUÍZES ESPECIALISTAS	1	<p>“Escopolamina- na infusão colocaria bolus ou gravitacional- infusão continua não é habitual para essa medicação// dipirona- até de 4/4horas- tiraria bureta e colocaria bolus ou gravitacional// fentanil- infusão em bolus ou infusão continua em bomba infusora// morfina- tiraria gravitacional- usualmente não se faz- colocaria bolus ou infusão continua em bomba infusora// ondansetrona- gravitacional// tramal- gravitacional não usa infusão continua habitualmente// midazolam- infusão continua em bomba infusora.”</p> <p>Explicação: Sugestão para escopolamina parcialmente acatada: mantida exclusivamente a opção <i>bólus</i>. Sugestão para dipirona parcialmente aceita: excluída opção <i>bólus</i>, dado ser vesicante e substituído bureta por BI, conforme sugestão de outro JE. Fentanil também parcialmente aceita: alteração de bureta para BI; sugestão para <i>bólus</i> rejeitada, por não constar em nenhuma fonte de consulta. Morfina: sugestão rejeitada; mantida as 3 opções. Ondansetrona: rejeitado, mantido infusão contínua com ressalva de BI. Tramadol: sugestão rejeitada; mantida recomendação de infusão contínua da SBGG. Midazolam: sugestão rejeitada, a fim de oferecer mais opções ao prescritor e/ou enfermeiro, conforme recomendações dos manuais do INCA e da SBGG.</p>
	2	<p>“1) Dose dipirona em cuidado paliativo fazemos até de 4/4h; 2) não temos o costume de fazer fentanil para analgesia SC em cuidado paliativo no INCA, somente transdérmico ou em terapia intensiva; 3) haloperidol alarga QT também, não sei se vale a observação; 4) a morfina não precisa ser na dosagem descrita não, depende do paciente, talvez seria interessante rever esses intervalos; 5) ondansetrona quando se faz 4 mg é possível infundir mais rápido. Talvez seja interessante colocar essa observação porque facilita no cuidado. Eu tendo a prescrever 4 mg em vez de 8 mg quando está no SC, principalmente no domicílio; 6) tramadol tem dose teto de 400 mg dia; 7) confesso que tenho medo de administrar K no SC, mas está bem descrito a diluição. Em 12 anos de cuidado paliativo confesso que nunca fiz. /// Espero ter ajudado! Boa sorte!”</p> <p>Explicação: Sugestões para dipirona, haloperidol, tramadol acatadas em vermelho para a versão 2 do guia. Fentanil mantido dado sua presença nos manuais do INCA e da SBGG. Morfina mantida, pois é o padrão descrito pela SBGG e o JE não sugeriu doses e/ou intervalos. Ondansetrona mantida, seguindo padrão da SBGG, ademais, o JE não sugeriu velocidade ou outra forma de diluição. KCl excluído para a versão 2 por levar em consideração a larga experiência do JE.</p>
	3	<p>“Ao falar do haloperidol, há outro * vermelho. Sugiro modificar pois se for impresso sem cor não será possível diferenciar. Sobre morfina e midazolam, pode dar impressão de que o uso SC se restringe a essas doses, o que não é real. Vale sinalizar. Dose máxima de tramadol é descrita como 400mg/dia na maioria dos consensos.</p> <p>Houve alerta pós comercialização de ondansetron com dose máxima 24mg/dia. Nunca vi trabalhos relevantes com dose de escopolamina acima de 120mg/dia, apenas relato de serviços, assim como dipirona acima de 6g/dia.</p> <p>A fonte na figura de compatibilidade está muito pequena. Para refletir: por que cuidados paliativos ortopédicos? Não poderia ser aplicado em pacientes com doenças de base não ortopédicas? Essas fragmentações do CP tem sido muito questionadas e há consenso entre especialistas que devem ser evitadas. A proposta é tratar o paciente e não sua patologia. É sabido que sintomas e tratamentos são iguais em qualquer doença de base, o que varia é a prevalência e intensidade. Parabéns pelo trabalho!”</p> <p>Explicação: Sugestões acatadas (haloperidol, tramadol, ondansetrona e rotação das letras das colunas no quadro de incompatibilidades) e destacadas em vermelho na Versão 2 do guia. Sugestões para morfina e midazolam não acatadas, pois estão embasadas no padrão da SBGG, e há um lembrete no rodapé do quadro informando que as doses podem ser alteradas segundo necessidade do prescritor.</p>
	4	<p>“Gostaria de contribuir com a observação de que alguns volumes de diluição poderiam ser ajustados para maiores volumes, visando diminuir reações locais devido a propriedades</p>

	<p>medicamentosas que reduziriam o tempo de permanência do dispositivo ou provocando inflamações locais. Diante de possibilidades de volumes conforme capacidade das áreas caso ache viável.”</p> <p>Explicação: Muito pertinente o comentário, no entanto, o JE não exemplifica ou cita quais medicamentos podem ser diluídos em volumes maiores, embora deixe claro que depende também das condições clínicas do paciente e do sítio de escolha. De todo modo, do registro depreende-se que o JE possui larga expertise na área.</p>
5	<p>“Sugiro incluir infusão em Bomba infusora quando houver bureta, tempo ou infusão contínua.”</p> <p>Explicação: Sugestão acatada para a Versão 2 do guia.</p>
6	<p>“Para cada sítio de infusão de HV há um volume a ser considerado. Ex: volume comportado pelo deltoide é diferente do volume comportado pela região abdominal. Outra coisa como a maioria das medicações é de uso <i>off-label</i> seria interessante estar presente no guia a via original de administração. EX: dipirona via IV e IM. Não sei se é interessante para a respectiva clínica adicionar os ATB neste guia. Considerar colocar uma figura humana no guia demonstrando as possíveis áreas punçionáveis. Um guia somente com a tabela de diluição e tabela de compatibilidade não traz sozinho segurança na prescrição/administração. Associar também locais de punção e técnica utilizada. Indicações e contraindicações. A dose máxima diária de tramal não seria 400mg? Colocar também no guia como é a apresentação do medicamento: ex dexametasona Ampola 4mg/ml - 2,5ml.”</p> <p>Explicações: Acerca da informação da via original de administração: foi o único comentário neste sentido, e optou-se pelo não atendimento. Foi preferido a ratificação da expressão <i>off-label</i> em destaque no título a fim de evitar confusões e/ou erros na administração dos medicamentos. Acerca dos sítios de punção, capacidade volumétrica e técnica: são atribuições de enfermagem, devendo ser acrescentado pela enfermagem do Instituto futuramente e explicado por <i>e-mail</i>, posteriormente. Acerca da apresentação comercial dos medicamentos: já estavam disponíveis desde a primeira versão. Demais sugestões, todas atendidas.</p>
7	<p>“Os tópicos (Fármaco, classe, diluição...) selecionados para compor o guia atendem a proposta, porém o conteúdo precisa ser revisto, acho necessário padronizar as informações colocadas a respeito da diluição e infusão. Exemplo: Dipirona - diluição 2mL de SF ou 20 mL de SF para cada 2 mL da solução medicamentosa. Não fica claro até que dose eu posso escolher uma diluição ou outra. Sugiro deixar isso claro. O mesmo para infusão, precisa ficar claro até que volume pode ser em bólus e superior a este deveria ser em gravitacional (nos itens que aparecem as duas opções). Como o objetivo do instrumento é o uso seguro, acredito que essas informações vão ser relevantes para alcançar o objetivo.”</p> <p>Explicação: Sugestão sobre a dipirona muito pertinente: optou-se pela exclusão da opção <i>bólus</i>, dado ser irritante, ficando, deste modo, uma única opção de diluição, evitando desconforto para o paciente e confusões, dúvidas ou erros para os profissionais. Acerca dos volumes máximos de administração SC em <i>bólus</i>, não existem estudos controlados a respeito. O que se faz é seguir recomendações conservadoras de reconhecidas fontes, como o Cofen, Infusion Nurses Society etc. as quais recomendam, no máximo 2ml <i>bólus</i> SC. No IRNTO, o padrão <i>bólus</i> máximo SC é 1,5ml. Desta forma, após consulta a membros enfermeiros da Comissão de Terapia Infusional, foi consensual a decisão de limitar as infusões em <i>bólus</i> para até 4ml (destacado em vermelho na versão 2) e destacar que elas devem ser sempre LENTAS, conforme lembrete no rodapé do quadro.</p>
8	<p>“Penso ser importante no guia de diluição dos medicamentos, na coluna do sítio de infusão, onde está “sim” deveria estar a localização do sítio.”</p> <p>Explicação: Foi enviado por <i>e-mail</i>, quando da 2ª rodada, a explicação da não determinação do sítio: atribuição de enfermagem.</p>
9	<p>“Na coluna de dose aparece em alguns medicamentos a posologia. Poderia deixar somente a dose. Na coluna de "SÍTIO ESPECÍFICO" no lugar de "sim" colocar qual o sítio específico.”</p>

2ª RODADA POR JUIZES ESPECIALISTAS		Explicação: Sugestão acatada: somente doses para a versão 2 do Guia. Sugestões não acatadas: explicação em resposta anterior.
	10	<p>“Minhas considerações: dose máxima de tramadol = 400 mg/dia morfina: como não tem dose teto, seria interessante dizer isso. Talvez colocar a dose usual. Fiquei com dúvida na coluna "sítio específico" sim e não. Entendo como sítio específico como impossibilidade de administrar outro medicamento no mesmo momento (mistura). Ao olhar a tabela, tomando a dexametasona como exemplo, vemos que ela possui compatibilidade com buscopam, plasil, morfina e tramadol. Acho que merece um olhar para isso. Quanto ao haloperidol, sua administração pela via SC causa polêmica, mas pela minha experiência, correr lento e bem diluído não oferece riscos. Dipirona também é um medicamento complicado e que costuma causar irritação. Na instituição em que trabalho, fazemos hidratação sempre em um sítio sozinho e com volume até 1500 ml.”</p> <p>Explicação: Sugestões acatadas (para tramadol, morfina e sítios não específicos da dexametasona e metoclopramida) e destacadas em vermelho na versão 2. Exatamente pela irritação comentada pelo JE, foi excluída a opção <i>bólus</i>. Acerca do haloperidol, dado o risco de precipitação em concentrações maiores, optou-se pela diluição proposta pela SBGG, que recomenda o uso de água destilada, quando a concentração da solução passar de 1mg/ml. Acerca dos comentários sobre a hidratação, seguiu-se a recomendação da SBGG, um pouco mais conservadora/cuidadosa para o SG 5%. (até 1000 ml por sítio).</p>
	1	“Parabéns!”
	2	<p>“Na coluna de sítio específico do guia de diluição de medicamentos (primeira tabela), quando a resposta é sim penso que deveria constar qual é o sítio específico.”</p> <p>Explicação: Embora explicado antecipadamente em <i>e-mail</i> prévio aos JEs, e, também, embora muito pertinente tal observação, tais informações deverão ser acrescidas pela enfermagem do Instituto em momento futuro oportuno para tal.</p>
3	<p>“Prezada, acredito que as modificações realizadas melhoraram muito o guia, porém sugiro o ajuste na coluna diluição dos seguintes medicamentos, haloperidol e ondansetrona, com o objetivo de manter a padronização da linguagem. Ex: Haloperidol 1ml de SF* para cada 1ml da solução; Ondansetrona 30mL de SF para quanto de solução medicamentosa???”</p> <p>Explicação: Sugestão para o haloperidol rejeitada, dado seguir o padrão de recomendação da SBGG. Sugestão para ondansetrona rejeitada, pois é exatamente a mesma diluição presente nos manuais do INCA (de onde é o JE) e da SBGG. Aliás, o manual do INCA, até sugere uma diluição maior, se usar a ampola de 4ml. No entanto, tal recomendação não faz sentido dado que a concentração das 2 formas comerciais é exatamente a mesma, logo são intercambiáveis para as mesmas doses. Desta forma, a recomendação de mudança na diluição no manual do INCA, só faria sentido, se estivesse atrelado às doses, as quais, tal manual não informa para nenhum de seus medicamentos.</p>	
4	<p>“1. Sugiro retirar os dois pontos (:) do título da tabela. 2. No quadro guia, o que vai nos quadrados não deve ter ponto final na frase. Sugiro retirar o ponto final de um dos quadrados do haloperidol e de outros mais, se houver. Identifiquei ponto final neste caso. 3. O termo "infusão contínua" no meio da frase dos quadros deve ser escrita com i minúsculo. 5. No pé da tabela sugiro retirar o termo "LEGENDA", porque isso é subentendido. 6. As frases: = abreviação para soro fisiológico 0,9% e BI = abreviação para Bomba Infusora - sugiro retirar o termo "abreviação para" deixando SF= soro fisiológico 0,9%; BI = bomba infusora" pois que é "abreviação também é subentendido.7. Geralmente as frases são escritas sem ponto final. sugiro uniformizar - ou coloca em todas ou retira de todas. Precisa ser retirado um ponto final que está dentro de um parêntese. 8. Sugiro grifar negrito o termo LEMBRETE e mudar para o singular, já que são apontados 2 lembretes. 9. No segundo quadro sugiro que o texto da segunda coluna seja uniformizado a grafia como as das demais colunas, ou seja, começar o termo com letra maiúscula. 10. Na última coluna sugiro acrescentar a seguinte frase: deltoide infundir até 250 ml/24h (precedido de ;). 11. Idem ao número 5 sugerido para a primeira tabela.”</p> <p>Explicação: A resposta desse JE chegou muito tempo depois, quando já haviam começado a coleta de dados com os profissionais de saúde do CTI do IRNTO. De todo modo, não foi desconsiderada e algumas sugestões foram acatadas para a versão final do guia (produto</p>	

		técnico), como, (1) a exclusão de pontos finais em haloperidol e morfina, (2) exclusão da expressão “abreviação para”, (3) palavra lembrete passou para o plural e foi grifada em negrito, conforme sugestão e (4) a padronização das letras maiúsculas no 2º quadro. Mantidos (1) os dois pontos no título da página para apresentação do guia e, (2) a palavra “legenda” nos 2 quadros, (3) rejeitada a sugestão de “i” minúsculo para infusão “no meio da frase”: primeiramente, se não leva ponto final nos quadros, logo não segue rigorosamente a norma culta da língua portuguesa e outras regras também podem ser “violadas”, desta forma, a letra maiúscula acaba chamando mais a atenção para uma alternativa de administração e, por isso, foi mantida; (4) rejeitada a sugestão de capacidade volumétrica por motivo já extensivamente explicado.
PÚBLICO-ALVO	1	<p>“Sugestão: que tal acrescentar a naloxona no guia de diluição de medicamentos?”</p> <p>Explicação: (1) A apresentação comercial da naloxona já contempla a via SC. Por isso mesmo não fazia parte deste estudo desde sua origem, além de que (2) não foram encontradas quaisquer evidências de seu uso por hipodermoclise. Ademais, (3) trata-se de um antagonista de opioides (sendo utilizado em casos de intoxicação aguda, de forma diagnóstica e/ou terapêutica, ou seja, em emergências), logo a administração por hipodermoclise não é recomendada (e, talvez isso justifique a ausência de evidências). Ratifica-se que a bula do Narcan^R recomenda administração preferencialmente pela via EV, ficando as vias IM e SC (autorizadas para uso) apenas para casos de difícil acesso venoso, no público infantil e recém-nascidos.</p> <p>Embora este item até apareça no quadro de incompatibilidades do manual do INCA, cabe destacar que seu acréscimo não interfere no quadro de incompatibilidades deste estudo: no do INCA, a naloxona aparece como compatibilidade “não testada” para todos os demais medicamentos. Logo, sua ausência, se sentida no quadro deste estudo (o que não faz sentido, por si só), é deduzível que é porque não há estudos sobre compatibilidades, sendo prudente e recomendável, obviamente, não misturar, tal qual no quadro do INCA.</p> <p>Para ir um pouco além na explicação, caso surjam questões como: por que a insulina faz parte do quadro de incompatibilidades se seu estudo não contemplava medicamentos de uso clássico SC? Optou-se pela sua inclusão no quadro de incompatibilidades porque ela apresenta compatibilidade com alguns medicamentos e acredita-se que esta informação pode ser útil para a otimização de sítios. E por que seu produto não contemplou, então a nalbufina (analgésico opioide padrão no instituto), se ela é de administração SC? Por que não foram encontradas quaisquer evidências de seu uso por hipodermoclise, tal qual ocorre com a naloxona.</p>
	2	“Excelente e relevante estudo!”
	3	<p>“O guia de diluição é um instrumento importante no incremento da segurança do paciente e na qualidade da assistência prestada. Entretanto, não basta apenas a instituição possuir um guia, é necessário que esse guia seja divulgado e esteja acessível às partes interessadas.”</p> <p>Explicação: Sim, pretende-se divulgá-lo, no mínimo, na Intranet do Instituto, em tempo oportuno.</p>
	4	“Sem observação”
	5	<p>“PARA ENRIQUECER AINDA MAIS O GUIA, O MATERIAL PODERIA TER A INFORMAÇÃO SE A INDICAÇÃO TERAPEUTICA POR VIA SUBCUTANEA DOS FÁRMACOS É A MESMA DAS DEMAIS VIAS ADMINISTRADAS. OUTRO PONTO IMPORTANTE SERIA O TEMPO DE AÇÃO DO FÁRMACO APÓS A APLICAÇÃO UMA VEZ QUE A PROPOSTA INSERESSE NA TERAPIA INTENSIVA.”</p> <p>Explicação: A indicação terapêutica do fármaco não muda com a via de administração, apesar de reconhecer a possibilidade de indicações <i>off-label</i>. A indicação pode variar de acordo com a dose (como o caso do uso de baixas doses de opioides e benzodiazepínicos para dispneia). Ademais, muitos profissionais ficam presos às indicações clássicas conforme compartmentalizadas em livros didáticos de farmacologia e talvez desconheçam, por exemplo, o uso do haloperidol (antipsicótico clássico) como antiemético; do butil brometo de hioscina e dexametasona para estados secretores em dispneia e da dexametasona como antiemético e para dor em CP. Acredito que tenham sido estes os estranhamentos. Como um fármaco pode ter mais de uma indicação (a depender das condições clínicas do paciente) e, a fim de evitar informações demais que poderiam atrapalhar a leitura do guia,</p>

	<p>ele foi confeccionado propositalmente sem a coluna “indicação”. O guia (PTT) explica que a cinética de absorção de fármacos administrados <i>off-label</i> é variável. Logo, não há estudos de tempo de ação para uso <i>off-label</i>. Provavelmente, quando da execução de tais estudos, a prática deixará de ser <i>off-label</i>.</p>
6	<p>“Sugiro que incluam ao longo do tempo medicamentos antibióticos como cefepime, piperacilina com tazobactam entre outros. Coloque-me à disposição para auxiliar.”</p> <p>Explicação: Na rotina de inserção e manutenção de hipodermoclise do instituto, havia uma expressa proscrição do uso de antibióticos pela via SC pela CCIH do Instituto.</p>
7	<p>“Gostei muito do quadro ilustrativo das compatibilidades!”</p>
8	<p>“Melhorar a cor, muito berrantes! Tirar letras do quadro de compatibilidades. Escrita simples: ex: "mistura"? Sugestão: onde está azul, mudar para preto”</p> <p>Explicação: Foi a única reclamação expressa sobre quadro de incompatibilidades, embora a mudança de cor de azul para preto numa próxima atualização do guia realmente pode ficar melhor!</p>
9	<p>“A linguagem do questionário pode ser mais objetiva e simples. A tabela pode ter menos informações escritas nas partes coloridas.”</p> <p>Explicação: O questionário não estava sendo avaliado e não houve qualquer outra crítica neste sentido. As letras nas partes coloridas apenas reforçam o significado das cores.</p>
10	<p>“O guia de diluição medicamentoso está ótimo. Parabéns pela iniciativa!”</p>
11	<p>“Achei o guia muito claro e de fácil entendimento, porém não para ser utilizado em pacientes dentro de uma unidade de terapia intensiva. Pelo menos não na nossa, afirmo isso diante da realidade que temos com a dispensação de alguns medicamentos pela farmácia em face a prescrições. Mas acredito que funcionaria bem em um setor específico para palição.”</p> <p>Explicação: Acerca do setor específico para palição: isso não estava em discussão, embora, reconheça a crítica do profissional, visto ser possível perceber/identificar “conflito” entre palição e terapia intensiva no mesmo ambiente. Acerca da “realidade com a dispensação de alguns medicamentos pela farmácia em face a prescrições”, não ficou claro o problema, afinal, existe uma farmácia satélite dentro do CTI para pronta dispensação de medicamentos.</p>
12	<p>“Sugiro a inclusão da coluna de estabilidade do medicamento após a de diluição.”</p> <p>Explicação: Sugestão muito oportuna e pertinente e encontra-se expressamente explicada no guia (PTT).</p>
13	<p>"Parabéns" "espero que realmente seja implementado" "é muito útil"</p>
14	<p>“Estudo de suma importância para melhoria do atendimento e qualidade da assistência.”</p>
15	<p>“No campo observação, talvez modificar para reações adversas mais comuns (de maior ocorrência)”</p> <p>Explicação: Também foi a única observação neste sentido, mas coerente e que pode, sim, ser acatada numa próxima atualização do guia.</p>

ANEXO 1 – TERMO DE ANUÊNCIA



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO

INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE:

Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad – INTO/MS.

Declaro estar de acordo com a realização do projeto de pesquisa conforme título “VALIDAÇÃO DE UM GUIA DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA SUBCUTÂNEA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ORTOPEDIA”, desenvolvido sob a responsabilidade da pesquisadora FERNANDA MARIA RAMOS DOS SANTOS, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS nº 466/12. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição onde a pesquisa será realizada e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar.

Conforme disposto na Resolução CNS nº 466/12, informo que a pesquisa deverá ser iniciada após a apreciação e aprovação ética do Comitê de Ética em Pesquisa ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP caso necessário.

Rio de Janeiro, RJ, ... de ... de 20...

Elizandra Helena Duarte da Silva
Elizandra Helena Duarte da Silva
Chefe da Divisão de Serviços Técnicos
Auxiliares
ELIZANDRA HELENA DUARTE DA SILVA
Chefe da Divisão de Serviços Técnicos Auxiliares
Matrícula nº. 353.203-2
INTO/MS

Marco Bernardo Cury Fernandes
MARCO BERNARDO CURY FERNANDES
Chefe da Divisão de Ensino e Pesquisa
Portaria GM/MS nº 1.621, de 15/07/2021
D.O.U nº. 133 em 16/07/2021
INTO/MS

Germana Lyra Bahre
GERMANA LYRA BAHRE
Diretora/INTO/MS
Portaria MS nº. 1.445, de 29/06/2021
D.O.U. 30/06/2021

Germana Lyra Bahre
GERMANA LYRA BAHRE
DIRETORA/INTO/MS
Matrícula 250223
Portaria 1445 de 29/06/2021

INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD – INTO/MS
Avenida Brasil, nº 500 – São Cristóvão / Rio de Janeiro / RJ - Brasil - CEP: 20940-070
Tels.: 55 (21) 2134-5000
www.into.saude.gov.br / into@into.saude.gov.br