



Hipodermólise em pacientes sob cuidados paliativos: novas recomendações farmacêuticas para a prática clínica

Stephanie Lidiane Colin*; Regina de Sordi*.

*Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: teca.colin@hotmail.com

Palavras-chave

Equipe Multiprofissional
Serviço de Farmácia Clínica
Oncologia
Absorção Subcutânea
Farmacologia Clínica

Keywords

Patient Care Team
Pharmacy Service Hospital
Oncology
Subcutaneous Absorption
Clinical Pharmacology

Resumo: Cuidados paliativos (CP) são definidos pela Organização Mundial de Saúde como uma abordagem que melhora a qualidade de vida de pacientes e suas famílias que enfrentam problemas associados a doenças que ameacem a vida. A hipodermólise (HDC) é considerada a segunda principal via de administração em pacientes sob CP sendo recomendada principalmente em casos de impossibilidade de ingestão por via oral e difícil acesso venoso. Por ser uma prática considerada antiga, cada vez mais medicamentos são testados e recomendados para utilização via HDC. O farmacêutico é o profissional responsável por sanar as dúvidas relacionadas aos medicamentos, podendo não estar devidamente atualizado e qualificado referente ao tema. O objetivo deste trabalho foi descrever as novas recomendações farmacêuticas dos medicamentos e fluidos utilizados através da HDC através de uma revisão integrativa. A revisão foi realizada nas bases de dados Medline; Embase; Cochrane Database; Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde e Scientific Electronic Library Online, incluindo publicações de qualquer idioma a partir do ano de 2015. Os critérios de exclusão foram: artigos sobre HDC em CP pediátricos e artigos que contenham apenas informações técnicas envolvendo essa via. A busca pelas publicações resultou em 872 artigos. Destes, 67 foram analisados integralmente, sendo 42 incluídos. A sumarização das novas recomendações farmacêuticas referentes à administração de medicamentos e fluidos via HDC pode auxiliar no direcionamento deste profissional na retirada de dúvidas e tomada de decisões baseadas em evidência, promovendo a otimização da farmacoterapia dos pacientes sob CP.

Hypodermoclysis in patients under palliative care: new pharmaceutical recommendations for clinical practice

Abstract: Palliative care (PC) is defined by the World Health Organization as an approach that improves the quality of life of patients and their families facing problems associated with life-threatening illnesses. Hypodermoclysis (HDC) is considered the second main route of administration for patients undergoing PC and is mainly recommended in cases of impossibility of oral ingestion and difficult venous access. As it is considered an old practice, more medications are being tested and recommended for use via HDC. The pharmacist is the professional responsible for answering questions related to medicines and may not be properly updated and qualified on the topic. The objective of this work was to describe the new pharmaceutical recommendations for the use of medications and fluids through HDC. The review was carried out in the Medline databases; Embase; Cochrane Database; Latin American Literature in Health Sciences and Scientific Electronic Library Online, including publications in any language from 2015 onwards. The exclusion criteria was articles on HDC in pediatric PC and articles that contain only technical information involving this route. The search resulted in 872 articles. Of these, 67 were fully analyzed, 42 of which were included. The summary of the new pharmaceutical recommendations regarding the administration of medications and fluids via HDC can help guide this professional in clarifying doubts and making evidence-based decisions, promoting the optimization of pharmacotherapy for patients under PC. positively influence the gait of the ataxic patient.

Recebido em: 01/2024

Aprovação final em: 04/2024



Introdução

Os cuidados paliativos (CP) visam prevenir e aliviar o sofrimento por meio da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento da dor e de outros problemas, sejam eles físicos, sociais, psicológicos e/ou espirituais (WHO, 2002). Segundo a *Worldwide Hospice Palliative Care Alliance* (WHPCA), estima-se que cerca de 57 milhões de pacientes e famílias precisam de CP anualmente, sendo que aproximadamente 40% destes pacientes tem 70 anos ou mais, e 45% estão em processo de fim de vida (WHCPA, 2020).

No contexto da pandemia do COVID-19 (2020 a 2023) o aumento da necessidade dos CP foi bastante significativo, colocando os sistemas de saúde sob pressão, evidenciando a sua importância e a necessidade de qualificação dos profissionais que anteriormente tinham experiências limitadas neste campo (JANSSEN *et al.*, 2020). O estudo de Mendis *et al.* (2021) demonstrou que durante o período de 6 meses da pandemia do COVID-19 (abril a setembro de 2020), o número de pacientes encaminhados para o Serviço de Consultoria em CP foi de 969, apresentando um aumento de 33% quando comparado com o mesmo período em 2019 (729 pacientes).

A via de administração por excelência é a via oral (VO), devido ao seu conforto, praticidade e por proporcionar maior autonomia ao paciente. A presença de alguns fatores como intolerância gástrica, dificuldade de deglutição, náuseas e vômitos persistentes, intolerância aos opióides orais ou necessidade de altas doses, má absorção, fraqueza extrema, *delirium* e situações agonizantes são algumas das causas que podem levar à contra-indicação da VO em pacientes sob CP. Nos casos em que a VO é impraticável, se faz necessária a consideração do uso de vias de administração alternativas, sendo a via subcutânea (SC) considerada a segunda melhor opção (SANCHO *et al.*, 2014; SBGG, 2017).

A administração via SC é realizada na hipoderme, envolvendo um processo de absorção a partir do local da injeção que pode ser influenciado por diversos fatores como por exemplo os físico-químicos (tamanho molecular, carga eletrostática e hidrofobicidade), fisiológicos (fluxo sanguíneo, fluxo linfático, hidratação tecidual e interação do medicamento com compostos endógenos), farmacotécnicos (alteração do pH, adição de complexo proteico, variação no tamanho das partículas) e/ou relacionados ao processo de administração (profundidade da inserção do cateter e presença de atrito ou calor) (SBGG, 2017; USACH *et al.*, 2019).

A utilização da via SC para a infusão *in bolus*, rápida ou contínua de fluidos isotônicos e/ou medicamentos em grandes volumes é definida como hipodermólise (HDC), e pode ser implementada como via alternativa em pacientes sob CP que necessitam de suporte clínico mas não apresentam condições para o uso de outras vias de administração, tanto no ambiente hospitalar quanto em ambiente domiciliar (SBGG, 2017; USACH *et al.*, 2019). As principais indicações para o uso de HDC são: i) impossibilidade de ingestão por VO; ii) difícil acesso venoso; iii) possibilidade de permanência fora do ambiente hospitalar; e iv) desidratação leve e moderada. As principais contra-indicações são: i) recusa do paciente; ii) edema acentuado e anasarca; iii) distúrbios de coagulação e iv) desequilíbrio hidroeletrólítico grave (SBGG, 2017; USACH *et al.*, 2019).

O farmacêutico é indispensável dentro da equipe multiprofissional de CP. A HDC é uma prática considerada antiga, com uma baixa quantidade de estudos e artigos de alto nível de evidência, e cada vez mais medicamentos estão sendo testados e recomendados para serem utilizados por esta via. O farmacêutico é o profissional da saúde responsável por sanar as dúvidas relacionadas aos medicamentos, podendo não estar devidamente atualizado e qualificado referente ao tema. Desta forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura para sumarizar de maneira prática as novas recomendações farmacêuticas dos medicamentos e/ou fluidos administrados via HDC em pacientes sob CP.

Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa em sete etapas: 1) Identificação do tema e seleção da questão norteadora; 2) Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos artigos; 3) Definição dos termos descritores; 4) Busca dos artigos na íntegra; 5) Triagem dos artigos a partir da



leitura dos resumos; 6) Leitura na íntegra dos artigos elegíveis; 7) Análise crítica e sumarização das informações relevantes, com a seguinte questão norteadora: “Quais são as novas recomendações e características farmacológicas dos medicamentos e/ou fluidos administrados pela HDC em pacientes sob CP?”.

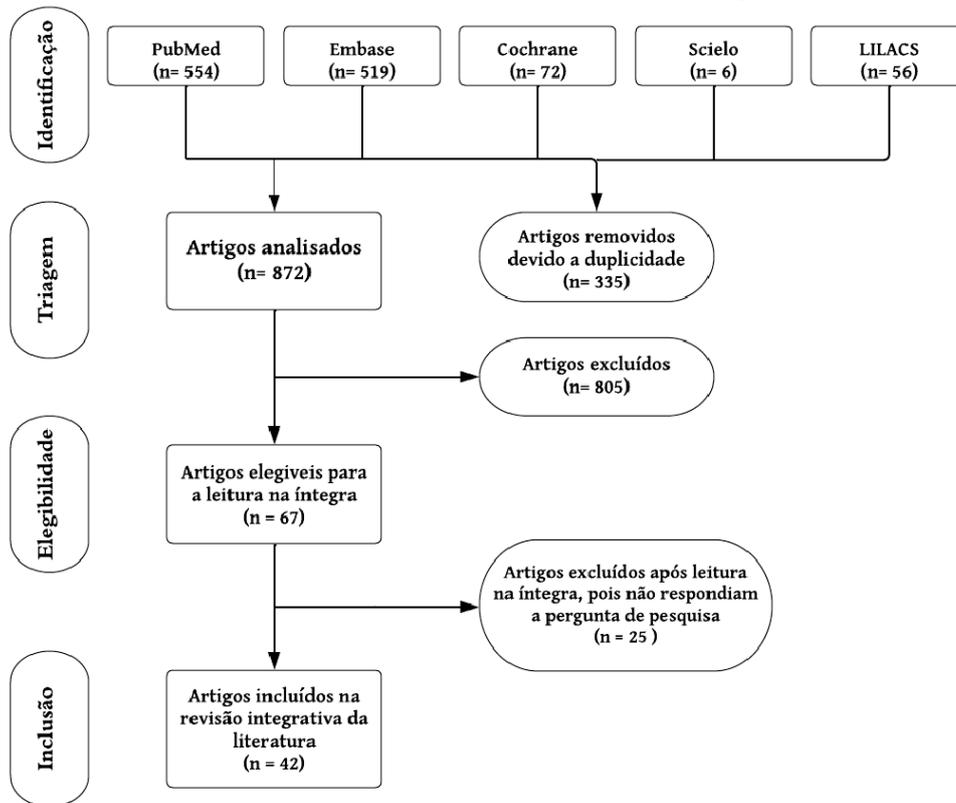
Para a busca dos artigos foram utilizadas as bases de dados: Medline (via Pubmed); Embase; Chocrane Database; Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados na pesquisa, presentes no DeCS e MESH, são: “Hypodermoclysis” e “Subcutaneous Infusion Palliative Care”. A pesquisa foi realizada no período de maio a julho de 2023.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) artigos com ano de publicação a partir de 2015; b) publicações de qualquer idioma que contenham características farmacológicas dos medicamentos e/ou soluções utilizados pela HDC em pacientes sob CP. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: a) artigos duplicados; b) artigos sobre HDC em pacientes pediátricos devido a grande variação das informações e pelo foco do estudo ser a população adulta; c) artigos que contenham apenas informações referentes a técnica de HDC (vantagens, desvantagens, manutenção, acesso, etc.); d) artigos anteriores a 2015.

Resultados e Discussão

A busca pelas publicações resultou em 872 artigos. Destes, 67 foram analisados integralmente, sendo 42 incluídos, conforme fluxograma demonstrado na Figura 1. As metodologias utilizadas nos artigos presentes na revisão foram relato de caso, estudo retrospectivo, ensaio clínico, estudo analítico, estudo de coorte, estudo observacional e pesquisa exploratória, sendo o relato de caso e estudo retrospectivo as principais aplicadas. O número médio de participantes (N) dos estudos foi igual a 31. O ano com maior número de publicações referente à HDC foi o de 2022.

Figura 1 - Fluxograma utilizado na pesquisa e seleção dos artigos.



Fonte: Autora (2023).



Os principais princípios ativos citados foram o levetiracetam (16,3%), a furosemida (9,3%), a oxycodona (9,3%) e o valproato de sódio (9,3%). As principais características dos artigos e os resultados obtidos através da revisão integrativa estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Características e resultados dos artigos incluídos na revisão.

Primeiro autor (ano)	Tipo de estudo	Número da amostra (n)	Resultados e conclusões
Armstrong (2018) ¹	Estudo retrospectivo	80	O Parecoxibe foi administrado via infusão subcutânea contínua diluído em Soro Fisiológico 0,9% totalizando um volume de 11,9 mL (variando de 9 mL a 22 mL). Recomenda-se que a diluição do medicamento seja realizada em Soro Fisiológico devido a irritação no sítio de punção provocada pela diluição em Água para injeção. A dose inicial de Parecoxibe utilizada foi de 40 mg/dia, sendo a dose média final 60 mg/dia ou menos, apenas três pacientes receberam uma dose maior que o recomendado na literatura (80 mg/dia). Em associação ao uso do Parecoxibe foi prescrito inibidores da bomba de prótons com o intuito de proteção gástrica. O Parecoxibe, quando utilizado por um período de sete dias, apresentou uma redução significativa da escala de dor (p=0,002) e na necessidade de doses de resgate com opioides (p=0,001), em contrapartida, não apresentou efeito "poupador de opioides" significativo (p=0,0222). A infusão subcutânea contínua de Parecoxibe se demonstrou eficaz e bem tolerada, apesar de relatos de efeitos adversos gastrointestinais e renais, podendo ser um agente importante no tratamento da dor oncológica e principalmente em dores ósseas
Azhar (2021) ²	Estudo retrospectivo	46	O Fenobarbital foi administrado em uma dose de ataque de 100 mg e posteriormente foi administrado via infusão subcutânea contínua na mesma dose. O Fenobarbital via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz e seguro no manejo dos sintomas da agitação psicomotora refratária ao uso de benzodiazepínicos e antipsicóticos em altas doses
Birch (2023) ³	Estudo retrospectivo	116	A Furosemida foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses de 40 mg a 300 mg, sendo a dose média 125 mg/dia, com o objetivo de controlar os sintomas da insuficiência cardíaca. O objetivo do tratamento foi alcançado em 91,5% dos pacientes, sendo que a média da redução de peso dos pacientes foi de 4 kg. Os pacientes relataram melhora da dispnéia e 24% dos casos apresentaram efeitos adversos leves. A infusão subcutânea contínua de furosemida e se demonstrou segura, eficaz e bem tolerada no controle dos sintomas de insuficiência cardíaca grave
Bosch (2018) ⁴	Estudo analítico	N/A	A mistura de Haloperidol (concentrações de 0,15-0,8mg/mL) e Morfina (concentrações de 0,3-3,0 mg/mL) em solução salina se demonstrou estável por pelo menos 3 dias quando armazenada em temperatura ambiente
Brown (2022) ⁵	Estudo retrospectivo	28	A Furosemida foi administrada via infusão subcutânea contínua, de maneira ambulatorial, nas doses de 120 mg a 300 mg com o objetivo de controlar os sintomas da fase terminal da insuficiência cardíaca. As doses foram calculadas de maneira empírica considerando a conversão de 1:1 da dose de Furosemida administrada via oral. Cerca de 54% dos pacientes sobreviveram após o tratamento inicial com a furosemida, sendo que em 87% foi possível evitar a taxa de internação hospitalar aguda. Houve uma redução significativa na taxa de internação hospitalar (p<0,001) e a média da redução de peso nesses pacientes foi de 4 kg. A infusão subcutânea contínua de furosemida se demonstrou eficaz e bem tolerada nos pacientes, sendo capaz de diminuir a taxa de internação hospitalar e controle dos sintomas.
Campbell (2020) ⁶	Pesquisa exploratória	1	Cerca de 76% das instituições informaram que utilizam Butilbrometo de Hioscina via subcutânea como tratamento de primeira linha como agente anti secretório em pacientes com obstrução intestinal maligna. As instituições que utilizam a Ranitidina fazem a administração via infusão subcutânea contínua, cerca de 68% utilizam o medicamento como segunda ou terceira linha de tratamento como anti secretor
Coop (2022) ⁷	Estudo retrospectivo	2	A Octreotida foi administrada via infusão subcutânea contínua durante 3 meses em dois pacientes para o manejo da obstrução intestinal maligna e diarreia relacionada a imunoterapia. Após os três meses a Octreotida foi substituída por um análogo de depósito administrado na dose de 20 mg via infusão subcutânea contínua e demonstrou maior eficácia. Recomenda-se realizar a titulação com a Octreotida até uma dose estável para realizar a mudança para o análogo de depósito, sendo este mais barato e efetivo que a Octreotida podendo auxiliar em questões de farmacoeconomia





Davis (2018) ⁸	Séries de casos	6	O Valproato de sódio foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses iniciais de 200 mg a 600 mg/24 horas em conjunto com o Midazolam ou outro opióide. As doses variaram de 400 mg/24 horas a 1500 mg/24 horas. Pacientes em que a dose inicial foi 200 mg/24 horas não apresentaram benefício clínico, porém, os que iniciaram na dose de 400mg/24 horas demonstraram benefícios clínicos. O Valproato de Sódio proporcionou controle da dor sem promover sedação e demonstrou ser seguro em pacientes com disfunção renal. Nos seis pacientes incluídos no relato, o Valproato de sódio via infusão subcutânea contínua demonstrou ser um componente eficaz na estratégia de analgesia multimodal de dores neuropáticas quando iniciado em doses de 400 mg/24 horas para cima
Díaz (2020) ⁹	Relato de caso	1	A infusão subcutânea contínua de Furosemida na dose de 125 mg/dia se demonstrou segura e eficaz no controle da congestão apresentada pela paciente em estado terminal da insuficiência cardíaca, reduzindo a necessidade de internação hospitalar
Ebisui (2016) ¹⁰	Estudo retrospectivo	39	A Oxycodona foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses iniciais de 7,1 mg (\pm 2.3 mg/dia), sendo a dose máxima 15,2 mg/dia (\pm 9.9 mg/dia) em pacientes em estado terminal e "virgens" de opioides. Nenhum paciente apresentou efeitos adversos considerados severos, como por exemplo depressão respiratória. A Oxycodona administrada em baixas doses via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz e segura no controle da dor em pacientes oncológicos, sendo uma opção possível para a introdução de opioides em pacientes idosos no final de vida.
Fenning (2018) ¹¹	Relato de caso	1	O Sulfato de Magnésio 50% foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 4 mL (equivalente a 8 Mmol de magnésio) diluído em 32 mL de Água para injeção visando uma solução isotônica. O sítio de administração escolhido foi o abdômen devido a paciente ter apresentado efeitos adversos nos braços previamente. O Sulfato de magnésio administrado via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz e seguro no manejo de hipomagnesemia, sendo capaz de manter os níveis de magnésio adequados
Freiherr (2016) ¹²	Estudo retrospectivo	12	A Dexmedetomidina foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses de 0.1 a 0.9 μ g/kg/h com o objetivo de diminuir a ansiedade dos pacientes. Três pacientes apresentaram hipotensão e a infusão teve que ser suspensa nas três horas iniciais e em dois pacientes foi necessário o ajuste de dose dos antihipertensivos. A Dexmedetomidina via infusão subcutânea contínua reduziu a ansiedade em um nível considerado excelente, permitindo com que os pacientes se comunicassem com a família, porém, apresenta como limitações efeitos adversos importantes como hipotensão e bradicardia
Fürst (2020) ¹³	Estudo de coorte	93	Foram utilizadas infusões subcutâneas contínuas de Morfina + Midazolam + Haloperidol; Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Hioscina + Metoclopramida; Oxycodona + Butilbrometo de Hioscina; Oxycodona + Midazolam + Hioscina de Butilbrometo + Haloperidol; Hidromorfona + Midazolam + Metoclopramida; Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Hioscina + Haloperidol; Oxycodona + Midazolam; Hidromorfona + Midazolam + Haloperidol; Oxycodona + Midazolam + Haloperidol com o objetivo principal de controle da dor. A infusão subcutânea contínua destes medicamentos demonstrou um método eficaz na redução da dor em pacientes terminais sem ocasionar aumento dos efeitos adversos como <i>delirium</i> e depressão respiratória. A adição de Metadona em uma dose baixa pode ser benéfica em pacientes que apresentam dor oncológica em estágio terminal
Furtado (2020) ¹⁴	Relato de caso	III	O Levetiracetam foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 1 grama diluído em 750 mL de Soro Glicosado 5% numa taxa de infusão de 31,25 mL/hora com o objetivo de controlar convulsões em uma paciente em estado terminal. O Levetiracetam via subcutânea foi eficaz no controle das convulsões durante o período de 4 semanas, sem comprometer o conforto do paciente e sem apresentar complicações severas
Futami (2018) ¹⁵	Relato de caso	1	A Oxycodona foi administrada via infusão subcutânea contínua com o objetivo de controlar a dispnéia em uma paciente em estágio terminal. Nos momentos em que a paciente apresentou frequência respiratória entre 15 a 20 mrm foi administrada a Oxycodona por infusão subcutânea contínua na concentração de 20 mg/10 mL em uma taxa de 0,2 mL/ hora (9,6 mg/dia). Se durante a infusão a paciente continuou demonstrando dor no peito e dispnéia, foi administrada uma dose de resgate de Oxycodona que corresponde a quantidade infundida em 1 a 2 horas. Caso a paciente não demonstrasse melhora após a dose de resgate a dose diária da infusão subcutânea contínua deveria ser aumentada de 20 a 50%. A infusão subcutânea contínua de Oxycodona se demonstrou eficaz no controle dos sintomas da insuficiência cardíaca terminal, permitindo que a paciente mantivesse a consciência durante seus últimos dias de vida e apresentando menos efeitos adversos que a Morfina





Gonçalves (2020) ¹⁶	Estudo retrospectivo	111	O Alfentanil foi administrado via infusão subcutânea contínua como alternativa terapêutica principalmente em pacientes com dor refratária (46%) e disfunção renal (21%). As doses de Alfentanil variaram de 1 a 20 mg/dia, sendo a dose média 4 mg. A média de número de doses de resgate durante as primeiras horas da infusão subcutânea contínua do Alfentanil foi de 2, enquanto que nas horas finais foi de 1 (p=0,025). Em 56 pacientes que receberam a infusão de Alfentanil por pelo menos 7 dias cerca de 5% (n=3) obtiveram diminuição da dose, 18% (n=10) continuaram com a mesma dose e 77% (n=43) necessitaram aumentar a dose. O Alfentanil via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz e seguro no tratamento da dor refratária em pacientes sob cuidados paliativos, podendo ser considerado como um tratamento de segunda linha
Hindmarsh (2020) ¹⁷	Relato de caso	1	A Neostigmina foi utilizada em uma paciente com miastenia <i>gravis</i> via infusão subcutânea contínua nas doses de 4 mg a 6 mg/24 horas, sendo a dose calculada de acordo com a equivalência de 270 mg de Piridostigmina via oral para 4,1 a 6,2 mg de Neostigmina via subcutânea. O medicamento foi diluído em 17 mL de Água para injeção. Os sintomas como disartria e disfagia foram resolvidos de maneira eficaz após a infusão subcutânea contínua com a Neostigmina, permitindo ao paciente comer, beber e conversar normalmente com sua família
Hindmarsh (2020) ¹⁸	Relato de caso	1	Inicialmente a Olanzapina foi administrada via subcutânea na dose de 10 mg uma vez ao dia e posteriormente a posologia foi aumentada para duas vezes ao dia, porém, a paciente ficou muito sonolenta. Foi decidido então realizar a administração via infusão subcutânea contínua de Olanzapina na dose de 20 mg, que se demonstrou eficaz e segura no controle de sintomas resistentes de esquizofrenia em paciente sob cuidados paliativos
Hindmarsh (2022) ¹⁹	Série de casos	7	O Esomeprazol foi administrado via infusão subcutânea contínua, em doses variando de 20 mg a 40 mg, com o objetivo de melhorar os sintomas de dispepsia e sangramentos intestinais. Quatro pacientes apresentaram resolução completa dos sintomas de dispepsia e refluxo, dois pacientes com sangramento gastrointestinal obtiveram melhora do quadro após o uso de Esomeprazol. O uso de Esomeprazol via infusão subcutânea contínua se demonstrou seguro e eficaz no controle de sintomas gastrointestinais
Hogg (2022) ²⁰	Série de casos	2	O Ácido tranexâmico foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses de 1g a 2 g/24 horas, diluído em 21 mL de Água para injeção. A taxa de conversão do Ácido tranexâmico via oral para subcutânea foi 2:1. Os pacientes apresentaram controle no sangramento durante o curto período de utilização do medicamento, atingindo a homeostase. O Ácido tranexâmico via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz e seguro no controle de sangramentos em pacientes sob cuidados paliativos
Howard (2022) ²¹	Estudo retrospectivo	22	O Ácido tranexâmico foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses de 1500 mg a 2000 mg/dia e diluído em 17 mL (1500 mg) ou 22 mL (2000mg) de Água para injeção. O Ácido tranexâmico administrado via subcutânea foi feito nas doses de 500 mg a 1000 mg/dia diluído em 50 mL de Soro Fisiológico 0,9% durante 15 a 30 minutos. O Ácido tranexâmico via subcutânea se demonstrou eficaz e seguro no manejo de sangramentos em pacientes sob cuidados paliativos
Howard (2022) ²²	Estudo retrospectivo	113	A Clonidina foi administrada via infusão subcutânea em doses tituladas conforme resposta clínica do paciente, sendo indicada principalmente nos casos de dor refratária a opioides (n=59), agitação refratária ao uso de antipsicóticos e/ou benzodiazepínicos (n=18) ou na conjunção dos dois sintomas (n=35). Posteriormente foi observado que uma resposta clínica (ou a falta de) era evidente no intervalo de 1 hora nas doses de 75–150 µg em bolus via subcutânea. Nos pacientes que apresentaram resposta após 1 hora de infusão de Clonidina o medicamento foi mantido, nos que não obtiveram resposta o mesmo foi descontinuado. A Clonidina via infusão subcutânea foi eficaz em 85/113 pacientes (75%) apresentando redução da intensidade dos sintomas refratários como dor e agitação de pacientes sob cuidados paliativos
Khoury (2022) ²³	Ensaio clínico multicêntrico	31	O Paracetamol foi utilizado em pacientes sob cuidados paliativos que apresentaram sintomas como dor e febre, sendo administrado via infusão subcutânea na dose de 1 grama diluído em 1000 mL de Soro Fisiológico 0,9% e infundido na taxa de 5 mL/min (cerca de 20 minutos). A média de redução na escala de dor após 60 minutos da infusão foi de 5,35 pontos, enquanto a média de redução da temperatura foi de 0,79°C. Aos 180 minutos após a infusão do Paracetamol a média de redução na escala de dor foi de 6,23 pontos, enquanto que a média de redução da temperatura foi de 1,35°C. A administração subcutânea de Paracetamol se demonstrou segura e eficaz no controle da dor em pacientes geriátricos sob cuidados paliativos
Kiani (2021) ²⁴	Estudo retrospectivo	15	A Lidocaína foi administrada via infusão subcutânea contínua na dose inicial de 500 mg/24 horas e excepcionalmente na dose inicial de 250 mg/24 horas em pacientes com disfunção orgânica. As doses foram tituladas conforme a resposta clínica dos pacientes, nunca excedendo a dose máxima de 1,5 mg/kg/hora. Cerca de cinco pacientes apresentaram efeitos adversos como desconforto, sedação e psicose. Os níveis plasmáticos de Lidocaína foram avaliados em três pacientes e demonstraram estar dentro da faixa terapêutica (1,5-5 mg/L). A Lidocaína via infusão subcutânea contínua no manejo da dor neuropática em pacientes sob cuidados paliativos se demonstrou eficaz e segura



Kondasinghe (2022) ²⁵	Estudo retrospectivo	12	O Levetiracetam foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses de 500 mg a 3000 mg/dia, sendo a dose média 2000 mg/dia, e o Valproato de Sódio administrado via infusão subcutânea contínua foi administrado nas doses de 500 mg a 2500 mg/dia, sendo a dose média de 1100 mg/dia. As concentrações variaram de 20 mg a 83 mg/mL para o Levetiracetam e de 20 mg a 50 mg/mL para o Valproato de Sódio. Apenas um paciente apresentou reação adversa no sítio de punção, ocorrendo na dose de 20 mg/mL de Valproato de sódio. A média de duração das infusões subcutâneas contínuas foram de 6,5 dias para o Levetiracetam e 3,5 dias para o Valproato de sódio. O Levetiracetam e o Valproato de sódio administrados via infusão subcutânea contínua demonstraram segurança e eficácia no controle das convulsões em pacientes sob cuidados paliativos
Makowsky (2019) ²⁶	Relato de caso	1	O Sulfato de Magnésio na dose de 1 grama (4 mmol) diluído em 500 mL de Soro Fisiológico 0,9% foi administrado via infusão subcutânea com duração de 8-12 horas em uma paciente com hipomagnesemia. O único efeito adverso relatado foi sensação de queimação nas primeiras administrações. A infusão subcutânea de Sulfato de Magnésio se demonstrou segura e eficaz na manutenção dos níveis plasmáticos, possibilitando uma melhor qualidade de vida para a paciente
Michelon (2019) ²⁷	Relato de caso	1	O Pantoprazol foi administrado via subcutânea na dose de 40 mg diluído em 10 mL de Soro Fisiológico 0,9%, sendo administrado em aproximadamente 2 minutos. O paciente possuía diagnóstico de linite plástica, carcinomatose peritoneal e síndrome oclusiva, ocasionando sintomas de regurgitação dolorosa. Após as 24 horas do início do tratamento o desconforto foi rapidamente aliviado e os sintomas de regurgitação foram resolvidos após 48 horas. Apesar das limitações do estudo, especialmente ao curta duração do tratamento (4 dias) e o uso concomitante de escopolamina, sugere-se que o Pantoprazol administrado via subcutânea pode ser considerado uma alternativa segura e eficaz em pacientes sob cuidados paliativos
Murray-Brown (2016) ²⁸	Relato de caso	1	Uma combinação de Levetiracetam (1,5 g), Metoclopramida (30 mg) de Oxycodona (15 mg) diluídos em 48 mL de Água para injeção foi administrada através de infusão subcutânea contínua em uma paciente com câncer e metástase cerebral com o objetivo de controlar as dores, náuseas e convulsões. Após 24 horas da primeira infusão, a paciente apresentou tremores e foi necessário reajustar a dose de Levetiracetam para 2g/dia. A mistura, após o ajuste de dose, se demonstrou eficaz e segura no controle dos sintomas e permitiu que a paciente ficasse acordada e pudesse interagir com seus familiares
Myles (2017) ²⁹	Relato de caso	1	O Baclofeno foi administrado em um paciente com a doença do neuromotor, via infusão subcutânea contínua na dose de 10 mg, diluído em Soro Fisiológico. Após 24 horas a paciente apresentou melhora nos sintomas de disartria e espasticidade, sendo capaz de abrir a boca, não apresentando efeitos adversos no sítio de punção. O Baclofeno via infusão subcutânea contínua se demonstrou efetivo e seguro no manejo da espasticidade e disartria
O'Connor (2017) ³⁰	Série de casos	7	O Valproato de Sódio foi administrado em pacientes com convulsões devido a tumor cerebral primário ou metastático, via infusão subcutânea contínua nas doses de 600 mg a 1200 mg/dia, sendo a taxa de conversão de dose 1:1 quando comparada com a via oral, diluído em Água para injeção ou Soro Fisiológico 0,9%. Cinco pacientes obtiveram total controle das crises convulsivas durante o uso da infusão do Valproato de sódio e dois pacientes obtiveram o controle das crises após o aumento da dose do medicamento. O Valproato de Sódio via infusão subcutânea se demonstrou uma alternativa eficaz e segura como agente anticonvulsivante em pacientes que não conseguem mais ingerir seus medicamentos e nos que não se é desejado a sedação
Papa (2021) ³¹	Ensaio clínico	7	O Levetiracetam foi administrado via infusão subcutânea, com duração de 30 minutos, nas doses de 500 mg, 1000 mg e 1500 mg diluído em 100 mL de Soro Fisiológico 0,9% de 12/12 horas. Os efeitos adversos foram sonolência e reação no sítio de infusão. O Levetiracetam se demonstrou eficaz e seguro no controle de convulsões em pacientes sob cuidados paliativos, atingindo concentrações plasmáticas em níveis terapêuticos
Ramdany (2022) ³²	Estudo retrospectivo	22	O Ácido Zoledrônico foi administrado de três maneiras diferentes: 4 mg diluído em 500 mL de Soro Fisiológico 0,9% durante 12 horas; < 4 mg, em pacientes com disfunção renal, diluído em 500 mL de Soro Fisiológico 0,9% durante 12 horas e 4 mg diluído em 250 mL de Soro Fisiológico 0,9% durante 6 horas. O Ácido Zoledrônico administrado via subcutânea se demonstrou eficaz e seguro no manejo da hipercalemia, dor óssea e na prevenção de eventos esqueléticos





Roubaud-Baudron (2016) ³³	Estudo observacional prospectivo multicêntrico	219	A Ceftriaxona foi o antibiótico mais utilizado no estudo, sendo administrada majoritariamente na dose de 1 grama via infusão subcutânea rápida (menos que 5 minutos) ou infusão lenta, podendo ser diluída em Água para injeção, Soro Fisiológico ou Soro Glicosado 5%. O Ertapenem foi administrado via infusão subcutânea rápida ou lenta, podendo ser diluído em Água para injeção, Soro Fisiológico ou Soro Glicosado 5%. A Teicoplanina foi administrada via infusão subcutânea rápida ou lenta, podendo ser diluída em Água para injeção ou Soro Fisiológico. Os outros antibióticos administrados majoritariamente via infusão subcutânea lenta foram a Piperacilina + Tazobactam, Imipenem, Cefepime, Amicacina, Gentamicina, Cefazidima e Metronidazol, sendo diluídos em Soro Fisiológico ou Soro Glicosado 5%. Os principais efeitos adversos foram reação no sítio de punção (edema, sensação de ardência) e a dor durante a infusão, que esteve significativamente relacionada com a infusão rápida dos medicamentos. A infusão subcutânea dos antibióticos citados anteriormente se demonstrou na maioria dos casos eficaz no combate à infecção bacteriana e com a incidência de efeitos adversos leves e de fácil manejo
Sánchez (2018) ³⁴	Relato de caso	1	Um paciente multicomorbido e transplantado renal recebeu Furosemida via infusão subcutânea contínua na dose de 250 mg/24 horas com o objetivo no controle dos sintomas como edema e dispnéia progressiva. A resposta diurética foi positiva, passando de uma diurese diária de 400 mL a 1000 mL/dia, apresentando diminuição do edema e melhora da dispnéia. A Furosemida se demonstrou eficaz no controle dos sintomas de edema generalizado e dispnéia
Saura (2019) ³⁵	Séries de casos	6	O Levetiracetam 500mg foi administrado via infusão subcutânea contínua diluído em 250 mL Soro Fisiológico 0,9% com a taxa de infusão de 2 mL/hora, sendo a solução preparada a cada 24 horas. A taxa de conversão utilizada foi de 1:1 (oral:subcutânea) devido a biodisponibilidade ser maior que 95% via oral. Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática foi necessário realizar o ajuste de dose. As doses variaram de 1g a 3g/24 horas e o Levetiracetam via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz e seguro no controle e profilaxia de convulsões em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos
Seah (2017) ³⁶	Estudo retrospectivo	20	Pacientes com dor refratária ou irresponsiva ao uso de outros analgésicos receberam uma infusão de Lidocaína via infusão subcutânea contínua com a dose média de 0.67 mg/kg/h, sendo a duração do tratamento 5.5 dias. A pior média do escore de dor no TO da infusão de lidocaína foi de 8,5 enquanto que no TO a pior média foi de 5.5 pontos. A Lidocaína via subcutânea se demonstrou eficaz no controle da dor oncológica em 10 de 22 pacientes (45%)
Thomas (2021) ³⁷	Ensaio clínico	22	O <i>delirium</i> terminal, especificamente o <i>delirium</i> hiperativo, é um sintoma comum em pacientes sob cuidados paliativos. A Dexmedetomidina foi administrada nos pacientes com estes sintomas via infusão subcutânea contínua, sendo a dose dividida em dois níveis: 0.3 µg/kg/h arredondado para 10 µg (nível 1) e 0.6 µg/kg/h arredondado para 10 µg (nível 2). A severidade do <i>delirium</i> foi mensurada pela Escala de Avaliação de Delirium Memorial (MDAS, alvo <13) e o nível de sedação pela Escala de Agitação e Sedação de Richmond na versão paliativa (RASS-PAL, alvo -1 a -3). Todos os pacientes obtiveram a diminuição do MDAS após o início da Dexmedetomidina e 59% necessitaram do aumento de dose para controle do <i>delirium</i> . A escala de RASS-PAL demonstrou grande variabilidade, porém, a média da pontuação ficou dentro do alvo do estudo e a maioria dos pacientes estavam descartáveis. A Dexmedetomidina via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz na redução do <i>delirium</i> hiperativo em pacientes terminais, possibilitando experiências positivas para os pacientes e familiares
Twigger (2018) ³⁸	Pesquisa exploratória	1	Cerca de 93% das instituições utilizam o Levetiracetam via subcutânea ou outros anticonvulsivantes. O Levetiracetam é administrado via infusão subcutânea em cerca de 84% das instituições, sendo a dose média de 1000 mg (variando de 250 mg a 3000 mg) e 12% das infusões são tituladas conforme o tempo e a presença de convulsões. As instituições relataram ter associado o Levetiracetam com Morfina, Midazolam, Metoclopramida e Dexametasona, todos demonstraram ser compatíveis. A administração concomitante com Midazolam foi utilizada em 68% das instituições e 81% relataram não ter incidência de efeitos adversos
Vandeveld (2021) ³⁹	Relato de caso	1	O Pamidronato dissódico foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 90 mg diluída em 500 mL de Soro Fisiológico 0,9% em uma paciente com hipercalcemia. O medicamento foi administrado na área abdominal devido a melhor tolerância de efeitos adversos e capacidade de volume infundido. O Pamidronato dissódico se demonstrou eficaz e seguro através da infusão subcutânea contínua, resultando na diminuição dos níveis de cálcio e dos sintomas da hipercalcemia (falta do apetite e confusão mental)





Woodman (2022) ⁴⁰	Estudo retrospectivo	66	O Esomeprazol foi administrado via subcutânea puro ou em misturas com outros fármacos como a Dexametasona, Parecoxibe, Ácido tranexâmico e Valproato de sódio. O Esomeprazol foi administrado nas doses de 20 a 40 mg diluído em 100 mL de Soro Fisiológico 0,9% durante 30 minutos, após algumas infusões foi optado por diluir o medicamento em 50 mL e administrar em 20 minutos. A mistura de Esomeprazol com um ou mais fármacos foi administrada via subcutânea de maneira rápida ou em infusão subcutânea contínua. O Esomeprazol, tanto puro quanto em mistura, se demonstrou eficaz no tratamento de sintomas gástricos
Zaloga (2017) ⁴¹	Ensaio clínico randomizado e multicêntrico	121	A nutrição parenteral utilizada foi a Clinimix N9G15E que apresenta uma osmolalidade de 845 mOsm/L e contém 410 kcal/L, 28 g/L de Aminoácidos, 75 g/L de Glicose, 35 mmol/L de Sódio, 30 mmol/L de Potássio, 2,3 mmol/L de Cálcio, 2,5 mmol/L de Magnésio e 15 mmol/L de Fósforo. O volume total de 1000 mL foi administrado via infusão subcutânea e intravenosa durante 12 horas por dia (7-10 dias). O efeito adverso mais comum da administração via subcutânea foi edema, enquanto que na via intravenosa foi a perda do acesso e reação no sítio de punção. A administração de nutrição parenteral via subcutânea demonstrou uma melhor tolerância do que a via intravenosa periférica
Zamora (2019) ⁴²	Relato de caso	1	O Levetiracetam foi administrado na dose de 2g, diluído em 50 mL de Soro Fisiológico, através de infusão subcutânea contínua em uma paciente com doença de Parkinson e crises epiléticas focais. Após 15 dias foi combinado na solução de Levetiracetam o Midazolam (60mg/24 horas) com o objetivo de diminuir a taquicardia e dispnéia. Tanto o Levetiracetam quanto o Midazolam se demonstraram eficazes e seguros no controle dos sintomas de dispnéia, taquicardia e crises epiléticas

Fonte: elaborado pelas autoras, 2024.

A diversidade dos medicamentos citados nos artigos incluídos na revisão integrativa, quando comparados com manuais e estudos publicados anteriormente, demonstra o avanço e a relevância da utilização da HDC. As classes terapêuticas mais comumente utilizadas por esta via são os analgésicos e os sedativos. Em contrapartida, os estudos mais recentes citam desde protetores da mucosa gástrica até nutrição parenteral e anticonvulsivantes, demonstrando a ampliação das classes terapêuticas utilizadas para o controle impecável de todos os sintomas, não apenas da dor, e avanço da conscientização sobre os CP.

A morfina é extensamente conhecida por ser um dos principais medicamentos utilizados via HDC e em CP, porém, nos artigos incluídos na revisão foi citada apenas em estudos de compatibilidade físico-química ou que avaliavam a sua substituição terapêutica. Isso se dá provavelmente devido a sua eficácia e segurança já serem cientificamente estabelecidos há anos, sendo que o uso crônico de morfina pode acarretar em diversos efeitos colaterais como por exemplo constipação, tolerância, dependência e toxicidade (HANKS *et al.*, 2001). Em casos específicos onde o paciente apresenta intolerância à morfina, a oxicodeona é recomendada pela OMS como uma das possíveis alternativas terapêuticas (WHO, 2002). A oxicodeona foi administrada via HDC por infusão subcutânea contínua (ISC) na concentração de 9,6 mg/dia em uma paciente sob CP com o diagnóstico de insuficiência cardíaca, com intolerância a morfina, se demonstrando eficaz no controle da frequência respiratória e dispnéia, promovendo um menor nível de sedação e menor incidência de efeitos adversos quando comparado à morfina (FUTAMI *et al.*, 2018).

O alfentanil é um opióide sintético de ação curta, agonista dos receptores μ , quimicamente semelhante ao fentanil, e comumente utilizado por anestesistas em procedimentos cirúrgicos (GONÇALVES *et al.*, 2020; REITZ, 1986). O seu uso em pacientes sob CP se dá em casos específicos para controle da dor moderada a intensa, sendo a presença de disfunção renal, toxicidade relacionada a opióides e analgesia insuficiente os principais motivos para sua indicação (GONÇALVES *et al.*, 2020). O estudo retrospectivo de Gonçalves *et al.* (2020) demonstrou que o uso de alfentanil via HDC em ISC é considerado seguro e eficaz no controle da dor refratária em pacientes sob CP, podendo ser utilizado como um tratamento de segunda linha.

O levetiracetam é um anticonvulsivante, seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, acredita-se que o fármaco se liga à proteína da vesícula sináptica SV2A promovendo ação antiepiléptica (ABOU-KHALIL, 2008). O uso do levetiracetam via HDC tanto para a profilaxia



como para o tratamento de convulsões vem sendo bastante documentado em estudos recentes. Alguns autores recomendam sua administração via HDC em ISC, devido ao seu tempo de meia vida, e outros recomendam que seja feito de maneira intermitente (12/12 horas), ambas capazes de alcançar concentrações plasmáticas em níveis terapêuticos (FURTADO *et al.*, 2018; KONDASINGHE *et al.*, 2022; PAPA *et al.*, 2021; SAURA *et al.*, 2020; TWIGGER *et al.*, 2018; ZAMORA *et al.*, 2019). Apesar de promissor, o uso do levetiracetam em pacientes com disfunção hepática e/ou renal deve ser feito com cautela, sendo necessário realizar o ajuste de dose para evitar possíveis concentrações tóxicas (SAURA *et al.*, 2020). O valproato de sódio via ISC pode ser utilizado tanto no controle de crises convulsivas quanto como um componente na estratégia de analgesia multimodal das dores neuropáticas (DAVIS *et al.*, 2018; KONDASINGHE *et al.*, 2022; O'CONNOR *et al.*, 2017). Em pacientes com disfunção renal, o valproato de sódio pode ser utilizado de maneira segura e sem necessidade de ajuste de dose, porém, quando administrado na concentração de 20 mg/mL apresenta risco de reações locais no sítio de infusão (DAVIS *et al.*, 2018; O'CONNOR *et al.*, 2017).

O parecoxibe é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) com inibição seletiva da COX-2, comumente indicado no tratamento de dores pós-operatórias, podendo ser utilizado de maneira eficaz e segura via HDC em pacientes sob CP para o tratamento da dor oncológica, abrangendo tanto a dor provocada pelo câncer quanto a decorrente do tratamento, e principalmente de dores ósseas (ARMSTRONG *et al.*, 2017). O diluente recomendado para a administração de parecoxibe via HDC é o soro fisiológico devido à irritação local ocasionada pela água para injeção. As doses utilizadas variam de 40 mg a 80 mg/dia, e apesar de ser um AINE seletivo para a COX-2, o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) é recomendado devido ao seu potencial de irritação gástrica (ARMSTRONG *et al.*, 2017; WOODMAN *et al.*, 2022).

As principais causas de indicação para o uso de IBP em pacientes sob CP são a profilaxia gástrica, dispepsia e sangramentos gastrointestinais. O uso do esomeprazol via HDC é considerado recente, promissor e eficaz, podendo ser administrado tanto de forma intermitente quanto em ISC. As doses utilizadas variam de 20 mg a 40 mg/dia, podendo ser administrado sozinho ou em mistura com outros medicamentos (HINDMARSH *et al.*, 2021; WOODMAN *et al.*, 2022). O uso do pantoprazol, concomitante com a escopolamina, via HDC no manejo dos sintomas gástricos, se demonstrou seguro e eficaz, podendo ser considerado uma alternativa terapêutica (MICHELON *et al.*, 2019).

A utilização de antibióticos via HDC documentada pelo estudo de Roubaud-Baudron *et al.* (2016) se demonstrou eficaz no controle de infecções com baixa incidência de efeitos adversos, sendo estes considerados de grau leve e de fácil manejo. Os principais antimicrobianos utilizados no estudo foram a ceftriaxona, o ertapenem e a teicoplanina. Além desses, o uso de piperacilina + tazobactam, imipenem, cefepime, ampicacina, gentamicina, ceftazidima e metronidazol também foi citado. Os principais efeitos adversos foram dor durante a infusão, significativamente relacionada ao curto tempo de infusão dos antibióticos, edema e sensação de ardência no sítio de punção.

Pacientes sob CP podem apresentar distúrbios hidroeletrólíticos como a hipomagnesemia, hipocalemia, hipercalcemia, hipernatremia, etc, decorrentes da doença base e/ou do tratamento farmacológico. As anormalidades eletrólíticas, especialmente quando graves, podem levar ao aparecimento de sintomas como *delirium*, fadiga, constipação e náuseas e ocasionalmente podem ser fatais (ALSIRAFY *et al.*, 2007; ALSIRAFY; SROOR; AL-SHAHRI, 2009). O ácido zoledrônico e o pamidronato dissódico, ambos inibidores da reabsorção óssea, podem ser utilizados via HDC em pacientes com hipercalcemia e dores ósseas, sendo administrados preferencialmente na região abdominal devido a tolerância e capacidade de volume infundido. O tempo de infusão do ácido zoledrônico varia de 6 a 12 horas, enquanto que o pamidronato dissódico pode ser administrado via ISC (RAMDANY; CURTIN; HOWARD, 2022; VANDEVELDE; HO, 2021). Em pacientes com disfunção renal, a dose de ácido zoledrônico deve ser ajustada (RAMDANY; CURTIN; HOWARD, 2022). O sulfato de magnésio via HDC, tanto em ISC quanto intermitente, pode ser administrado nas doses de 4 Mmol a 8 Mmol, podendo ser diluído tanto em água para injeção quanto em soro fisiológico, em casos de hipomagnesemia (FENNING *et al.*, 2017; MAKOWSKY; BELL; GRAMLICH, 2019).

A combinação de dois ou mais fármacos com o objetivo de controlar os sintomas apresentados



pelos pacientes sob CP é uma prática clínica bastante utilizada e estudada conforme descrito no Quadro 2. O uso de misturas é capaz de otimizar a farmacoterapia do paciente, diminuindo a necessidade de sítios de punção e volume infundido. Entretanto, quanto mais medicamentos presentes na solução e quanto maior a concentração dos mesmos, maior o risco de incompatibilidade físico-química, podendo resultar tanto em falha terapêutica quanto em reações adversas (BOSCH; FUENSANTA; CATALINA, 2018; FÜRST *et al.*, 2020).

Quadro 2 – Compatibilidade físico-química.

Combinação de medicamentos	Compatibilidade	Concentração	Tipo de estudo
Esomeprazol + Ácido tranexâmico	Compatível ⁴⁶	–	Estudo retrospectivo
Esomeprazol + Dexametasona	Compatível ⁴⁶	–	Estudo retrospectivo
Esomeprazol + Parecoxibe	Compatível ⁴⁶	–	Estudo retrospectivo
Esomeprazol + Valproato de sódio	Compatível ⁴⁶	–	Estudo retrospectivo
Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Hioscina + Haloperidol	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte
Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Hioscina + Metoclopramida	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte
Hidromorfona + Midazolam + Haloperidol	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte
Hidromorfona + Midazolam + Metoclopramida	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte
Levetiracetam + Dexametasona	Compatível ⁴³	–	Pesquisa exploratória
Levetiracetam + Metoclopramida	Compatível ⁴³	–	Pesquisa exploratória
Levetiracetam + Metoclopramida + Oxidodona	Compatível ³¹	Levetiracetam: 31,25-41,6 mg/mL Metoclopramida: 0,625 mg/mL Oxidodona: 0,312 mg/mL	Relato de caso
Levetiracetam + Midazoalm	Compatível ⁴³	–	Pesquisa exploratória
Levetiracetam + Morfina	Compatível ⁴³	–	Pesquisa exploratória
Morfina + Haloperidol	Compatível ⁴	Morfina: 0,3-3,0 mg/mL Haloperidol: 0,15-0,8 mg/mL	Estudo analítico
Morfina + Midazolam + Haloperidol	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte
Oxidodona + Butilbrometo de Hioscina + Haloperidol + Midazolam	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte
Oxidodona + Midazolam	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte
Oxidodona + Midazolam + Haloperidol	Compatível ¹⁹	–	Estudo de coorte

Fonte: elaborado pelas autoras, 2024.



A fragilidade extrema e dificuldade de deglutição são sintomas comumente apresentados por pacientes sob CP, sendo necessária a administração do suporte nutricional pela via enteral ou parenteral (endovenosa) com o objetivo de alcançar o aporte calórico desejado. A dificuldade de acesso venoso periférico e/ou central devido à idade avançada e a espessura das veias, a administração endovenosa ser considerada um método invasivo com maior risco de infecção, a intolerância e efeitos adversos são algumas das contraindicações para o uso de nutrição parenteral (NPT) nestes pacientes. Nesses casos, a alternativa é a utilização da nutrição enteral, porém, alguns pacientes podem apresentar intolerância à mesma. Ainda, em pacientes que não possuem sondagem nasoenteral, o procedimento também pode ser considerado uma medida invasiva e depende da autorização do paciente e familiares (SANCHO *et al.*, 2014; SBGG, 2017).

O estudo clínico realizado por Zaloga *et al.* (2017) comparou a eficácia e segurança da NPT administrada via endovenosa e via SC em pacientes sob CP, possuindo a seguinte composição: osmolalidade (845 mOsm/L), 410 kcal/L total; aminoácidos (28 g/L); glicose (75 g/L); sódio (35 mmol/L); potássio (30 mmol/L); cálcio (2,3 mmol/L); magnésio (2,5 mmol/L) e fósforo (15 mmol/L), totalizando 1000 mL (Clinimix N9GI5E®). Observou-se que a incidência de efeitos adversos no grupo que recebeu a NPT via SC foi semelhante ao grupo que recebeu via endovenosa, porém, foi atestado uma diferença significativa ($P < 0.001$) na perda e falha do acesso venoso, sendo as principais causas a intolerância local, inabilidade na manutenção do acesso e recusa do paciente em manter o mesmo. A administração da NPT via infusão SC demonstra potencial como terapia nutricional suplementar em pacientes sob CP que apresentam intolerância à via enteral, que não desejam ser punccionados ou apresentem dificuldade de acesso (ZALOGA *et al.*, 2016).

Como dito anteriormente, o principal objetivo do plano terapêutico de pacientes sob CP é o controle rigoroso dos sintomas, muitas vezes sendo necessário a utilização de medicamentos, tornando o farmacêutico uma peça chave dentro da equipe multiprofissional. Realizar o acompanhamento farmacoterapêutico individualizado, analisar e fornecer orientações sobre a terapia medicamentosa, recomendar vias alternativas de administração considerando o quadro clínico do paciente, realizar trocas equianalgésicas para evitar o uso prolongado de opióides, realizar a reconciliação medicamentosa e auxiliar na tomada de decisão baseada em evidências são algumas das atividades do farmacêutico clínico dentro da equipe multiprofissional dos CP (HERNDON *et al.*, 2016). As informações e recomendações farmacêuticas presentes neste trabalho podem ser capazes de auxiliar e orientar os profissionais da saúde quanto a utilização da HDC em pacientes sob CP.

Conclusão

O controle impecável dos sintomas de pacientes sob CP pode ser alcançado com o uso da HDC, um método utilizado quando a via oral é impraticável devido a problemas de deglutição, *delirium*. Apesar de ser considerada uma prática antiga, ainda existem poucos estudos científicos de alta relevância científica que comprovam a segurança e eficácia dos medicamentos utilizados por essa via.

A variação das classes terapêuticas e dos medicamentos incluídos nesta revisão demonstram o avanço no uso da HDC, permitindo que uma grande variedade de sinais e sintomas de pacientes sob CP sejam controlados a partir dessa técnica. A sumarização das recentes recomendações farmacêuticas como dose, posologia, tempo de infusão, compatibilidade físico-química de soluções, taxa de conversão e os principais efeitos adversos referentes a administração dos novos medicamentos e fluidos via HDC servem como contribuição para a atuação clínica desse profissional, auxiliando na retirada de dúvidas, orientações farmacêuticas, otimização da farmacoterapia e fomenta a necessidade da qualificação técnica.

Referências

ABOU-KHALIL, B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 4, n. 3, p. 507, jun. 2008.



ALSIRAFY, S. A.; AL-SHAHRI, M. Z.; HASSAN, A. A.; HIDAYATULLAH, M.; GHANEM, H. M. Pattern of electrolyte abnormalities among cancer patients referred to palliative care: a review of 750 patients. **Progress in Palliative Care**, v. 15, n. 4, p. 182–186, ago. 2007.

ALSIRAFY, S. A.; SROOR, M. Y.; AL-SHAHRI, M. Z. Predictive Impact of Electrolyte Abnormalities on the Admission Outcome and Survival of Palliative Care Cancer Referrals. **Journal of Palliative Medicine**, v. 12, n. 2, p. 177–180, fev. 2009.

ARMSTRONG, P.; WILKINSON, P.; MCCORRY, N. K. Use of parecoxib by continuous subcutaneous infusion for cancer pain in a hospice population. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 8, n. 1, p. 25–29, 1 set. 2017.

AZHAR, M. Retrospective analysis of phenobarbitone prescribing in palliative patients in the acute hospital setting. **Palliative Medicine**, v. 35, n.1, p. 77. 2021.

BIRCH, F.; BOAM, E.; PARSONS, S.; GHOSH, J.; JOHNSON, MJ. “Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: service improvement project”. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 13, n. 1, p. 112-116. 2023.

BOSCH, E. M.; FUENSANTA, S. R.; CATALINA, B. O. Determination of compatibility and stability of haloperidol and morphine mixtures used in palliative care. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 2, 26 jul. 2018.

BROWN, A.; WESTLEY, K.; ROBSON, J.; ARMSTRONG, L.; MATTHEWS, I.; RUNNETT, C.; RIPLEY, D.; THOMAS, H. Furosemide in end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 12, n. 6, p. 763-766. 2022.

CAMPBELL, A.; RAWLINSON, F.; GADOUD, A. 183 How are specialist palliative care units using ranitidine in the medical management of adults with malignant bowel obstruction? A survey of UK hospices. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 10, n.1, p. 72-73. 2020.

COOP, H.; PAULSON, R. CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF SOMATOSTATIN DEPOT TO SUPPORT SYMPTOM MANAGEMENT IN PALLIATIVE CARE. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 12, n. 2, p. 57-58. 2022.

DAVIS, C.; CRISPIN, H. K.; MARSHALLSAY, C.; HAIG, S.; PENNEL, S.; JENKS, A. Sodium valproate subcutaneous infusion; a valuable adjunct in the management of neuropathic pain in palliative patients. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 8, p. 48. 2018.

DÍAZ, S. DEL P.; ZAMORA, M. A. S.; COLLAZO, S.; MILLAS, I. C.; ZAMORANO, J. L. Perfusión de furosemida subcutánea como tratamiento paliativo en insuficiencia cardíaca refractaria. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 27, n. 1, p. 44–48, 1 fev. 2020.

EBISUI, Y.; OKAMURA, N.; ITANO T. A retrospective investigation of low dose oxycodone injection in opioid naive elderly terminal cancer patients. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 7, p. 101. 2016.

FENNING, S. J.; BOYCE, S. R., WILSON, P.; STRETTON, F. Subcutaneous magnesium in the advanced cancer setting. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 8, n. 2, p. 191–193, 23 jun. 2017.

FREIHERR, W. V. H.; KRAWCZYK-SREDNIAWA, W.; PINHEIRO, P.; LYNCH, S. Use of dexmedetomidine continuous subcutaneous infusion (CSCI) in a palliative care service in Ireland. **Palliative Medicine**, v. 30, n. 6, p. 85. 2016.

FÜRST, P.; LUNDSTROM, S.; KLEPSTAD, P.; STRANG, P. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center. **BMC Palliative Care**, v. 19, n. 1, 10 nov. 2020.

FURTADO, I.; GONÇALVES, F.; GONÇALVES, J.; NEVES, J. Continuous subcutaneous levetiracetam in end-of-life care. **BMJ Case Reports**, p. bcr-2017-222340, 18 jan. 2018.

FUTAMI S.; ISHIKAWA, K.; ARIMA, Y.; MOGAMI, Y.; NEMOTO, Y.; TANAKA, J.; SAITO, E.; HARADA, K. Effect of subcutaneous oxycodone for end-stage heart failure due to severe aortic stenosis — A case report. **Journal of Cardiology Cases**, v. 17, n. 6, p. 187–189, 1 jun. 2018.

GONÇALVES, J. A. F.; SOUSA, F.; ALVES, L.; LIU, P.; COELHO, S. Use of Alfentanil in Palliative Care. **Pharmacy**, v. 8, n. 4, p. 240, 16 dez. 2020.

HANKS, G. W.; CONNO, F.; CHERNY, N.; HANNA, M.; KALSO, E.; MCQUAY, H. J.; MERCADANTE, S.; MEYNADIER,



- J.; POULAIN, P.; RIPAMONTI, C.; RADBRUCH, L.; CASAS, J. R.; SAWE, J.; TWYLCROSS, R. G.; VENTAFRIDDA, V. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. **British Journal of Cancer**, v. 84, n. 5, p. 587–593, 1 mar. 2001.
- HERNDON, C. M.; NEE, D.; ATAYEE, R. S.; CRAIG, D. S.; LEHN, J.; MOORE, P. S.; NESBIT, S. A.; RAY, J. B.; SCULLION, B. F.; WAHLER, R. G.; WALDFOGEL, J. ASHP Guidelines on the Pharmacist's Role in Palliative and Hospice Care. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 73, n. 17, p. 1351–1367, 1 set. 2016.
- HINDMARSH, J.; WOODS, E.; LEE, M.; PICKARD, J. Administering Neostigmine as a Subcutaneous Infusion: A Case Report of a Patient Dying With Myasthenia Gravis. **J Palliat Care**, v. 35, n. 2, p. 78-81, 2020. DOI: 10.1177/0825859719869353.
- HINDMARSH, J.; ADELAJA, M.; LATIF, S. A.; LEE, M.; PICKARD, J. Administering esomeprazole subcutaneously via a syringe driver in the palliative demographic: A case series. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 47, n. 5, p. 694–698, 27 dez. 2021.
- HINDMARSH, J.; HUGGIN, A.; BELFONTE, A.; LEE, M.; PICKARD, J. Subcutaneous Olanzapine at the End of Life in a Patient with Schizophrenia and Dysphagia. **Palliative medicine reports**, v. 1, n. 1, p. 72–75, 1 jun. 2020.
- HOGG, R.; HEDGES, V.; BOND, C.; MILLER, M.; PRESLAND, M. CASE REPORT: SUBCUTANEOUS TRANEXAMIC ACID ADMINISTRATION VIA A CONTINUOUS INFUSION SUCCESSFULLY CONTROLLED BLEEDING AT END OF LIFE. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 12, n. 2, p. 36. 2022.
- HOWARD, P.; CURTIN, J. Bleeding management in palliative medicine: subcutaneous tranexamic acid - retrospective chart review. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 0, p. 1-5. 2022.
- HOWARD, P.; CURTIN, J. Efficacy and safety of subcutaneous clonidine for refractory symptoms in palliative medicine: a retrospective study. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 0, p. 1-5. 2022.
- JANSSEN, D. J. A.; EKSTROM, M.; CURROW, D. C.; JHONSON, M.; MADDOCKS, M.; SIMONDS, A. K.; TONIA, T.; MARSAA, K. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 3, 1 set. 2020.
- KHOURY, J.; HLAIS, S.; HELOU, M.; MOUHAWAJ, M.; BARMO, S.; FADEL, P.; TOHME, A. Evaluation of efficacy and safety of subcutaneous acetaminophen in geriatrics and palliative care (APAPSUBQ). **BMC Palliative Care**, v. 21, n. 1, 26 mar. 2022.
- KIANI, C. S.; HUNT, R. W. Lidocaine Continuous Subcutaneous Infusion for Neuropathic Pain in Hospice Patients: Safety and Efficacy. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 35, n. 1, p. 52–62, 2 jan. 2021.
- KONDASINGHE, J. S.; LOOK, M. L.; MOFFAT, P.; BRADLEY, K. Subcutaneous Levetiracetam and Sodium Valproate Use in Palliative Care Patients. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, p. 1–5, 5 ago. 2022.
- MAKOWSKY, M. J.; BELL, P.; GRAMLICH, L. Subcutaneous Magnesium Sulfate to Correct High-Output Ileostomy-Induced Hypomagnesemia. **Case Reports in Gastroenterology**, v. 13, n. 2, p. 280–293, 26 jun. 2019.
- MENDIS, R.; HAINES, A.; WILLIAMS, L.; MITCHENER, K.; GRIMALDI, F.; PHILLIPS, M.; SHAW, M.; NGUYEN, T. P.; DABSCHHECK, A.; SPRUIJT, O.; COPERCHINI, M. Palliative care and COVID-19 in the Australian context: a review of patients with COVID-19 referred to palliative care. **Australian Health Review**, n. 45, p. 667-674. 2021.
- MICHELON, H.; SOUCHU, H.; CHAUVRON-DEFILIPPI, B.; LECOEUR, A.; VILLART, M.; DENIS, M. Subcutaneous pantoprazole in an elderly, palliative care patient. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 12, p. 187-188, 28 ago. 2019.
- MURRAY-BROWN, F. L.; STEWART, A. Remember Kepra: seizure control with subcutaneous levetiracetam infusion. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 6, n. 1, p. 12–13, 25 jan. 2016.
- MYLES, H.; CRANFIELD, F. P-119 Use of BACLOFEN in a continuous subcutaneous infusion. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 7, p. 44. 2017.
- O'CONNOR, N.; HAYDEN, C.; O'LEARY, N. Sodium Valproate as a Continuous Subcutaneous Infusion: A Case Series. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 54, n. 2, p. 1–e, ago. 2017.
- PAPA, P.; ORICCHIO, F.; GINÉS, M.; MALDONADO, C.; TASHJIAN, A.; IBARRA, M.; PERCOVICH, M.; FAGIOLINO, P.; PEDRAGOSA, B.; VÁSQUEZ, M. Pharmacokinetics of Subcutaneous Levetiracetam in Palliative Care



Patients. **Journal of Palliative Medicine**, v. 24, n. 2, p. 248–251, 1 fev. 2021.

RAMDANY, H.; CURTIN, J.; HOWARD, P. Zoledronic acid by subcutaneous infusion in palliative medicine. **BMJ Supportive & Palliative Care**, p. 1-2, 13 set. 2022.

REITZ, J. A. Alfentanil in Anesthesia and Analgesia. **Drug intelligence & clinical pharmacy**, v. 20, n. 5, p. 335–341, 1 maio 1986.

ROUBAUD-BAUDRON, C.; FORESTIER, E.; FRAISSE, T.; GAILLAT, J.; WAZIÉRES, B.; PAGANI, L.; INGRAND, I.; BERNARD, L.; GAVAZZI, G.; PACCALIN, MARC. Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study. **Age and Ageing**, v. 46, p. 151-155, 8 set. 2016.

SÁNCHEZ, M. P.; LORENZO, M. N. C.; PÉREZ, M. C.; LORMAN, R. S. Uso paliativo de la furosemina en infusión continua subcutánea en un paciente trasplantado renal con fallo cardíaco. **Nefrologia**, v. 38, n. 4, p. 438–439, 1 jul. 2018.

SANCHO, M. G.; MARTÍN, M. O.; ALVAREZ, G. P. Cuidados Paliativos: Control de Síntomas. Las Palmas de Gran Canaria: Unidad de Medicina Paliativa, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Espanha. 2014. Disponível em: <<https://paliativos.uycn.es/wp-content/uploads/2018/08/Libro-CONTROL-DE-SINTOMAS-EN-CUIDADOS-PALIATIVOS-MINISTERIO-DE-SALUD-1.pdf>>

SAURA, V. S.; MALDONADO, A. G. R.; PRIETO, G. M.; PLA, N. Z.; SERNA, J. M. Levetiracetam in continuous subcutaneous infusion at the end of life. **Medicina Paliativa**, v. 27, n. 1, p. 58-62. 2020.

SEAH, D. S. E.; HERSCHTAL, A.; TRAN, H.; THAKERAR, A.; FULLERTON, S. Subcutaneous Lidocaine Infusion for Pain in Patients with Cancer. **Journal of Palliative Medicine**, v. 20, n. 6, p. 667–671, jun. 2017.

Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos: **Um guia da SBGG e da ANCP para profissionais**. 2ª ed. Rio de Janeiro: SBGG, 2017. 60p.

THOMAS, B.; LO, A. W.; NANGATI, Z.; BARCLAY, G. Dexmedetomidine for hyperactive delirium at the end of life: An open-label single arm pilot study with dose escalation in adult patients admitted to an inpatient palliative care unit. **Palliative Medicine**, v. 35, n. 4, p. 729–737, 17 fev. 2021.

TWIGGER, S.; DORÉ, M.; MARLOW, C.; HOLYHEAD, K. 170 The use of subcutaneous levetiracetam in the west midlands' palliative care population: a retrospective audit. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 8, n. 1, p. A71–A72, 1 mar. 2018.

USACH, I.; MARTINEZ, R.; FESTINI, T.; PERIS, J. E. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. **Advances in Therapy**, v. 36, n. 11, p. 2986–2996, 5 out. 2019.

VANDEVELDE, C.; HO, J. Subcutaneous Infusion of Pamidronate in a Hospice Patient with Hypercalcemia: A Case Report. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 74, n. 1, 15 jan. 2021.

WOODMAN, M.; CURTIN, J.; HOWARD, P. Esomeprazole for subcutaneous infusion: compatibility with other alkaline medications. **BMJ Supportive & Palliative Care**, p. 1-3, 13 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2.ed. Geneva: WHO, 2002.

WORLDWIDE HOSPICE PALLIATIVE CARE ALLIANCE. Global Atlas of Palliative Care. 2º ed. Londres, 2020. 120 pg.

ZALOGA, G. P.; PONTES-ARRUDA, A.; DARDAINE-GIRAUD, V.; CONSTANS, T. Safety and Efficacy of Subcutaneous Parenteral Nutrition in Older Patients: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 7, p. 1222–1227, 17 fev. 2016.

ZAMORA, M. A. S.; ÁNGEL, M.; HERVÁS, N. E.; CASTELLANO, G. L.; MILLAS, I. C. Tolerability and effectiveness of levetiracetam and midazolam in subcutaneous continuous infusion: Case report. **Medicina Paliativa**. v. 26, n. 3, p. 254-256, 2019.