



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Stéphanie Lidiane Colin

**HIPODERMÓCLISE EM PACIENTES SOB CUIDADOS PALIATIVOS:
RECOMENDAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

Florianópolis

2023

Stéphanie Lidiane Colin

**HIPODERMÓCLISE EM PACIENTES SOB CUIDADOS PALIATIVOS:
RECOMENDAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

Dissertação submetida ao Curso de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestra em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Regina de Sordi.

Florianópolis

2023

Colin, Stephanie Lidiane

HIPODERMÓCLISE EM PACIENTES SOB CUIDADOS PALIATIVOS:
RECOMENDAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA / Stephanie
Lidiane Colin ; orientadora, Regina de Sordi, 2023.

77 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de
Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Hipodermóclise. 3. Farmácia Clínica. 4.
Cuidados Paliativos. 5. Farmacologia. I. Sordi, Regina de. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia. III. Título.

Stéphanie Lidiane Colin

**HIPODERMÓCLISE EM PACIENTES SOB CUIDADOS PALIATIVOS:
RECOMENDAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 15 de dezembro de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Farmacologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Dra. Regina de Sordi

Orientadora

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho à minha amada tia Clara Lúcia Colin.

RESUMO

Introdução: Cuidados paliativos (CP) são definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) 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 hipodermóclise (HDC) é considerada a segunda principal via de administração para pacientes sob CP sendo recomendada em casos de impossibilidade de ingestão por via oral, difícil acesso venoso e possibilidade de permanência fora do ambiente hospitalar. O farmacêutico é o profissional da saúde responsável por sanar as dúvidas relacionadas aos medicamentos, podendo nesse caso não ter a qualificação necessária. **Objetivo:** Descrever as principais recomendações farmacêuticas dos medicamentos e fluidos utilizados através da HDC. **Metodologia:** Revisão integrativa das bases de dados Medline (via Pubmed); Embase; Cochrane Database; Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), incluindo publicações de qualquer idioma e ano de publicação. Os critérios de exclusão foram: artigos sobre HDC em cuidados paliativos pediátricos e artigos que contenham apenas informações técnicas envolvendo essa via. **Resultados:** A busca pelas publicações resultou em 872 artigos. Destes, 150 foram analisados integralmente, sendo incluídos 118 artigos. Houve uma grande variação entre os níveis de evidências encontrados, predominando os de nível 4. Os analgésicos e sedativos foram as principais classes terapêuticas encontradas. **Conclusão:** A sumarização das recomendações farmacoterapêuticas como dose, posologia, tempo de infusão, compatibilidade físico-química de soluções, taxa de conversão e os principais efeitos adversos referentes à administração de medicamentos e fluidos via HDC pode auxiliar no direcionamento do farmacêutico clínico na retirada de dúvidas e tomada de decisões baseadas em evidência, promovendo a otimização da farmacoterapia dos pacientes sob CP.

Palavras-chave: Cuidados paliativos; Hipodermóclise; Absorção subcutânea; Serviço de farmácia clínica; Oncologia.

ABSTRACT

Introduction: Palliative care (PC) is defined by the World Health Organization (WHO) 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 recommended in cases of impossibility of oral ingestion, difficult venous access, and possibility of staying outside the hospital environment. The pharmacist is the healthcare professional responsible for answering questions related to medications. However, regarding to HDC, they may not have the necessary qualifications, due to the scarce information in the literature. **Objective:** To describe the main pharmaceutical recommendations for the use of medications and fluids through HDC. **Methodology:** Integrative review of Medline databases (via Pubmed); Embase; Cochrane Database; Latin American Literature in Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), including publications in any language and year of publication. The exclusion criteria was articles on HDC in pediatric palliative care and articles that contain only technical information involving this route. **Results:** The search resulted in 872 articles. Of these, 150 were fully analyzed, 118 of which were included. There was a wide variation between the levels of evidence found, with level 4 predominating. Analgesics and sedatives were the main therapeutic classes found. **Conclusion:** The summary of pharmacotherapeutics recommendations such as dose, posology, infusion time, physicochemical compatibility of solutions, conversion rate and the main adverse effects related to the administration of medications and fluids via HDC can help to guide the clinical pharmacist in clarifying doubts and making evidence-based decision, promoting the optimization of pharmacotherapy for patients under PC.

Key words: Palliative care; Hypodermoclysis; Subcutaneous infusion; Pharmacy service hospital; Oncology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Camadas da pele.....	15
Figura 2 - Administração via subcutânea.....	16
Figura 3 - Via de administração x Biodisponibilidade.....	16
Figura 4 - Regiões topográficas e volume máximo recomendado para punção de HDC.....	19
Figura 5 - Fluxograma utilizado na pesquisa e seleção dos artigos.....	48
Figura 6 - Nível de evidência científica dos artigos incluídos na revisão integrativa.....	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Cuidados de enfermagem em caso de complicações do sítio de punção.....	21
Quadro 2 - Medicamentos e soluções passíveis de infusão pela HDC.....	22
Quadro 3 - Atividades exercidas pelo farmacêutico nos Cuidados Paliativos.....	24
Quadro 4 - Características dos artigos e resultados obtidos.....	28
Quadro 5 - Compatibilidade das combinações de medicamentos utilizadas em CP.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Conversão da dose de morfina oral para subcutânea.....	50
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
ATB	Antibióticos
COVID-19	Corona virus disease 2019
COX-2	Ciclo-Oxigenase
CP	Cuidados Paliativos
HDC	Hipodermóclise
IBP	Inibidores da Bomba de Prótons
ISC	Infusão Subcutânea Contínua
OMS	Organização Mundial da Saúde
SC	Subcutânea
VO	Via Oral
WHPCA	Worldwide Hospice Palliative Care Alliance

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 CUIDADOS PALIATIVOS.....	12
1.2 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO EM CUIDADOS PALIATIVOS.....	13
1.2.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA.....	14
1.3 HIPODERMÓCLISE.....	17
1.3.1 INDICAÇÕES.....	17
1.3.2 CONTRAINDICAÇÕES.....	17
1.3.3 VANTAGENS.....	18
1.3.4 DESVANTAGENS.....	18
1.3.5 SÍTIOS DE PUNÇÃO.....	18
1.3.6 Cuidados de enfermagem após punção.....	20
1.5 PANDEMIA COVID-19.....	22
1.6 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NOS CUIDADOS PALIATIVOS.....	23
2 OBJETIVOS.....	25
2.1 GERAL.....	25
2.2 ESPECÍFICOS.....	25
3 METODOLOGIA.....	26
3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	26
3.2 MÉTODO DE BUSCA.....	26
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	26
3.4 VERIFICAÇÃO DE GRAU DE EVIDÊNCIA.....	26
4 RESULTADOS.....	27
5 DISCUSSÃO.....	53
6 CONCLUSÃO.....	59
7 PRODUTOS TÉCNICOS / TECNOLÓGICOS.....	60
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

Cuidados paliativos (CP) são definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma abordagem capaz de melhorar a qualidade de vida de pacientes (adultos e crianças) e de suas famílias que enfrentam problemas associados a doenças que ameacem a vida (WHO, 2002). A escolha da via de administração utilizada nos pacientes sob CP leva em consideração fatores como autonomia, facilidade de utilização, menor agressividade e baixa incidência de efeitos adversos, sendo a hipodermóclise (HDC) a principal via recomendada para estes pacientes nos casos em que a via oral (VO) é impraticável (SANCHO et al., 2014). A HDC corresponde ao uso da via subcutânea (SC) para infusão *in bolus*, rápida ou contínua de fluidos isotônicos e/ou medicamentos em grandes volumes. Quando a infusão de um determinado medicamento é feita *in bolus* e diluído em pequeno volume, não cabe descrever essa administração como HDC, mas sim como o uso da via SC (INCA, 2009).

1.1 CUIDADOS PALIATIVOS

Os 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). A causa do sofrimento varia, podendo estar relacionada com doenças cardiovasculares, câncer, falência de órgãos importantes, tuberculose resistente a medicamentos, queimaduras graves, doença crônica terminal, trauma agudo, prematuridade extrema ou fragilidade extrema da velhice, fazendo com que os CP sejam necessários (WHO, 2023).

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, 45% estão em processo de fim de vida e 83% dos países não possuem ou apresentam baixo acesso aos opioides necessários para o alívio da dor (WHPCA, 2021; WHPCA, 2020). Em 2017 a região das Américas, conforme a OMS, representou 14,1% do total da necessidade mundial de CP para pacientes adultos (maiores de 20 anos de idade) (WHPCA, 2020).

Em 2019, o Brasil contava com 191 serviços de CP, ocupando o nível 3b conforme a classificação da WHPCA que avalia a qualidade dos serviços de CP,

patamar onde a prestação de CP é generalizada, com existência de fontes de financiamento, maior disponibilidade de opióide (morfina), existência de centros de treinamento e mais serviços à disposição da população. Porém, ainda não se tem a integração do cuidado encontrado nas categorias 4a e 4b. Destes 191 serviços, 55% estão distribuídos na região sudeste e 17,2% na região sul, que também representa o maior número de novos atendimentos por mês, demonstrando a alta demanda e produtividade destes serviços nessa região (ANCP, 2020).

A expectativa de vida mundial aumentou 9,8% entre os anos 2000 e 2019 – de 66,8 anos em 2000 para 73,4 anos em 2019. No entanto, a expectativa de vida saudável aumentou 8%, de 58,3 em 2000 para 63,7 em 2019. Isso ocorreu devido ao declínio da mortalidade em vez da redução dos anos vividos com deficiência. Ou seja, o aumento da expectativa de vida saudável não acompanhou o aumento da expectativa de vida (WHO, 2020). No Brasil, a expectativa de vida também aumentou entre os anos 2000 e 2019 – de 69,9 anos em 2000 para 76,6 anos em 2019 (CRELIER, 2020). Estes dados reforçam que a população mundial está ficando cada vez mais velha, reforçando a importância dos cuidados geriátricos e também dos CP.

1.2 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO EM CUIDADOS PALIATIVOS

A via de administração por excelência em pacientes sob CP é a VO, devido ao seu conforto, praticidade e por proporcionar maior autonomia ao paciente. A presença de 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 a contra-indicação da VO em pacientes sob CP. Nos casos em que a VO é contra-indicada ou impraticável se faz necessário a consideração do uso de vias de administração alternativas (PÉREZ; LÓPEZ; RODRÍGUEZ, 2002; SANCHO et al., 2014)

As vias de administração SC, sublingual, retal, endovenosa e intramuscular devem ser cogitadas quando houver impossibilidade do uso da VO, porém, algumas destas podem apresentar contra-indicação e inconvenientes quando utilizadas em pacientes sob CP. As vias de administração retal e sublingual apresentam como limitação a pequena disponibilidade de fármacos que podem ser utilizados, a grande

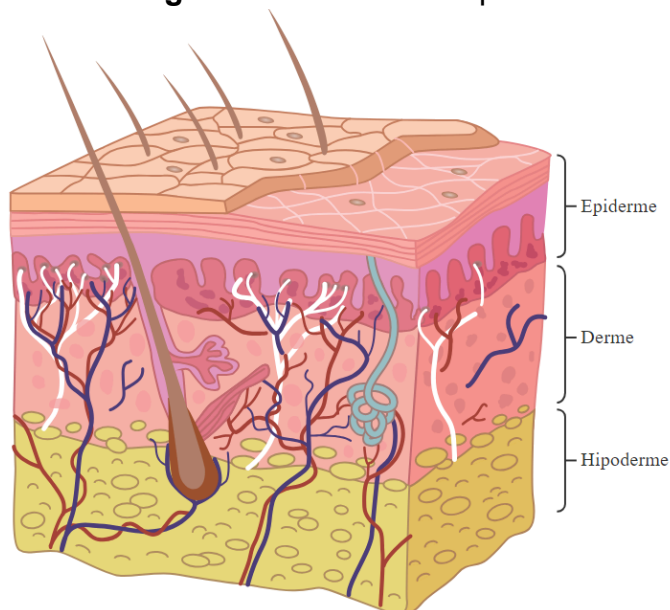
variabilidade na biodisponibilidade dos mesmos e absorção errática. A via intramuscular é muito dolorosa, sendo essa a principal característica que limita o seu uso nos CP, além de apresentar uma absorção irregular de fármacos (PÉREZ; LÓPEZ; RODRÍGUEZ, 2002; SANCHO et al., 2014). A via intravenosa não é considerada útil para pacientes sob CP no ambiente domiciliar devido a necessidade de profissionais treinados para fazer o manejo da mesma, além disso, as complicações relacionadas à manutenção do acesso são frequentes, a autonomia do paciente é comprometida e em muitos casos a obtenção do acesso venoso pode estar dificultada devido a idade avançada e/ou uso de quimioterápicos que podem resultar na contração das veias (PÉREZ; LÓPEZ; RODRÍGUEZ, 2002; SBGG, 2017).

Em pacientes sob CP em que a VO é contraindicada ou impraticável, a via de administração subcutânea é considerada a melhor opção (PÉREZ; LÓPEZ; RODRÍGUEZ, 2002; SANCHO et al., 2014; SBGG, 2017).

1.2.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

A pele representa aproximadamente 15% da superfície corporal de uma pessoa adulta, sendo considerada o maior órgão do corpo humano. A epiderme, derme e hipoderme são as três camadas da pele (Figura 1) sendo as suas características variadas entre si. Atua como barreira física contra patógenos, luz UV, agentes químicos, lesões mecânicas e regulação da temperatura corporal (YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA, 2022).

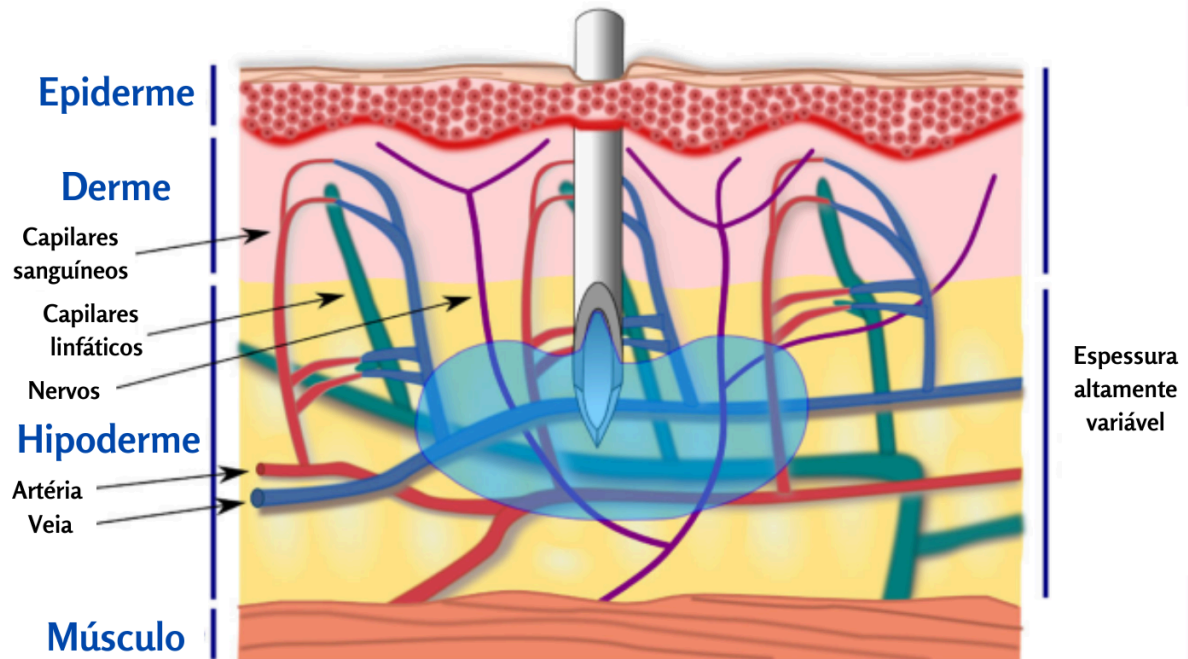
A epiderme, camada mais externa da pele, é avascular e funciona como uma barreira semipermeável, constituída de células epiteliais e escamosas que estão em constante processo de renovação. A derme é vascularizada e possui tecido conjuntivo, composta por estruturas fibrosas, filamentosas e amorfas, onde estão localizados os folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas. A hipoderme é a camada mais profunda da pele, responsável por manter a temperatura do corpo e acúmulo de energia para o desempenho das funções biológicas (YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA, 2022).

Figura 1 - Camadas da pele

Fonte: UNA-SUS (2018)¹²⁶.

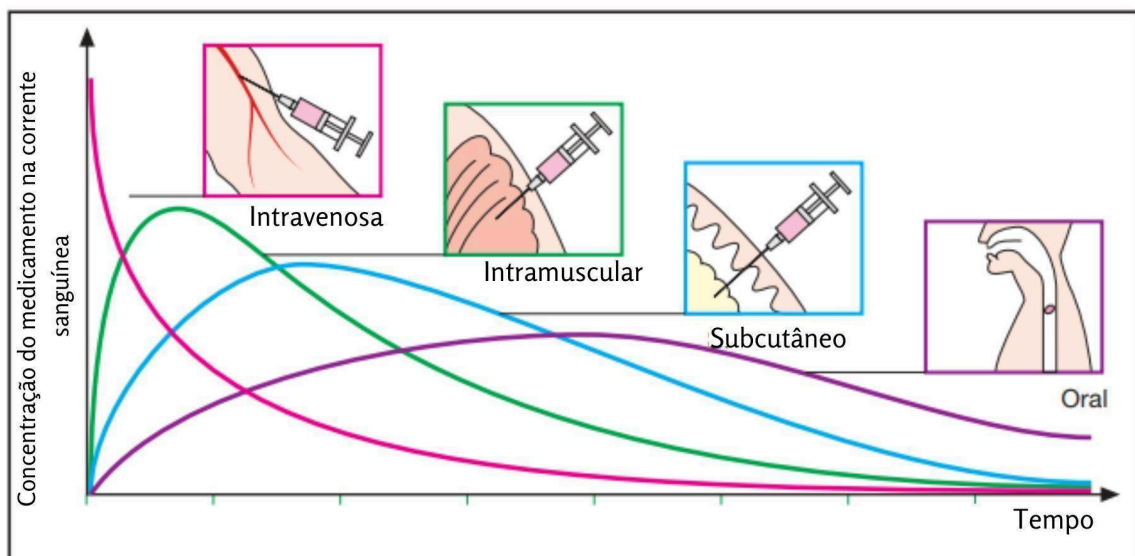
A administração SC (Figura 2) ocorre na hipoderme e envolve um processo de absorção a partir do local da injeção, o que leva a um atraso na resposta, uma vez que as moléculas dos fármacos são transportadas do espaço intersticial para os capilares sanguíneos pelo processo de difusão simples. Esse processo de absorção pode ser influenciado por diversos fatores, tanto físicos-químicos (tamanho molecular, carga eletrostática e hidrofiliabilidade), 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). Quando se é comparada a biodisponibilidade dos medicamentos administrados por diferentes vias (Figura 3), percebe-se que o perfil de absorção apresentado pela via SC é semelhante ao da VO.

Figura 2 - Administração via subcutânea



Fonte: Adaptado de Usach (2019)¹²⁸.

Figura 3 - Via de administração x Biodisponibilidade



Fonte: Adaptado de Lüllmann (2000)⁷¹.

A via SC apresenta diversas vantagens quando comparada com as outras vias de administração, como: não é necessário qualificação profissional complexa, costuma ser menos dolorida, menor risco de infecção e variedade dos sítios de administração para pacientes que fazem tratamento multidoso. Apesar de ser menos

dolorida, alguns fatores podem estar relacionados a dor durante a administração via subcutânea como por exemplo características da agulha, técnica de injeção, sítio de administração, volume total, velocidade de infusão, osmolaridade, viscosidade, pH e excipientes presentes nas formulações (USACH et al., 2019).

1.3 HIPODERMÓCLISE

A utilização da via SC para a infusão *in bolus*, rápida ou contínua de fluidos isotônicos e/ou medicamentos em grandes volumes, iguais ou maiores do que 1 mL, é definida como 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 (INCA, 2009).

1.3.1 INDICAÇÕES

As principais indicações para o uso da HDC em pacientes sob CP são (INCA, 2009; SBGG, 2017):

1. Impossibilidade de ingestão por VO (*delirium*, náuseas e vômitos, obstrução do trato gastrointestinal por neoplasia);
2. Difícil acesso venoso e que tenha o seu sofrimento aumentado pelas constantes tentativas de punção;
3. Possibilidade de permanência fora do ambiente hospitalar (indicado para uso domiciliar);
4. Desidratação leve ou moderada;
5. Controle dos sintomas terminais.

1.3.2 CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações para o uso de HDC em pacientes sob CP podem ser divididas em absolutas e relativas, sendo elas (INCA, 2009; SBGG, 2017):

- **Absolutas:** Recusa do paciente; Edema acentuado e anasarca; Distúrbios de coagulação; Desequilíbrio hidroeletrólítico severo.
- **Relativas:** Caquexia; Síndrome da veia cava superior; Ascite; Áreas com circulação linfática comprometida; Áreas de infecção, inflamação ou ulceração cutânea; Proximidades de articulação; Proeminências ósseas.

1.3.3 VANTAGENS

As vantagens do uso da HDC em pacientes sob CP são (INCA, 2009; PÉREZ; LÓPEZ; RODRÍGUEZ, 2002; SBGG, 2017):

1. Baixo custo;
2. Mais indicada para cuidado domiciliar;
3. Facilidade na obtenção de novos sítios de punção;
4. Pode ser facilmente interrompida e reiniciada;
5. Favorece a funcionalidade do paciente;
6. Baixos índices de infecção;
7. Boa aceitação por parte dos familiares;
8. Não necessita imobilizar o membro;
9. Menos dolorosa;
10. Poucos efeitos adversos ou complicações severas;
11. Baixa incidência de intoxicação aguda por opioides;
12. Permite a utilização dos medicamentos recomendados para a terapêutica paliativa.

1.3.4 DESVANTAGENS

As desvantagens do uso da HDC em pacientes sob CP são (INCA, 2009; SBGG, 2017):

1. Volume e velocidade de infusão limitados (até 1500 mL/24h por sítio de punção);
2. Absorção variável (influenciada por perfusão e vascularização);
3. Limitação de medicamentos e eletrólitos que podem ser administrados;
4. Necessidade de ajuste rápido de doses (absorção mais lenta que a via endovenosa).

1.3.5 SÍTIOS DE PUNÇÃO

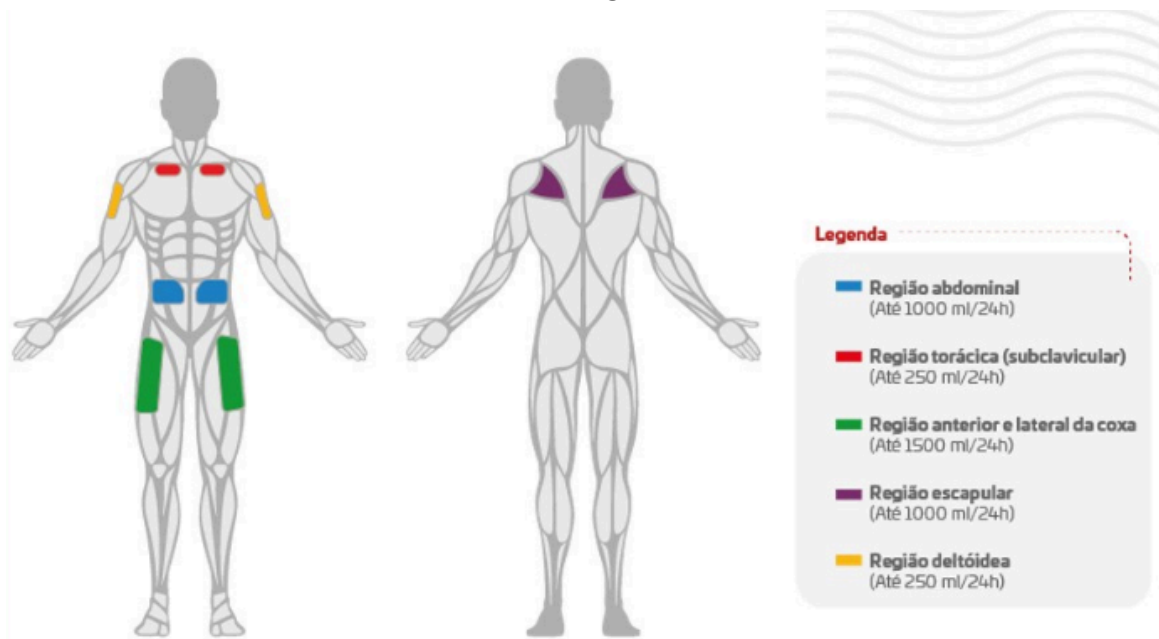
Os fatores determinantes para a escolha do sítio de punção são a preservação do conforto, da mobilidade e da independência do paciente, evitando a punção em áreas próximas às articulações. As regiões corporais recomendadas para punção apresentam características diferentes em relação à quantidade máxima

de volume permitido ao longo de 24 horas (Figura 4), sendo a região torácica e a parede abdominal lateral as mais recomendadas para a HDC. Os membros superiores e inferiores podem ser utilizados secundariamente em situações em que a punção não possa ser feita em outro local, sendo que a administração de infusões contínuas deve ser evitada em membros devido ao risco de edema (INCA, 2009; PEREIRA, 2008; SBGG, 2017).

Em situações em que o paciente necessita de um volume maior que 1500 mL/24 horas se faz necessário a punção de um segundo acesso no lado oposto à primeira instalação. Caso os medicamentos prescritos sejam incompatíveis também se faz necessário a punção de um acesso adicional, respeitando a distância mínima de 5 cm do local da punção anterior (INCA, 2009; SBGG, 2017).

Em pacientes com caquexia a região torácica superior deve ser evitada devido ao risco de pneumotórax. Em pacientes com insuficiência cardíaca ou síndrome da veia cava superior não deve ser puncionado os membros superiores devido a sobrecarga de fluidos. Quando o paciente apresenta ascite, evita-se a punção na área abdominal (INCA, 2009; PEREIRA, 2008; SBGG, 2017).

Figura 4 - Regiões topográficas e volume máximo recomendado para punção de HDC



Fonte: Hospital São Camilo (2023)⁵⁵.

1.3.6 Cuidados de enfermagem após punção

Os principais cuidados de enfermagem após a punção da HDC são (ANVISA, 2020; INCA, 2009; SBGG, 2017).

1. Lavar as mãos antes de cada manuseio do cateter para prevenir infecções;
2. Realizar a assepsia da via de acesso sempre que abrir o sistema, utilizando álcool 70% no óstio do lúmen;
3. Trocar a tampa Luer Lock após cada manipulação quando em ambiente hospitalar;
4. Orientar o paciente, familiar e equipe sobre a possibilidade de hiperemia e edema no local de inserção do cateter logo após a punção;
5. Proteger o sítio de punção com plástico durante o banho;
6. Utilizar cobertura transparente semipermeável estéril sobre o local do sítio de punção;
7. Quando houver presença de sinais flogísticos o cateter deve ser retirado e esse sítio de punção deve ser contraindicado para novas punções por no mínimo dez dias;
8. Trocar o local do acesso subcutâneo utilizado para administração de medicamentos a cada 7 dias;
9. Trocar o local do acesso subcutâneo utilizado para soluções de hidratação a cada 24-48 horas;
10. Caso ocorra edema no local de infusão deve ser reduzido a velocidade de infusão;
11. Avaliar o sítio do acesso subcutâneo e trocar o local quando há eritema, edema, vazamento, sangramento, hematoma, queimadura, abscesso ou dor.

Em casos de complicações relacionadas aos sítios de punção como por exemplo edema, celulite, secreção purulenta, endurecimento, hematoma e necrose, o Quadro 1 sintetiza os cuidados de enfermagem que devem ser realizados.

Quadro 1 - Cuidados de enfermagem em caso de complicações do sítio de punção

Sinais e sintomas	Cuidado de enfermagem
Edema, calor, rubor ou dor persistentes	Retirar acesso; Realizar nova punção a pelo menos 5 cm de distância.
Celulite	Aplicar compressa gelada por 15 minutos; Avaliar curva térmica e comunicar equipe médica; Acompanhamento diário pelo enfermeiro.
Secreção purulenta	Retirar acesso; Realizar drenagem manual e limpeza com SF 0,9%; Realizar aplicação de clorexidina alcoólica 5%; Realizar curativo oclusivo com troca pelo menos a cada 24h; Comunicar equipe médica; Acompanhamento diário por enfermeiro.
Endurecimento	Retirar acesso; Realizar nova punção a pelo menos 5 cm de distância.
Hematoma	Retirar acesso; Realizar aplicação de polissulfato de mucopolissacarídeo com massagem local 4/4h; Realizar nova punção com cateter não-agulhado.
Necrose	Retirar acesso; Realizar curativo diário – avaliar indicação de debridamento com papaína ou hidrogel; Acompanhamento diário por enfermeiro.

Fonte: Adaptado de SBGG (2016)¹²⁰.

O estudo descritivo, de caráter exploratório e com abordagem quantitativa realizado por Takaki e Klein (2010) demonstrou que 29% dos enfermeiros conheciam de maneira superficial a técnica de HDC e 71% desconheciam-na completamente. Um relato de experiência realizado por Santos (2020) demonstra que ainda predomina o desconhecimento da técnica de HDC entre os enfermeiros que atuam na unidade de internação, expressando a necessidade da abordagem do tema em âmbito hospitalar e acadêmico com o objetivo de promover, aumentar e qualificar o conhecimento dos profissionais para que eles possam prestar os cuidados necessários a esses pacientes.

1.4 MEDICAMENTOS E SOLUÇÕES PASSÍVEIS DE INFUSÃO PELA HDC

Como dito anteriormente, a limitação de medicamentos e eletrólitos que podem ser administrados por esta via é considerada uma das principais

desvantagens da HDC. O Quadro 2 demonstra os principais medicamentos e/ou fluidos administrados por esta via, sendo sua utilização documentada principalmente em relatos de experiência em serviços de CP e em estudos clínicos que, em sua maioria, são séries de casos ou opiniões de especialistas – portanto, com baixo nível de evidência científica (SBGG, 2017).

Quadro 2 - Medicamentos e soluções passíveis de infusão pela HDC

Medicamentos	
Ampicilina	Cefepime
Ceftriaxona	Dexametasona
Diclofenaco	Dimenidrinato
Dipirona	Ertapenem
Escopolamina	Fenobarbital
Fentanil	Furosemida
Haloperidol	Levomepromazina
Meropenem	Metadona
Metoclopramida	Midazolam
Morfina	Octreotide
Olanzapina	Omeprazol
Ondansetrona	Ranitidina
Tramadol	Soro fisiológico 0,9%
Soro glicosado 5%	Soro glicofisiológico
Cloreto de Sódio (NaCl 20%)	Cloreto de Potássio (KCl 19,1%)

Fonte: Adaptado de SBGG (2016)¹²⁰.

1.5 PANDEMIA COVID-19

No contexto da pandemia da COVID-19, o aumento da necessidade dos CP foi significativo, colocando os sistemas de saúde sob pressão, evidenciando a sua importância e a necessidade da qualificação dos profissionais de saúde que anteriormente possuíam apenas uma experiência limitada neste campo (JANSSEN et al., 2020).

O estudo retrospectivo realizado na Austrália por Mendis (2021) demonstrou que os pacientes com quadros graves de COVID-19 tendem a ser mais velhos, com prevalência do sexo masculino, apresentam nível significativo de comprometimento funcional e são multicomórbidos. Os pacientes encaminhados para os CP encontravam-se mais comumente na fase terminal da doença, sendo o objetivo do encaminhamento a assistência nos cuidados de fim de vida. De 1 de abril a 30 de setembro de 2020, durante a pandemia de COVID-19, o número de encaminhamentos para o Serviço de Consultoria em CP foi de 969, comparado com 729 durante o mesmo período em 2019, apresentando um aumento de 33% (MENDIS et al., 2021).

O estudo de Moy (2022) demonstrou que 58,3% dos pacientes internados com COVID-19, acompanhados pelo time de CP, obtiveram os sintomas controlados a partir de infusão subcutânea contínua (ISC) de medicamentos em doses baixas, obtendo resultados positivos apesar da deterioração da doença. Hetherington (2020) demonstrou que a equipe de CP apresentou necessidade de adaptação dos serviços para atender às necessidades dos pacientes com COVID-19.

Estima-se que em 2060, a necessidade da população em receber CP será de quase o dobro (JANSSEN et al., 2020), em contrapartida, a pandemia da COVID-19 (2020) reforçou a necessidade e relevância da qualificação dos profissionais de saúde nos cuidados de fim de vida.

1.6 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NOS CUIDADOS PALIATIVOS

O principal objetivo do plano terapêutico de pacientes sob CP é o controle impecável dos sintomas, sendo necessária a utilização de medicamentos, tornando o farmacêutico uma peça chave dentro da equipe multiprofissional. A atenção farmacêutica, principalmente em pacientes oncológicos sob CP, não se dá somente através de uma assistência medicamentosa, mas também como métodos não farmacológicos em conjunto com a equipe multiprofissional (SILVA et al., 2020). As atividades exercidas por este profissional em pacientes sob CP estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3 - Atividades exercidas pelo farmacêutico nos Cuidados Paliativos

Atividades	Exemplos
<p><i>Relacionado diretamente com o paciente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Otimização do manejo dos sintomas fornecendo uma terapia baseada em evidências, centrada no paciente e sendo parte integral da equipe multidisciplinar; • Antecipar transições de cuidado ao recomendar, iniciar, modificar ou descontinuar a farmacoterapia; • Revisão e reconciliação de medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o acompanhamento farmacoterapêutico individualizado; • Analisar e fornecer orientações sobre a terapia medicamentosa; • Facilitar a discussão da farmacoterapia com o paciente, cuidadores e familiares visando definir o plano terapêutico; • Recomendar vias alternativas de administração considerando o quadro clínico do paciente
<p><i>Relacionado a reconciliação e pedido de medicamentos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gerenciar e melhorar o processo do uso de medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Auxiliar no preparo e dispensação dos medicamentos utilizados; • Garantir o acesso ao medicamento necessário; • Auxiliar na gestão da escassez de medicamentos, incluindo decisões focadas no paciente e no fornecimento/gestão; • Criar estratégias para a adesão medicamentosa; • Realizar trocas equianalgésicas para evitar o uso prolongado de opióides
<p><i>Relacionados a administração:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gestão da cadeia de fornecimento dos medicamentos; - Garantir o uso racional de medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Implementação do comitê de farmácia e terapêutica; • Formulário de medicamentos e substituição/intercâmbio terapêutico; • Desenvolvimento de manuais, guias e políticas para o uso de medicamentos; • Apoiar o desenvolvimento de algoritmos de uso de medicamentos que sigam melhores práticas baseadas em evidências

Fonte: Adaptado de Herdon (2016)⁴⁷.

O estudo retrospectivo realizado por Au (2022) observou o impacto da implementação de um modelo de prescrição eletrônica com apoio à decisão nas prescrições de ISC em pacientes sob CP, resultando na redução significativa de erros relacionados a omissão de informações como indicação terapêutica, dose, intervalo de administração e duração da infusão. A análise farmacêutica aumentou a segurança da prescrição e conseqüentemente dos pacientes sob CP.

O farmacêutico é um profissional indispensável dentro da equipe multiprofissional de CP. Apesar da HDC ser uma prática considerada antiga, existe uma baixa quantidade de estudos e artigos, com alto nível de evidência, que trazem informações e recomendações farmacológicas relacionadas a essa via, dificultando a prática clínica. O esclarecimento das dúvidas relacionadas aos medicamentos é

um papel atribuído principalmente ao farmacêutico clínico, podendo nesse caso não ter a qualificação ou atualização necessária devido a falta de informações sumarizadas de maneira prática na literatura, demonstrando a necessidade da elaboração deste trabalho para resumir de maneira efetiva as principais recomendações farmacológicas dos medicamentos e/ou fluidos administrados via HDC em pacientes sob CP com o objetivo de otimizar a farmacoterapia.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Descrever as recomendações gerais dos medicamentos e/ou fluidos utilizados via HDC para orientar os profissionais de saúde.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Descrever as principais recomendações farmacêuticas dos medicamentos e/ou fluidos administrados via HDC;
- b) Descrever as características farmacológicas dos medicamentos e/ou fluidos administrados via HDC;
- c) Descrever os benefícios da administração de medicamentos e/ou fluidos via hipodermóclise;
- d) Descrever as possíveis alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos medicamentos e/ou fluidos administrados por esta via;
- e) Descrever as incompatibilidades físico-químicas;
- f) Descrever os possíveis efeitos adversos;
- g) Elaboração de manual institucional com características e recomendações farmacológicas dos medicamentos e/ou fluidos administrados via HDC, em pacientes sob CP, voltado para a prática clínica;
- h) Elaboração de artigo científico com recomendações farmacológicas a partir do ano de 2015 com objetivo de atualizar e auxiliar a prática clínica.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Foi realizada uma revisão integrativa em seis etapas: 1) Identificação do tema e seleção da questão norteadora; 2) Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos artigos; 3) Busca dos artigos na íntegra; 4) Triagem dos artigos a partir da leitura dos resumos; 5) Leitura na íntegra dos artigos elegíveis; 6) Análise crítica e sumarização das informações relevantes, com a seguinte questão norteadora: “Quais são as recomendações e características farmacológicas dos medicamentos e/ou fluidos administrados pela HDC em pacientes sob CP?”.

3.2 MÉTODO DE BUSCA

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.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) artigos com qualquer ano de publicação; 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; c) artigos que contenham apenas informações referentes a técnica de HDC (vantagens, desvantagens, manutenção, acesso, etc.).

3.4 VERIFICAÇÃO DE GRAU DE EVIDÊNCIA

Os artigos incluídos na revisão integrativa foram classificados com base nos níveis hierárquicos de evidência, de acordo com os estabelecidos por Melnyk e Fineout-Overholt (2011).

4 RESULTADOS

As características dos artigos e os resultados obtidos através da revisão integrativa estão descritos no Quadro 4.

Quadro 4 - Características dos artigos e resultados obtidos

Primeiro autor (ano)	Tipo de estudo	Número da amostra (n)	Resultados/Conclusão	Nível de evidência
Armstrong (2017) ²	Estudo retrospectivo	80	O Parecoxibe foi administrado via infusão subcutânea contínua diluída 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. A infusão subcutânea contínua de Parecoxibe se demonstrou eficaz e bem tolerada na maioria dos casos, podendo ser um agente importante no tratamento da dor oncológica e principalmente em dores ósseas	4
Azhar (2021) ⁴	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 da agitação psicomotora refratários ao uso de benzodiazepínicos e antipsicóticos em altas doses	4
Barcia (2003) ⁵	Estudo analítico	N/A	O Haloperidol na concentração de ≥ 1.25 mg/mL precipitou quando misturado com o Butilbrometo de Escopolamina. O Butilbrometo de Escopolamina em concentrações menores que 10 mg/mL misturado com o Haloperidol em concentrações menores que 0,635 mg/mL se demonstraram compatíveis, permitindo a infusão da mistura	5
Barcia (2006) ⁶	Estudo analítico	N/A	A mistura de Tramadol (100-400 mg/dia) e Butilbrometo de Escopolamina (40-80 mg/dia) em combinação com solução salina demonstrou estabilidade por um período de até 7 dias	5

Befon (2000) ⁷	Ensaio clínico	25	Quando os pacientes já em uso de infusão subcutânea contínua de Morfina apresentavam dor foi associado na mesma seringa infusora a Octreotida na dose de 600µg/dia. De 25 pacientes, 24 apresentaram redução na intensidade da dor e os níveis de beta-endorfina aumentaram significativamente durante o estudo. A Octreotida pode ser utilizada como analgésio adjuvante no manejo da dor do cancer gastrointestinal, demonstrou melhora na função hepática dos pacientes	4
Bennett (2002) ⁸	Opinião de especialistas	N/A	<ol style="list-style-type: none"> 1. Butilbrometo de Escopolamina 400 mg subcutâneo: Iniciar com uma injeção <i>bolus</i> subcutânea e avaliar a resposta após 30 minutos. Se a resposta for efetiva, considerar uma infusão subcutânea na dose de 1,2 ± 2 mg. 2. Glicopirrônio 200 mg subcutâneo: Iniciar com uma injeção <i>bolus</i> subcutânea e avaliar a resposta após 1 hora. Doses de 400 mg são capazes de apresentar resultados em até 30 minutos. Dependendo do prognóstico, considerar o início da infusão subcutânea na dose de 1,2 ± 2 mg. 3. Butilbrometo de Escopolamina 20 mg subcutâneo: Iniciar com uma injeção <i>bolus</i> subcutânea e avaliar a resposta após 30 minutos. Podendo ser realizada a infusão subcutânea contínua na dose de 400 mg. 4. Cerca de 80% dos pacientes apresentam resposta aos agentes antimuscarínicos. A duração do efeito da injeção <i>bolus</i> subcutânea de Butilbrometo de Escopolamina é considerada rápida (menor que 1 hora) enquanto a do Glicopirrônio é considerada longa (em média 6 horas) 	7
Birch (2021) ⁹	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, e se demonstrou segura, eficaz e bem tolerada no controle dos sintomas de insuficiência cardíaca grave	4
Bleasel (1994) ¹⁰	Ensaio clínico	11	O Midazolam foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses de 10 mg a 60 mg , sendo a dose média 20 mg/dia. O Midazolam apresentou grande variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos e na concentração do estado de equilíbrio quando administrado via infusão subcutânea contínua, devendo ser feita a titulação da dose conforme resposta clínica do paciente	3
Bosch (2018) ¹²	Estudo analítico	N/A	A mistura de Morfina (0.3-3.0 mg/mL) e Haloperidol (0.15-0.8 mg/mL) diluídos em Soro Fisiológico 0,9% demonstrou ser compatível durante três dias quando armazenadas em temperatura ambiente	5
Bosch (2020) ¹¹	Estudo analítico	N/A	As misturas de Ondansetrona (0.1 mg/mL) e o Midazolam (0.5 mg/mL-1.0 mg/mL) diluídas em Soro Fisiológico 0,9% são compatíveis durante 1 dia armazenadas em temperatura ambiente	5

Bottomley (1990) ¹³	Ensaio clínico	23	O Midazolam foi administrado via infusão subcutânea, com duração de 6 horas, nas doses de 5-200 mg/24 horas, sendo a dose média de 69.6 mg/24 horas. Alguns pacientes apresentaram tolerância ao Midazolam, sendo necessário o aumento da dose ou associação com Diamorfina. A infusão subcutânea de Midazolam se demonstrou um método eficaz e seguro no controle da agitação psicomotora em pacientes sob cuidados paliativos	3
Brown (2022) ¹⁵	Estudo retrospectivo	28	A Furosemida foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses de 120 mg a 300 mg. As doses foram calculadas de maneira empírica considerando a conversão de 1:1 da dose de Furosemida administrada via oral. A Furosemida via subcutânea se demonstrou segura e eficaz, levando a perda de peso e melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca	4
Bruera (1990) ¹⁹	Ensaio clínico	58	As soluções de reidratação utilizadas foram: Soro Glicosado 5%; Soro Fisiológico; Soro Glicosado 5% + Cloreto de Potássio + SF 0,9% + Hialuronidase. A Morfina e a Hidromorfona foram acrescentadas em pacientes que apresentavam dor, nas doses de 148 mg +/- 139 mg/dia e 105 mg +/- 128 mg/dia respectivamente. O Cloreto de Potássio pode ser administrado juntamente com o Soro Fisiológico em doses de 20 a 40 mEq, sendo a taxa de infusão titulada conforme a condição clínica do paciente. Efeitos adversos e reações de infusão não foram identificados. Os principais efeitos adversos foram dor no local da infusão, descamação dos tecidos, formação de um terceiro compartimento quando soluções sem eletrólitos são utilizadas e infecção. Apesar dos efeitos adversos, a hidratação e administração de analgésicos opióides via hipodermoclise é considerada um método eficaz e seguro	3
Bruera (1993) ¹⁷	Ensaio clínico	24	A Hidromorfona foi administrada via infusão subcutânea em doses variando de 30 mg/mL a +/- 15 mg/mL na taxa de infusão de 0,3 mL/hora +/- 0.25 mL/hora. Nenhuma correlação foi encontrada entre a concentração ou taxa de infusão da Hidromorfona e a duração do sítio de punção. A Hidromorfona pode ser administrada de maneira segura e efetiva em concentrações muito maiores do que as disponíveis comercialmente	3
Bruera (1996) ¹⁸	Estudo retrospectivo	100	O esquema terapêutico para a náusea crônica em pacientes com câncer foi dividido em passos: Passo 1 (Metoclopramida 10 mg via oral ou subcutânea 4/4h + 10 mg de resgate se necessário); Passo 2 (Metoclopramida 10 mg via oral ou subcutânea + Dexametasona 10 mg via oral ou subcutânea 12/12h); Passo 3 (Infusão subcutânea contínua de Metoclopramida 60-120 mg/dia + Dexametasona 10 mg via oral ou subcutânea 12/12h) Passo 4 (Utilização de outros antieméticos). O controle das náuseas crônicas com o esquema proposto foi bem tolerado e eficaz, apesar de ter sido utilizado doses mais altas do que as habituais para o tratamento de distúrbios gastrointestinais. O passo 4 não foi necessário em nenhum paciente	4

Bruera (1999) ¹⁶	Ensaio clínico duplo-cego randomizado	21	A Hialuronidase não se demonstra necessária para realização de reidratação subcutânea em <i>bolus</i> . Pode ser útil apenas em casos de pacientes que não toleram bem a infusão devido inchaço ou dor	1
Campbell (1983) ²¹	Relato de caso	N/A	No método de infusão subcutânea contínua foram necessários de 5 mg a 48 mg/dia (média de 19 mg/dia) de Morfina que foi significativamente menor do que a administração convencional (via subcutânea ou oral) onde as doses variaram de 10 mg a 90 mg/dia (50 mg/dia). A infusão subcutânea contínua de Morfina melhorou significativamente a qualidade de vida e a dor dos pacientes quando comparada à administração convencional. O estudo demonstra que a infusão subcutânea contínua de Morfina é uma modalidade de tratamento segura e eficaz para os pacientes com dor oncológica	6
Campbell (2020) ²⁰	Pesquisa exploratória	N/A	Cerca de 76% das instituições informaram que utilizam Butilbrometo de Escopolamina 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	6
Centeno (2005) ²²	Ensaio clínico	10	A dose de Metadona via subcutânea foi a mesma administrada anteriormente nos pacientes via oral, variando de 10 mg a 120 mg sendo a dose média de 30 mg. Irritações locais em decorrência da Metadona via subcutânea foram facilmente manejadas fazendo a troca do acesso e limitando a dose a 30 mg. A administração subcutânea intermitente de Metadona se demonstrou eficaz e segura	3
Cerchietti (2000) ²³	Ensaio clínico randomizado comparativo	42	A reidratação com Soro Glicosado 5% e Cloreto de sódio (140 mEq/L) e administração subcutânea de Metoclopramida (10 mg de 4/4 horas) e/ou Haloperidol (2,5 mg de 4/4h) se demonstrou eficaz no controle da sede, náusea e <i>delirium</i>	1
Champoux (1996) ²⁴	Ensaio clínico comparativo	42	A Ampicilina na dose de 1 grama e a Tobramicina na dose de 80 mg, foram diluídos em 50 mL de Soro Fisiológico 0,9% e administrados individualmente via infusão subcutânea com duração de 20 minutos, sendo associados a 75 unidades de Hialuronidase. A hipodermóclise retarda a entrada dos antibióticos na circulação sanguínea quando comparada com a via intravenosa, mas não afeta a concentração plasmática disponível se demonstrando um método eficaz e seguro	3
Constans (1991) ²⁵	Ensaio clínico duplo-cego randomizado	12	Não foi encontrado benefício clínico que justifique o uso da enzima hialuronidase em pacientes com hipodermóclise	1

Coop (2022) ²⁶	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. O análogo de depósito da Octreotida é mais barato e efetivo que a Octreotida e pode auxiliar em questões de farmacoeconomia para as instituições	4
Danielsen (2022) ²⁸	Ensaio clínico exploratório	6	Os resultados demonstram que um litro de Soro Fisiológico 0,9% pode ser administrado e absorvido de maneira eficaz, apesar de mais lenta do que quando comparada a pacientes jovens, segura e satisfatória em pacientes idosos com multi comorbidades	5
Davis (2018) ²⁹	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 sesi 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	6
De Conno (1991) ³⁰	Série de casos	3	O Butilbrometo de Escopolamina foi administrado via infusão subcutânea nas doses de 80 mg a 120 mg/dia e se demonstrou eficaz e seguro no controle de vômitos decorrentes da obstrução intestinal maligna	6
De conno (1994) ³¹	Ensaio clínico	10	O Cetorolaco foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses de 90 mg a 120 mg/24h, diluído em Soro Fisiológico, com uma taxa de infusão de 0,4 mL/hora. Alguns pacientes apresentaram sangramento no acesso subcutâneo, sendo necessário alterar o sítio de punção, devendo ser utilizado com cautela em pacientes plaquetopênicos. O Cetorolaco via subcutânea demonstrou ser eficaz no controle da dor em <u>pacientes sob cuidados paliativos</u>	3
Desmidt (2009) ³²	Relato de caso	2	O Esomeprazol foi administrado via infusão subcutânea, com duração de 20 minutos ou 1 hora, nas doses de 4 mg, 20 mg e 40 mg diluído em 50 mL de Soro Fisiológico 0,9% uma vez ao dia. A administração subcutânea de Esomeprazol se demonstrou eficaz e segura no controle da dor gástrica e sangramento intestinal em <u>pacientes sob cuidados paliativos</u>	6
Díaz (2020) ³³	Relato de caso	N/A	A infusão subcutânea contínua de Furosemida na dose de 125 mg/dia se demonstrou segura e eficaz no controle da congestão apresentada por pacientes terminais com insuficiência cardíaca, reduzindo a necessidade de internação hospitalar	6

Drexel (1989) ³⁴	Ensaio clínico	28	Quando comparada com a administração intravenosa de Morfina, a infusão subcutânea contínua demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida e de dor dos pacientes. A dose necessária de Morfina via infusão subcutânea contínua 5-48 mg (média de 19 mg) se demonstrou significativamente menor que a dose necessária via intravenosa 10-90 mg (média de 50 mg). A infusão subcutânea contínua de Morfina demonstrou um alto grau de eficácia e segurança no tratamento da dor severa em pacientes oncológicos	4
Ebisui (2016) ³⁵	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). 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	4
Fenning (2017) ³⁶	Relato de caso	N/A	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	6
Flowers (2005) ³⁸	Pesquisa exploratória	N/A	Na ausência de informações com orientações para administração via subcutânea na bula do medicamento, estes devem ser diluídos em Água para injeção estéril. Entretanto, a Ondansetrona, Dexametasona, Octreotida e Levomepromazina devem ser diluídos apenas em Soro Fisiológico	6
Freiherr (2016) ³⁹	Estudo retrospectivo	12	A Dexmedetomidina foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses de 0.1 a 0.9 μ g/kg/h. 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	4
Fürst (2020) ⁴⁰	Estudo de coorte	93	Foram utilizadas infusões subcutâneas contínuas de Morfina + Midazolam + Haloperidol; Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina + Metoclopramida; Oxycodona + Butilbrometo de Escopolamina; Oxycodona + Midazolam + Escopolamina de Butilbrometo + Haloperidol; Hidromorfona + Midazolam + Metoclopramida; Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina + Haloperidol; Oxycodona + Midazolam; Oxycodona; Hidromorfona + Midazolam + Haloperidol; Oxycodona + Midazolam + Haloperidol. A infusão subcutânea contínua se demonstrou um método eficaz na redução da dor em pacientes terminais sem ocasionar aumento dos efeitos adversos. A adição de Metadona pode ser benéfica em pacientes que apresentam dor complexa severa	4

Furtado (2020) ⁴¹	Relato de caso	111	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. 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	6
Futami (2018) ⁴²	Relato de caso	N/A	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	6
Gonçalves (2020) ⁴³	Estudo retrospectivo	111	O Alfentanil foi administrado via infusão subcutânea contínua, devido a curta duração do efeito, nas doses de 1 a 20 mg/dia, sendo a dose média 4 mg. O Alfentanil se demonstrou eficaz e seguro no tratamento da dor refratária em pacientes sob cuidados paliativos, podendo ser considerado um tratamento de segunda linha	4
Good (2004) ⁴⁴	Estudo analítico	N/A	A mistura de Dexametasona e o Midazolam foi testada em nove concentrações diferentes diluídas em Soro Fisiológico. A mistura demonstrando aparecimento de turbidez e diminuição da concentração dos fármacos, demonstrando que a Dexametasona e o Midazolam são incompatíveis	5
Hanks (2001) ⁴⁵	Opinião de especialistas	N/A	Em pacientes que precisam de Morfina via parenteral contínua o método recomendado para administração é o de infusão subcutânea contínua. A dose de 10 mg de Morfina via subcutânea apresenta a mesma potência que uma dose oral de 20 mg a 30 mg	7

Hays (1985) ⁴⁶	Relato de experiência	N/A	<p>1. As soluções de Soro Fisiológico 0,9%; Soro Glicosado 5% + Cloreto de sódio 0,20%; Soro Glicosado 3,33% + Cloreto de sódio 0,3%; Soro Glicosado 2,5% + Cloreto de sódio 0,45%; Ringer e Ringer Lactato podem ser administrados via hipodermóclise</p> <p>2. A Teofilina; Aminofilina; Clorpromazina; Insulina; Levorfanol; Morfina; Cloreto de Potássio; Dimenidrinato; Haloperidol; Metoclopramida; Fenobarbital; Promazina; Levomepromazina e Succinato de Hidrocortisona podem ser utilizados via hipodermóclise</p> <p>3. As misturas que podem ser utilizados via hipodermóclise são: Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina; Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Cloreto de Potássio (30 mEq/L); Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Cloreto de Potássio (30 mEq/L) + Dexametasona; Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Metoclopramida e Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Promazina</p> <p>4. Incompatibilidades: Fenobarbital x Morfina; Morfina x Teofilina; Dimenidrinato x Clorpromazina.</p>	7
Hilliard (2014) ⁴⁹	Relato de caso	N/A	A Dexmedetomidina foi administrada via infusão subcutânea contínua na dose de 0.3µg/kg/h e posteriormente aumentada para 1.14µg/kg/h, se demonstrando eficaz e segura no tratamento de <i>delirium</i> e dores não controladas	6
Hindmarsh (2019) ⁵¹	Relato de caso	N/A	A Neostigmina foi utilizada 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. A Neostigmina via subcutânea demonstrou ser eficaz, segura e bem tolerada no tratamento dos sintomas de miastenia <i>gravis</i> em paciente terminal	6
Hindmarsh (2020) ⁵²	Relato de caso	N/A	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	6
Hindmarsh (2021) ⁵⁰	Série de casos	7	A infusão subcutânea contínua de Esomeprazol em doses variando de 20 mg a 40 mg se demonstrou eficaz e bem tolerada no manejo sintomático da dispepsia e tratamento de sangramentos gastrointestinais	6
Hisanaga (2010) ⁵³	Ensaio clínico multicêntrico	46	A Octreotida foi administrada via infusão intravenosa ou subcutânea na dose de 300µg/dia durante 3 dias, e após foi ajustada com base nos sintomas clínicos dos pacientes e variou de 300-600µg/dia. A alta taxa de melhora dos sintomas abdominais indica a eficácia da Octreotida em pacientes terminais com obstrução intestinal maligna inoperável, não demonstrando nenhum evento adverso grave	4

Hogg (22) ⁵⁴	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	6
Howard (2021) ⁵⁶	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	4
Howard (2022) ⁵⁷	Estudo retrospectivo	113	A Clonidina foi administrada via infusão subcutânea em doses tituladas conforme resposta clínica do paciente. 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 <i>bolus</i> via subcutânea. Nos pacientes que apresentaram resposta após 1 hora de infusão de Clonidina o medicamento foi continuado, 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 de pacientes sob cuidados paliativos	4
Jackson (2010) ⁶⁰	Ensaio clínico multicêntrico	44	A infusão subcutânea contínua de Cetamina foi avaliada em três níveis de dosagem: 100, 300 e 500 mg/24 horas no tratamento da dor refratária. A taxa de resposta foi de 50% (22/44 pacientes) sendo que 4 destes pacientes tiveram a dor totalmente controlada, sendo os principais eventos adversos ligados ao sistema neurológico. O esquema de dosagem se demonstrou relativamente eficaz e seguro no tratamento da dor refratária ao câncer	4
Kawabata (2012) ⁶²	Estudo retrospectivo	96	A taxa utilizada para a conversão de Morfina em Oxycodona foi de e 1,5:1 quando administração oral e 1:1,2 quando administração endovenosa. O composto injetável da Oxycodona (8 mg de Oxycodona + 2 mg de Hidrocotarnina) foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses iniciais de 4,8 mg a 86,4 mg/dia (média de 25 mg/dia) e as doses finais de 3,8 mg a 192 mg/dia (média de 61,8 mg/dia). A dose total diária incluindo as doses de resgate variou de 12 mg a 4616,2 mg/dia (média de 664,2 mg/dia). Os resultados sugerem que a infusão subcutânea contínua de Oxycodona pode ser considerada uma alternativa no manejo da dispnéia em pacientes com câncer terminal	4

Khoury (2022) ⁶³	Ensaio clínico multicêntrico	31	O Paracetamol foi administrado 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 administração subcutânea de Paracetamol se demonstrou segura e eficaz no controle da dor em pacientes geriátricos sob cuidados paliativos	3
Kiani (2021) ⁶⁴	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	4
Klepstad (2004) ⁶⁵	Ensaio clínico	29	A média de dose da Morfina via oral foi 90 mg/24h (variando de 20-1460 mg/24h), e via infusão subcutânea contínua foi de 15 mg/24h (variando de 30-440 mg/24h). A variação diária dos níveis plasmáticos da Morfina e de seus metabólitos se demonstrou menor em pacientes recebendo infusão subcutânea contínua quando comparada aos pacientes que receberam por via oral	4
Kokubun (2014) ⁶⁶	Ensaio clínico	89	Dos 89 pacientes incluídos no estudo, 20 receberam tratamento com Oxycodona via infusão subcutânea contínua. O <i>clearance</i> de Oxycodona via endovenosa (infusão contínua) foi de 24,3 L/h enquanto que o via subcutânea (infusão contínua) foi de 29,5 L/h. A análise farmacocinética populacional demonstrou que a área de superfície corporal foi um fator determinante no <i>Clearance</i> e não houve diferença significativa entre o <i>clearance</i> do medicamento administrado via endovenosa e subcutânea	3
Kondasinghe (2022) ⁶⁷	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. 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	4
Laursen (1994) ⁶⁸	Relato de caso	N/A	O paciente com câncer terminal recebeu tratamento com Morfina via infusão subcutânea contínua durante 257 dias apresentando eficácia no controle da dor e ausência de efeitos adversos	6

Lo (2012) ⁶⁹	Estudo retrospectivo	9	Pacientes com dor oncológica em uso regular de Morfina com doses maiores ou iguais a 300 mg por dia foram incluídos no protocolo de tratamento com Cetamina visando a diminuição da dose de Morfina. A Cetamina foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses iniciais de 100 mg/dia, sendo a dose máxima 300 mg/dia. A dose média diária de Morfina foi diminuída de 360 mg/dia para 180 mg/dia, sendo que em quatro pacientes mesmo após a suspensão da infusão de Cetamina a analgesia se manteve eficaz. A Cetamina administrada via infusão subcutânea contínua se demonstrou eficaz no controle das dores oncológicas e como co-analgésico	4
López (2001) ⁷⁰	Estudo observacional	21	A infusão subcutânea foi utilizada em 19 pacientes, na taxa de infusão de 2 mL/h, e a infusão intermitente utilizada em 2 pacientes. Os medicamentos administrados via infusão subcutânea contínua foram o Cloreto de Morfina na dose de 100 mg a 108 mg/24h, a Levomepromazina na dose de 35 mg a 37,5 mg/24h, o Midazolam na dose de 13 mg a 22 mg/24h e o Butilbrometo de Escopolamina nas doses de 56 mg a 60 mg/24h. Os medicamentos utilizados via infusão subcutânea intermitente foram o Cloreto de Morfina (4/4 horas) e o Haloperidol na dose de 4 mg/24 horas (12/12 horas ou 24/24 horas). A utilização desses fármacos via subcutânea demonstrou segurança e eficácia no manejo dos sintomas de dor, náuseas e <i>delirium</i> em pacientes sob cuidados paliativos	4
Makowsky (2019) ⁷²	Relato de caso	N/A	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. 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	6
Mangili (1996) ⁷³	Ensaio clínico	13	A Octreotida foi administrada via injeção subcutânea (<i>bolus</i>) na dose de 300µg/dia, dividido em 3 administrações. Nos pacientes presentes no estudo, a Octreotida se demonstrou eficaz no controle de vômitos decorrentes da obstrução intestinal, confirmando sua eficácia e ausência de efeitos adversos importantes	3
Mercadante (1995) ⁷⁵	Estudo analítico e retrospectivo	44	A Octreotida foi administrada via subcutânea pura ou em misturas com outros fármacos como Morfina, Haloperidol, Proclorperazina, Buprenorfina, Metoclopramida, Ondansetrona e Clorpromazina. A Octreotida, tanto pura quanto em mistura, se demonstrou eficaz e segura no controle dos sintomas, não ocorrendo precipitação durante o período de 48 horas em temperatura ambiente	4
Mercadante (2018) ⁷⁴	Ensaio clínico	132	O uso profilático de Butilbrometo de Escopolamina na dose de 60 mg/dia, 20 mg a cada 6 horas ou infusão contínua, se demonstrou um método eficaz na prevenção do <i>death rattle</i> (sororoca), enquanto a administração tardia produz resposta limitada	3
Michelon (2019) ⁷⁷	Relato de caso	N/A	Apesar das limitações do estudo, especialmente ao curta duração do tratamento e o uso concomitante de escopolamina, sugere-se que o Pantoprazol administrado via infusão subcutânea pode ser considerado uma alternativa segura e eficaz em pacientes sob cuidados paliativos	6

Miller (1995) ⁷⁸	Ensaio clínico	20	O Fentanil foi administrado via infusão subcutânea contínua com doses variando de 100 a 5000 µg/dia, sendo a dose média de 1200 µg/dia. Os pacientes com disfunção hepática necessitam de doses menores de Fentanil quando comparados com outros pacientes (800 a 1600µg/dia). Os pacientes sob cuidados paliativos demonstraram uma variabilidade interindividual considerável nos parâmetros farmacocinéticos, sendo a titulação baseada na resposta clínica a melhor maneira de definir a dose necessária de Fentanil	3
Mitchell (2011) ⁷⁹	Ensaio clínico	170	Recomenda-se a troca do sítio de infusão a cada três dias se a Ciclizina ou Levomepromazina estiverem incluídas nas soluções de infusão. Se estes medicamentos, sabidamente irritantes, não estiverem presentes nas soluções recomenda-se a troca do sítio de infusão a cada seis dias	3
Moulin (1992) ⁸⁰	Estudo retrospectivo	60	As doses de Morfina subcutânea foram calculadas considerando a equivalência de 3:1, ou seja, 30 mg administrados via oral são equivalentes a 10 mg administrados via subcutânea. A Hidromorfona foi utilizada na maioria dos casos devido sua alta potência (até 6 vezes mais que a Morfina) e solubilidade (300 mg/mL). A infusão subcutânea de opióides se demonstrou segura e eficaz no tratamento da dor refratária ao câncer e demonstrou um bom custo benefício devido a possibilidade de administração ambulatorial	1
Murray-Brown (2016) ⁸²	Relato de caso	N/A	Foi administrado via infusão subcutânea contínua uma mistura de 1,5 g de Levetiracetam, 30 mg de Metoclopramida e 15 mg de Oxidona diluído em 48 mL de Água para injeção. 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	5
Myles (2017) ⁸³	Relato de caso	N/A	O Baclofeno foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 10 mg, diluído em Soro Fisiológico. Após 24 horas a paciente apresentou melhora na espasticidade e foi 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	6
Nagaratnam (2009) ⁸⁴	Relato de caso	N/A	A Lidocaína foi administrada via infusão subcutânea contínua e a dose foi titulada conforme a resposta clínica do paciente. A Lidocaína via subcutânea se demonstrou eficaz e segura no manejo da dor neuropática	6

Negro (2002) ⁸⁹	Ensaio clínico	50	<p>As misturas realizadas no estudo incluíram combinações de dois até cinco dos seguintes medicamentos: Morfina (60 mg/dia); Midazolam (15 mg/dia); Haloperidol (7,5 mg/dia); Butilbrometo de Escopolamina (60 mg/dia); Dexametasona (16 mg/dia); Metoclopramida (40 mg/dia) e Tramadol (400 mg/dia). As misturas foram diluídas em Soro Fisiológico 0,9%.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dexametasona + Haloperidol = Precipitação. Incompatíveis. 2. Dexametasona + Midazolam = Turbidez. Incompatíveis. 3. Dexametasona + Morfina = Compatíveis 4. Morfina + Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina = Compatíveis 5. Morfina + Midazolam = Compatíveis 6. Morfina + Haloperidol = Compatíveis 7. Morfina + Butilbrometo de Escopolamina = Compatíveis 8. Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina = Compatíveis 9. Haloperidol + Metoclopramida = Compatíveis 10. Butilbrometo de Escopolamina + Dexametasona = Compatíveis 11. Tramadol + Butilbrometo de Escopolamina = Compatíveis 12. Morfina + Midazolam + Haloperidol = Compatíveis 13. Morfina + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina = Compatíveis 14. Morfina + Butilbrometo de Escopolamina + Dexametasona = Compatíveis 15. Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina = Compatíveis 16. Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina + Metoclopramida = Compatíveis 17. Tramadol + Midazolam + Metoclopramida = Compatíveis 18. Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina + Metoclopramida = Compatíveis 19. Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina + Tramadol = Compatíveis 20. Midazolam + Haloperidol + Metoclopramida + Tramadol = Compatíveis 	3
Negro (2005) ⁹⁰	Estudo analítico e retrospectivo	8	<p>A mistura de Tramadol (100-300 mg/dia) e Haloperidol (1.6-5 mg/dia) demonstrou ser compatível e pode ser armazenada em temperatura ambiente e protegido da luz. A maior concentração utilizada de Haloperidol foi de 0.625 mg/mL, não causando precipitação da solução. A mistura foi administrada via infusão subcutânea contínua e demonstrou eficácia e segurança no controle dos sintomas de dor, agitação e <i>delirium</i> em pacientes terminais</p>	4
Negro (2006) ⁸⁸	Estudo analítico e retrospectivo	21	<p>A concentração de Morfina variou de 1.67-10.0 mg/mL, o Haloperidol de 0.417-0.625 mg/mL e o Butilbrometo de Escopolamina de 5,0-6,67 mg/mL. A mistura de Morfina + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina demonstrou ser compatível e estável quando armazenadas a 25°C e protegidas da luz. O desempenho clínico da mistura demonstrou controle total dos sintomas em 17 dos 21 pacientes, apresentando boa tolerância</p>	4

Negro (2007) ⁸⁷	Estudo analítico e retrospectivo	6	A mistura de Tramadol com Dexametasona se demonstrou eficaz em controlar a dor de quatro dos seis pacientes. O estudo analítico demonstra que a mistura de Tramadol (100-400 mg/dia) e Dexametasona (4-40 mg/dia) para infusão subcutânea contínua são estáveis por pelo menos 5 dias quando combinados com solução salina e armazenados a 15°C	4
Negro (2010) ⁸⁶	Estudo analítico e retrospectivo	28	A mistura de Tramadol (8.8-33.3mg/mL), Haloperidol (0.208-0.624mg/mL) e Butilbrometo de Escopolamina (3.33-6.67mg/mL) se demonstrou compatível em temperatura ambiente. Os pacientes demonstraram controle impecável da dor oncológica, porém, nove pacientes apresentaram reações leves no sítio de punção	4
Negro (2011) ⁸⁵	Estudo analítico	N/A	A combinação de Furosemida (120 mg/dia) e Dexametasona (40 mg/dia) é compatível e estável por um período de 5 dias independente se armazenado em geladeira ou temperatura ambiente	5
Nelson (1997) ⁹¹	Ensaio clínico cruzado	40	A Morfina via infusão intravenosa foi diluída em 50 mL a 100 mL de Soro Fisiológico 0,9% e a taxa de infusão foi titulada conforme resposta clínica dos pacientes. A mesma solução anterior foi utilizada para a infusão de Morfina via subcutânea, porém, a taxa de infusão variou de 5 a 7 mL/hora. A dose média eficaz nos pacientes recebendo Morfina via intravenosa foi de 5.05 mg/hora enquanto que a via subcutânea foi de 5.7 mg/hora. O número médio de doses de resgate necessárias para os pacientes utilizando Morfina via intravenosa foi de 0,83/24 horas enquanto que a via subcutânea foi de 0.80/24 horas. A administração de Morfina via infusão intravenosa contínua e via subcutânea contínua se demonstrou equianalgésica	3
Nielsen (1990) ⁹²	Ensaio clínico	9	A infusão subcutânea contínua de Morfina se demonstrou eficaz e segura no tratamento da dor relacionada ao câncer terminal	4
O'Connor (2017) ⁹³	Série de casos	7	O Valproato de Sódio foi administrado 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%. O Valproato de Sódio via infusão subcutânea se demonstrou uma alternativa eficaz e segura como agente anticonvulsivante	6
Oliver (2009) ⁹⁴	Pesquisa exploratória	N/A	Seis unidades de cuidados paliativos compartilharam informações dos pacientes com esclerose que vieram a falecer em suas instituições. Os principais medicamentos utilizados nas últimas 72 horas de vida via infusão subcutânea contínua foram: Morfina na dose média de 80 mg/dia; Midazolam na dose média de 31 mg/dia e anticolinérgicos como Butilbrometo de Escopolamina . Todos os pacientes demonstraram controle dos sintomas e tiveram uma morte pacífica e sem sofrimento	6

Ottesen (1992) ⁹⁵	Estudo analítico	N/A	As misturas de Morfina + Haloperidol + Metoclopramida e Morfina + Metoclopramida se demonstraram físico-quimicamente compatíveis e estáveis durante 7 dias quando armazenadas a 25°C. A mistura de Morfina + Haloperidol se demonstrou instável e incompatível	5
Paix (1995) ⁹⁶	Estudo retrospectivo	11	O Fentanil foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses de 100 µg/dia a 1000 µg/dia. O Sufentanil foi administrado via infusão subcutânea contínua nas doses de 150µg/dia a 2000cµg/ dia.A dose de conversão foi baseada na equivalência de 150-200µg de Fentanil para 10 mg de Morfina. Dois pacientes utilizaram Sufentanil quando a dose necessária de Fentanil ultrapassava o volume máximo da seringa infusora (1100µg/dia). O Fentanil e o Sufentanil administrados via subcutânea se demonstraram eficazes como terapia alternativa em pacientes com efeitos colaterais devido à administração de Morfina	4
Papa (2021) ⁹⁷	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	3
Pecking (2002) ⁹⁸	Ensaio clínico aberto e randomizado	18	Quando comparado ao Midazolam administrado via subcutânea e o via intravenosa, na dose de 0,1 mg/kg, não se encontrou diferença significativa na AUC, no tempo de meia vida e na biodisponibilidade. Sugere-se o uso preferencial da via subcutânea em pacientes onde a administração intravenosa não é apropriada	2
Peterson (1998) ¹⁰¹	Estudo analítico	N/A	As misturas de Fentanil + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina e Fentanil + Midazolam + Metoclopramida se demonstraram compatíveis físico-quimicamente em seringas de polipropileno. As misturas devem ser armazenadas a menos de 32°C por até 1 semana	5
Ramdany (2022) ¹⁰²	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	4
Rémi (2014) ¹⁰³	Estudo retrospectivo	20	O Levetiracetam foi administrado via infusão subcutânea contínua sendo a dose média 95.8 mg/hora, a taxa de infusão média de 2 mL/hora e a dose máxima variando de 0.96 g/dia a 4 g/dia. Efeitos adversos como dor durante a infusão e irritação não foram relatados. O Levetiracetam administrado via subcutânea se demonstrou eficaz no controle de convulsões em pacientes sob cuidados paliativos	5
Rémi (2014) ¹⁰⁴	Relato de caso	N/A	O Baclofeno foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 10 mg e se demonstrou e eficaz, seguro e bem tolerado no manejo dos sintomas de espasticidade e/ou convulsões	6

Reymond (2003) ¹⁰⁵	Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado	18	A adição de 1 mg de Dexametasona diluído em 1 mL de Soro Fisiológico 0,9% na bomba de seringa para aumentar a viabilidade do acesso subcutâneo em pacientes sob cuidados paliativos demonstrou um efeito local, porém, em uso crônico é possível que apresente um efeito sistêmico. A Dexametasona demonstrou prolongamento da viabilidade do acesso subcutâneo destes pacientes	1
Ripamonti (1996) ¹⁰⁶	Relato de caso	N/A	A infusão subcutânea contínua de Ceterolaco na dose de 120 mg/dia durante 75 dias demonstrou eficácia no controle da dor neuropática refratária a opióides. O paciente não apresentou nenhum evento adverso relacionado a função renal ou ulceração gástrica, sendo confirmado através de testes laboratoriais e gastroscopia	6
Ripamonti (2000) ¹⁰⁷	Ensaio clínico randomizado	17	A Octreotida foi administrada na dose de 300µg/dia e o Butilbrometo de Escopolamina na dose de 60mg/dia durante 3 dias, ambos em infusão subcutânea contínua. A Octreotida diminuiu significativamente as secreções gastrointestinais no dia 2 e no dia 3, permitindo a retirada dos tubos nasogástricos. Não houve diferença na intensidade da sede e sensação de boca seca em relação a hidratação ou o tratamento farmacológico	3
Roubaud-Baudron (2016) ¹⁰⁸	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, Ceftazidima 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	3
Sánchez (2018) ¹⁰⁹	Relato de caso	N/A	A Furosemida foi administrada via infusão subcutânea contínua na dose de 250 mg/24 horas e se demonstrou eficaz no controle dos sintomas relacionadas a insuficiência cardíaca	6

Saura (2019) ¹¹²	Séries de casos	6	O Levetiracetam 500 mg 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	6
Schein (1982) ¹¹³	Estudo retrospectivo	67	O Cloreto de Potássio foi administrado via infusão subcutânea na concentração máxima de 34 mmol/L diluído em Soro Glicosado 5% ou Soro Fisiológico 0,9% em pacientes com hipocalemia leve a moderada. Para cada 500 mL da solução, 750 UI de Hialuronidase foram adicionados. Um paciente recebeu 60 mmol/L por dia de Cloreto de Potássio diluído em 2 litros de Soro Glicosado 5% durante uma semana e os níveis de potássio voltaram ao normal em três dias. A reposição de potássio via hipodermoclise é contraindicada em casos de hipocalemia severa devido a taxa de absorção ser lenta. O Cloreto de Potássio administrado via infusão subcutânea demonstrou ser eficaz e seguro no controle da hipocalemia	4
Schneider (1997) ¹¹⁵	Estudo analítico	N/A	Foram utilizados vinte e uma seringas contendo Morfina, Metoclopramida, Clonazepam, Midazolam; Butilbrometo de Escopolamina; Haloperidol e Dexametasona sozinhas ou em mistura diluídos em 8 mL ou 18 mL de Soro Fisiológico 0,9% para verificar a osmolaridade da solução. Nenhuma das soluções preparadas para infusão subcutânea contínua demonstrou uma osmolaridade maior que a do Soro Fisiológico 0,9% e todas obtiveram pH entre 3 e 7,5	5
Schneider (2006) ¹¹⁴	Estudo analítico	N/A	A utilização de tubos de PVC para infusão subcutânea contínua de Clonazepam demonstrou uma perda significativa do medicamento (cerca de 50%), quando administrado em tubos sem PVC o medicamento demonstrou perda de apenas 10%. Recomenda-se que o Clonazepam seja administrado via infusão subcutânea contínua em tubos PVC <i>free</i>	5
Seah (2017) ¹¹⁶	Estudo retrospectivo	20	A Lidocaína foi administrada via infusão subcutânea contínua sendo a dose média 0.67 mg/kg/h e a duração do tratamento de 5.5 dias. A Lidocaína via subcutânea se demonstrou eficaz no controle da dor oncológica em 10 de 22 pacientes (45%)	4
Shima (2004) ¹¹⁷	Ensaio clínico	13	A Octreotida foi administrada na dose de 300µg/dia em infusão subcutânea contínua e demonstrou diminuição das secreções gastrointestinais e controle dos vômitos. A Octreotida se demonstrou eficaz e segura no manejo dos sintomas em pacientes com obstrução intestinal devido a câncer terminal	4
Slesak (2003) ¹¹⁹	Ensaio clínico prospectivo, randomizado e aberto	96	A hidratação foi realizada com uma solução de Soro Fisiológico + Glicose e dependendo dos resultados laboratoriais poderiam ser acrescentados eletrólitos a solução, a administração subcutânea e intravenosa foi realizada através de injeção <i>bolus</i> no intervalo de 2 a 6 horas. A reidratação via hipodermoclise se demonstrou eficaz, segura e superior a reidratação intravenosa em pacientes confusos e com difícil punção venosa	1

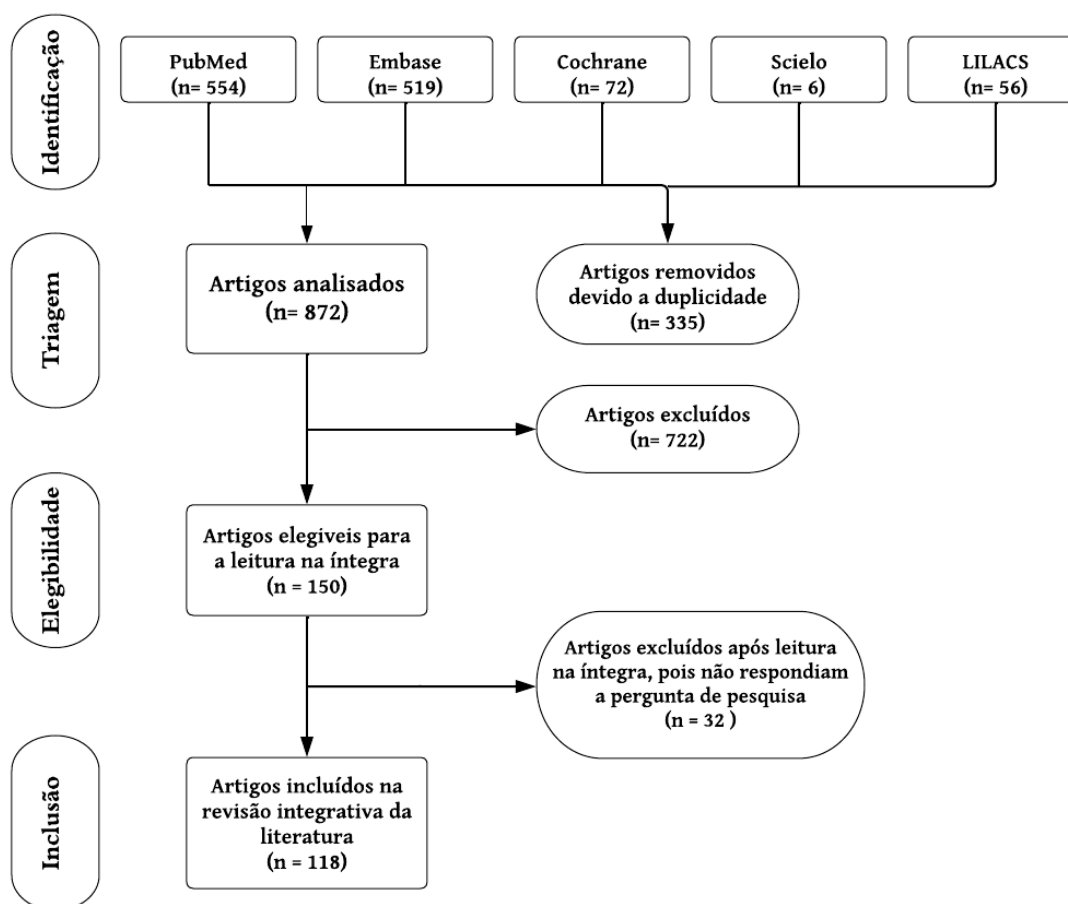
Stirling (1998) ¹²¹	Estudo retrospectivo	60	O Fenobarbital foi administrado via intramuscular como dose de ataque nas concentrações de 100 mg a 200 mg. Após a dose de ataque, o Fenobarbital foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 1200 mg/dia (variando de 600 mg a 1600 mg/dia). Devido ao não controle dos sintomas, 11 pacientes necessitam de aumento na dose, variando de 1600 mg a 2400 mg/dia. O Fenobarbital via infusão subcutânea contínua, após a dose de ataque, demonstrou ser eficaz e seguro no controle da agitação e convulsões em pacientes sob cuidados paliativos	4
Stuart-Harris (2001) ¹²²	Ensaio clínico comparativo	6	Foi administrado 5 mg de Morfina via intravenosa, infusão subcutânea contínua e injeção subcutânea <i>bolus</i> . A injeção subcutânea <i>bolus</i> e a via intravenosa demonstraram bioequivalência entre si e a biodisponibilidade de Morfina, M6G e M3G (metabólitos da morfina) se demonstrou menor na infusão subcutânea contínua. Apesar disso, o estudo demonstra que a via subcutânea é uma via eficaz para a administração parenteral de Morfina	3
Thomas (2021) ¹²⁴	Ensaio clínico	22	A Dexmedetomidina foi administrada 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 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	3
Twigger (2018) ¹²⁵	Pesquisa exploratória	N/A	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	6
Urch (2004) ¹²⁷	Estudo retrospectivo	48	A dose de Alfentanil foi calculada considerando a equivalência de 10:1, ou seja, 10 mg de Diamorfina intravenosa eram equivalentes a 1 mg de Alfentanil. Cerca de 93% dos casos tiveram mais de uma razão para a conversão ao uso de Alfentanil incluindo disfunção renal, toxicidade relacionada a Diamorfina e analgesia insuficiente. A infusão subcutânea de Alfentanil se demonstrou eficaz no controle da dor em pacientes sob cuidados paliativos e pode ser utilizada a longo prazo	4
Vandeveldt (2021) ¹²⁹	Relato de caso	N/A	O Pamidronato dissódico foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 90 mg diluída em 500 mL de Soro Fisiológico 0,9%. 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 em pacientes com hipercalemia, resultando na diminuição dos níveis de cálcio	6
Vella-Brincat (2012) ¹³⁰	Ensaio clínico, comparativo e prospectivo	22	A Ciclizina foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses de 100 e 150 mg. A farmacocinética da Ciclizina via subcutânea é semelhante a via oral	3

Walker (1992) ¹³⁴	Estudo analítico	N/A	A compatibilidade da Hidromorfona (2 mg/mL, 10 mg/mL e 40 mg/mL) com a Hialuronidase (150 U/mL) foi avaliada. Apesar da mistura ser fisicamente compatível apresenta incompatibilidade química ocasionando diminuição do efeito da Hialuronidase, não sendo recomendado o uso	5
Walker (1997) ¹³³	Ensaio clínico	37	O Clodronato foi administrado via infusão subcutânea na dose de 1500 mg diluída em 1000 mL de Soro Fisiológico 0,9%. Progressivamente, as infusões foram administradas no tempo de 24 horas, 12 horas e 6 horas. Os efeitos adversos mais comuns foram dor no local da infusão, edema e vermelhidão. A administração subcutânea de Clodronato se demonstrou eficaz e segura no tratamento de hipercalemia maligna	3
Walker (2005) ¹³²	Ensaio clínico	10	O Cefepime foi administrado via infusão subcutânea, com duração de 30 minutos, na dose de 1 grama diluída em 50 mL de Solução Glicosada 5%. O perfil farmacocinético da Cefepime via infusão subcutânea demonstrou ser semelhante ao administrado via intramuscular. O Cefepime via subcutânea se demonstrou eficaz, seguro e bem tolerado	3
Walker (2010) ¹³¹	Estudo descritivo quantitativo	18	A Dexametasona foi administrada via injeção subcutânea <i>in bolus</i> na dose de 8 mg, nenhuma instituição descreveu a injeção subcutânea lenta do medicamento, e algumas instituições fazem <i>flush</i> após a administração com 0,5 mL de Água para injeção ou Soro Fisiológico. A Dexametasona via infusão subcutânea contínua é administrada nas doses de 4 mg a 8 mg/24h, diluída em Água para injeção ou Soro Fisiológico. Algumas instituições também descrevem o uso da Dexametasona para a manutenção do acesso subcutâneo, sendo administrada em infusão subcutânea contínua na dose de 0,5 mg a 1 mg/dia. Quando são feitas misturas onde contenha a Dexametasona a orientação é adicionar o medicamento por último para evitar incompatibilidades	6
Watanabe (1998) ¹³⁵	Estudo retrospectivo	22	Para pacientes que trocaram de Morfina para Fentanil a dose inicial da infusão subcutânea contínua foi calculada considerando a equivalência de Morfina (mg/dia) 50-100:1 Fentanil (mg/dia). Em cinco pacientes o Fentanil transdérmico (2400 micrograma/dia) foi substituído pelo Fentanil via infusão subcutânea devido a dor não controlada, a dose inicial continuou a mesma e foi aumentando ao longo dos dias (2400-4800 micrograma/dia). A infusão subcutânea contínua de Fentanil se demonstrou eficaz e segura para o controle da dor refratária em pacientes oncológicos	4
Wells (2016) ¹³⁶	Relato de caso	N/A	O Levetiracetam foi administrado via infusão subcutânea contínua na dose de 2 gramas, diluído em 100 mL de Soro Fisiológico. O Levetiracetam se demonstrou eficaz no controle de convulsões e devido ao seu baixo potencial de sedação permitiu com que o paciente pudesse se comunicar com sua família	6
Wilson (1998) ¹³⁸	Estudo analítico	N/A	A mistura de Fentanil (13,2 microgramas a 38,9 microgramas/mL) e Midazolam (282 micrograma a 959 micrograma/mL) diluída em Soro Fisiológico 0,9%, se demonstrou compatível e pode ser armazenada por até 4 dias a 25°C	5

Woodman (2022) ¹³⁹	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	4
Zacharias (2011) ¹⁴⁶	Estudo retrospectivo	32	A Furosemida foi administrada via infusão subcutânea contínua nas doses de 40 mg a 250o mg/dia. Cerca de 93% dos pacientes não necessitam de internação hospitalar, 70% apresentaram perda de peso (cerca de 5,6 kg). A Furosemida via infusão subcutânea contínua é efetiva e segura em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva	4
Zachrisson (1998) ¹⁴⁷	Estudo descritivo quantitativo	110	Os medicamentos mais utilizados via infusão subcutânea pelas instituições foram: Morfina, Hidromorfona, Haloperidol, Midazolam e Metoclopramida. As combinações de medicamentos mais utilizados foram: Morfina e Haloperidol, Morfina e Diazepam, Morfina e Droperidol, Morfina e Metoclopramida, Morfina e Midazolam e Morfina e Clorpromazina. As combinações triplas mais utilizadas foram: Morfina, Metoclopramida e Haloperidol; Morfina, Metoclopramida e Midazolam	6
Zaloga (2017) ¹⁴⁸	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	1

A busca pelas publicações resultou em 872 artigos. Destes, 150 foram analisados integralmente, sendo 118 incluídos, conforme fluxograma demonstrado na Figura 5.

Figura 5 - Fluxograma utilizado na pesquisa e seleção dos artigos



Fonte: Autora, 2023.

Os artigos presentes na revisão integrativa apresentaram uma grande variação em relação aos níveis de evidência científica, sendo os estudos retrospectivos, de coorte e caso controle (nível 4), nível de evidência considerado baixo, os mais predominantes (32,2%) conforme descrito na Figura 6. O nível de evidência representa a qualidade da evidência científica disponível e define a confiança na informação utilizada, o que possibilita a definição de uma determinada recomendação. Existem diferentes sistemas de classificação, sendo utilizado neste

trabalho o de Fineout-Overholt que divide as evidências em 7 níveis diferentes com base na metodologia científica empregada nos estudos. O ano de publicação dos artigos variou de 1982 a 2023.

Figura 6 – Nível de evidência científica dos artigos incluídos na revisão integrativa



Fonte: Autora, 2023.

Os analgésicos e sedativos foram as principais classes terapêuticas encontradas nos estudos, e os principais medicamentos citados na revisão foram a morfina, o levetiracetam, o midazolam, o butilbrometo de escopolamina e o haloperidol. A taxa de conversão utilizada em casos onde a morfina VO é impraticável, sendo necessário alteração para via SC, está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 - Conversão da dose de morfina oral para subcutânea

Conversão da dose de Morfina Oral para Infusão Intermitente e Infusão contínua		
Oral (4/4h)	Intermitente (4/4h)	Infusão (50mL/hr)
70 mg	35 mg	175 mg/L
60 mg	30 mg	150 mg/L
50 mg	25 mg	125 mg/L
40 mg	20 mg	100 mg/L
30 mg	15 mg	75 mg/L
20 mg	10 mg	50 mg/L
15 mg	7,5 mg	37,5 mg/L
10 mg	5 mg	25 mg/L
5 mg	2,5 mg	12,5 mg/L

Fonte: Adaptado de Hays (1985)⁴⁶.

Muitos artigos apresentaram como objetivo a avaliação da compatibilidade físico-química das misturas de medicamentos, contendo dois ou mais fármacos, utilizados em pacientes sob CP. Visando deixar os resultados obtidos de uma maneira mais didática, os dados de compatibilidade estão descritos no Quadro 5.

Quadro 5 - Compatibilidade das combinações de medicamentos utilizadas em CP

Combinação de medicamentos	Compatibilidade
Butilbrometo de Escopolamina + Dexametasona	C ¹⁴⁷
Butilbrometo de Escopolamina + Haloperidol (0,635 mg/mL)	C ⁵
Dexametasona + Haloperidol	I ⁸⁹
Dexametasona + Midazolam	I ⁴⁴
Dexametasona + Morfina	C ⁸⁹
Dexametasona + Tramadol	C ⁸⁷
Dimenidrinato + Clorpromazina	I ⁴⁶
Esomeprazol + Ácido tranexâmico	C ¹³⁹
Esomeprazol + Dexametasona	C ¹³⁹
Esomeprazol + Parecoxibe	C ¹³⁹
Esomeprazol + Valproato de sódio	C ¹³⁹

Combinação de medicamentos	Compatibilidade
Fenobarbital + Morfina	I ⁴⁶
Fentanil + Midazolam	C ¹³⁸
Fentanil + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina	C ¹⁰¹
Fentanil + Midazolam + Metoclopramida	C ¹⁰¹
Furosemida + Dexametasona	C ⁸⁵
Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina + Metoclopramida	C ⁸⁹
Haloperidol + Metoclopramida	C ¹⁴⁷
Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina	C ⁴⁶
Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Cloreto de Potássio (30 mEq/L)	C ⁴⁶
Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Cloreto de Potássio (30 mEq/L) + Dexametasona	C ⁴⁶
Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Metoclopramida e Hialuronidase + Morfina + Clorpromazina + Promazina	C ⁴⁶
Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina + Haloperidol	C ⁸⁹ , C ⁴⁰
Hidromorfona + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina + Metoclopramida	C ⁸⁹ , C ⁴⁰
Hidromorfona + Midazolam + Metoclopramida	C ⁸⁹ , C ⁴⁰
Levetiracetam + Dexametasona	C ¹²⁵
Levetiracetam + Metoclopramida	C ¹²⁵
Levetiracetam + Midazolam	C ¹²⁵
Levetiracetam + Morfina	C ¹²⁵
Levetiracetam + Morfina + Oxidona	C ¹²⁵
Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina	C ¹⁴⁷
Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina	C ⁸⁹
Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina + Metoclopramida	C ⁸⁹
Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina + Tramadol	C ⁸⁹
Midazolam + Haloperidol + Metoclopramida + Tramadol	C ⁸⁹
Morfina + Butilbrometo de Escopolamina	C ¹⁴⁷
Morfina + Butilbrometo de Escopolamina + Dexametasona	C ⁸⁹
Morfina + Clorpromazina	C ⁹⁵
Morfina + Diazepam	C ¹⁴⁷
Morfina + Droperidol	C ¹⁴⁷
Morfina + Haloperidol	C ⁴⁶ , C ¹⁴⁷ , ¹²
Morfina + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina	C ⁸⁹
Morfina + Metoclopramida	C ⁹⁵

Combinação de medicamentos	Compatibilidade
Morfina + Metoclopramida + Haloperidol	C ⁹⁵
Morfina + Metoclopramida + Midazolam	C ⁹⁵
Morfina + Midazolam	C ¹⁴⁷
Morfina + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina	C ⁹⁰
Morfina + Midazolam + Haloperidol	C ⁹⁰ , C ⁴¹
Morfina + Midazolam + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina	C ⁹⁰
Morfina + Teofilina	I ⁴⁷
Octreotida + Clorpromazina	C ⁷⁷
Octreotida + Buprenorfina	C ⁷⁷
Octreotida + Haloperidol	C ⁷⁷
Octreotida + Metoclopramida	C ⁷⁷
Octreotida + Morfina	C ⁷⁷
Octreotida + Ondansetrona	C ⁷⁷
Octreotida + Proclorperazina	C ⁷⁷
Ondansetrona + Midazolam	C ¹¹
Oxicodona + Butilbrometo de Escopolamina	C ⁹⁰ , C ⁴¹
Oxicodona + Midazolam	C ⁹⁰ , C ⁴¹
Oxicodona + Midazolam + Haloperidol	C ⁹⁰ , C ⁴¹
Oxicodona + Midazolam + Butilbrometo de Escopolamina + Haloperidol	C ⁹⁰ , C ⁴¹
Oxicodona + Midazolam + Haloperidol	C ⁹⁰ , C ⁴¹
Tramadol + Butilbrometo de Escopolamina	C ⁶
Tramadol + Haloperidol + Butilbrometo de Escopolamina	C ⁸⁷
Tramadol + Haloperidol	C ⁹¹
Tramadol + Midazolam + Metoclopramida	C ⁹⁰

Legenda: C = Compatível; I = Incompatível

5 DISCUSSÃO

Os medicamentos mais citados nas pesquisas foram a morfina, o levetiracetam, o midazolam, o butilbrometo de escopolamina e o haloperidol, comumente utilizados no controle da dor, agitação psicomotora, *delirium*, convulsões, náuseas e vômitos, sintomas de alta prevalência em pacientes sob CP. O levetiracetam, anticonvulsivante bastante utilizado no tratamento da epilepsia, foi citado principalmente em estudos recentes e se provou um medicamento promissor em pacientes sob CP, sendo recomendado, em sua maioria, a administração via HDC por ISC devido ao seu tempo de meia vida e praticidade de administração (FURTADO et al., 2018; KONDASINGHE et al., 2022; MURRAY-BROWN; STEWART, 2016; RÉMI et al., 2014; SAURA et al., 2020; TWIGGER et al., 2018; WELLS et al., 2016). Porém, o estudo de Papa (2021) optou por administrar o levetiracetam via SC de maneira intermitente, com intervalo de 12/12 horas, e demonstrou que foi possível alcançar concentrações plasmáticas em níveis terapêuticos confirmando a efetividade do tratamento. 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 (SAURA et al., 2020).

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. Seu uso tem se tornado relevante em pacientes sob CP, em casos específicos, para o controle da dor moderada a intensa. A metabolização do alfentanil ocorre no fígado, majoritariamente pela enzima CYP3A4, e cerca de 80% dos metabólitos são eliminados na urina. A presença de disfunção renal, toxicidade relacionada a opióides e analgesia insuficiente são os principais motivos para a recomendação do uso de alfentanil via HDC em pacientes sob CP através da administração por ISC, podendo ser considerado como um tratamento de primeira a segunda linha. Estudos demonstram que o alfentanil foi eficaz e seguro no controle da dor em pacientes sob CP, podendo ser utilizado a longo prazo e não apresentando casos de tolerância (GONÇALVES et al., 2020; URCH; CARR; MINTON, 2004).

A morfina é definida pela OMS como medicamento essencial no tratamento da dor, principalmente em pacientes sob CP, sendo considerada como padrão ouro

de tratamento (WHO, 2023). Diversos foram os estudos que citaram a utilização da morfina via SC em pacientes sob CP com diferentes tipos de dor, desde os mais antigos aos mais recentes, analisando a sua compatibilidade com outros medicamentos e confirmando a eficácia, segurança e praticidade da sua administração por essa via (BRUERA et al., 2000; CAMPBELL, 1983; DREXEL et al., 1989; FÜRST et al., 2020; FURTADO et al., 2018; HANKS et al., 2001; HAYS, 1985; LÓPEZ; PORTACELI; SÁEZ, 2001; MOULIN et al., 1992; NEGRO et al., 2002; NEGRO et al., 2006; NELSON et al., 1997; NIELSEN et al., 1990; OLIVER et al., 2010; OTTESEN; MONRAD, 1992; ZACHRISSON; FÜRST, 1998). Stuart-Harris (2000) observou que a biodisponibilidade da morfina e de seus metabólitos (morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo) se encontra reduzida quando administrada via HDC por ISC em comparação a outros métodos de administração como injeção SC ou endovenosa. Por outro lado, um estudo demonstrou que a variação na concentração plasmática diária de morfina é menor em pacientes recebendo ISC quando comparada com a VO (KLEPSTAD et al., 2004).

A morfina deve ser administrada por VO, via de excelência em pacientes sob CP, e quando impraticável deve ser administrada via HDC de maneira intermitente ou contínua, sendo necessário realizar a conversão das doses conforme descrito na Tabela 1. As doses de ISC descritas na tabela podem ser utilizadas no início da infusão seguindo a taxa de 50 mL/hora, após isso, a equipe de enfermagem pode ser instruída a variar a taxa de infusão para 30 a 80 mL/hora com base na resposta clínica do paciente. Ainda, quando for necessário realizar a dose de resgate, recomenda-se aumentar a concentração de morfina na solução e diminuir a taxa de infusão (mL/hora) (HAYS, 1985).

A oxycodona e a hidromorfona são consideradas pela OMS como possíveis alternativas terapêuticas da morfina, em casos específicos onde, quando é contraindicada devido a tolerância, toxicidade ou efeitos adversos (WHO, 2023). A conversão de morfina para oxycodona deve seguir a taxa recomendada de 1:1, podendo variar até 1:1,2 dependendo da referência bibliográfica utilizada. A utilização da oxycodona via HDC por ISC como alternativa terapêutica ao uso de morfina é eficaz e segura em pacientes sob CP, apresentando menos efeitos adversos e menor potencial sedativo, possibilitando que o paciente se comunique

com seus familiares durante seus últimos dias de vida (EBISUI; OKAMURA; ITANO, 2016; FUTAMI et al., 2018; ISMP, 2014; KAWABATA; KANEISHI, 2012). A hidromorfona apresenta alta solubilidade e potência, até seis vezes maior que a morfina, podendo ser administrada em altas concentrações sem consequências ao sítio de punção da HDC, se tornando uma ótima opção terapêutica devido a possibilidade de administração ambulatorial (BRUERA et al., 1993; MOULIN et al., 1992). Outras alternativas terapêuticas à morfina são o fentanil e o sufentanil via HDC por ISC, com o objetivo de substituição, e a cetamina por ISC que pode ser utilizada como co-analgésico, com o objetivo de diminuir as doses de morfina (LO et al., 2012; PAIX et al., 1995; WATANABE et al., 1998).

O parecoxibe é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) com inibição seletiva da ciclooxigenase-2 (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 e principalmente de dores ósseas. 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; WILKINSON; MCCORRY, 2017; WOODMAN; CURTIN; HOWARD, 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; CURTIN; HOWARD, 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 (ATB) via HDC se demonstrou eficaz no controle de infecções, apresentando baixa incidência de efeitos adversos, sendo estes considerados de grau leve e de fácil manejo. Os principais ATB utilizados foram a

ceftriaxona, o ertapenem e a teicoplanina. Além desses, o uso de piperacilina + tazobactam, imipenem, cefepime, amicacina, gentamicina, ceftazidima, metronidazol, ampicilina e tobramicina também foi citado (CHAMPOUX et al., 1996; ROUBAUD-BAUDRON et al., 2016).

Pacientes sob CP podem apresentar distúrbios hidroeletrólíticos como a hipomagnesemia, hipocalemia, hipercalcemia, hipernatremia, etc. O ácido zoledrônico, o clodronato dissódico e o pamidronato dissódico são inibidores da reabsorção óssea, podendo ser utilizados via HDC em pacientes com hipercalcemia e dores ósseas, devendo ser administrados preferencialmente na região abdominal devido a tolerância e capacidade de volume infundido (RAMDANY; CURTIN; HOWARD, 2022; VANDEVELDE; HO, 2021; WALKER et al., 1997). O tempo de infusão do ácido zoledrônico deve ser de 6 a 12 horas e em pacientes com disfunção renal deve ser realizado o ajuste de dose (RAMDANY; CURTIN; HOWARD, 2022). Tanto o clodronato dissódico quanto o pamidronato dissódico podem ser administrados via HDC por ISC (VANDEVELDE; HO, 2021; WALKER et al., 1997). O cloreto de potássio pode ser administrado via HDC, tanto em ISC quanto intermitente, nas doses de 20 a 40 mEq, diluído em soro fisiológico, e a taxa de infusão deve ser titulada conforme a condição clínica do paciente. Os principais efeitos adversos relatados foram dor no local da infusão, descamação dos tecidos, formação de terceiro compartimento e infecção (BRUERA et al., 1990; HAYS, 1985; SCHEIN; ARIELI, 1982). 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 estudada e utilizada devido às possíveis incompatibilidades físico-químicas entre os medicamentos, conforme descrito no Quadro 4. Entretanto, quanto mais medicamentos presentes na solução e quanto maior a concentração dos mesmos, maior o risco de incompatibilidade, capaz de resultar tanto em falha terapêutica quanto em reações adversas. Porém, a utilização de misturas de medicamentos, quanto compatíveis, otimiza a farmacoterapia do paciente e diminui a necessidade

de novos sítios de punção (BARCIA et al., 2006; BOSCH; FUENSANTA; CATALINA, 2018; FÜRST et al., 2020).

Alguns medicamentos apresentam características irritantes e vesicantes, tendo potencial de causar lesões nos tecidos em casos de extravasamento ou infiltração, ocasionando dor durante a infusão e/ou irritação no sítio de punção. Mitchell (2012) recomenda que o sítio de punção da HDC seja trocado a cada três dias se a ciclizina ou a levomepromazina estiverem presentes nas soluções utilizadas, devido ao alto grau de irritabilidade, e caso não estejam presentes a troca deve acontecer a cada seis dias. A dexametasona pode ser utilizada para auxiliar na manutenção do sítio de punção da HDC, recomenda-se utilizá-la na dose de 0,5 mg a 1 mg/dia, sendo administrada via HDC por ISC ou *in bolus*, resultando em um efeito local capaz de prolongar o tempo de uso do acesso subcutâneo (REYMOND et al., 2003; WALKER; LANE; MCKENZIE, 2010).

A hialuronidase é uma enzima utilizada em conjunto com as soluções administradas via SC com o objetivo de aumentar a absorção dos medicamentos e/ou fluidos e diminuir o desconforto da injeção, porém, percebe-se que ao longo dos anos a utilização dessa técnica foi praticamente descontinuada. O estudo de Constans (1991) demonstrou que o uso da hialuronidase em conjunto com fluidos para reidratação não apresentou benefício clínico para os pacientes. No entanto, Bruera (1999) apresentou que o uso da hialuronidase pode ser útil em casos específicos, como por exemplo pacientes com edema e/ou dor que não toleram bem a infusão. Além disso, a hialuronidase pode ser incompatível com alguns medicamentos, como por exemplo a hidromorfona, apresentando diminuição da eficácia da enzima (WALKER; LAU, 1992).

A fragilidade extrema e dificuldade de deglutição são sintomas comumente apresentados por pacientes sob CP, sendo necessário 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 (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 N9G15E®). 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 puncionados 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, sendo necessária a utilização de medicamentos, tornando o farmacêutico uma peça chave dentro da equipe multiprofissional. A atenção farmacêutica em relação a estes pacientes não se dá somente através da assistência medicamentosa, mas também como métodos não farmacológicos em conjunto com a equipe clínica (SILVA et al., 2020). 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 e revisar e realizar a reconciliação medicamentosa são algumas das atividades do farmacêutico clínico dentro da equipe multiprofissional dos CP (HERNDON et al., 2016). Desta forma, as recomendações farmacológicas presentes neste trabalho servem como uma grande contribuição para a atuação clínica desse profissional, auxiliando na retirada de dúvidas, fomentando a necessidade da qualificação técnica, promoção da educação continuada e também de novos estudos clínicos.

A partir dos resultados encontrados observou-se que a administração de medicamentos e/ou fluidos pela HDC em pacientes sob CP é um método eficaz, seguro, de baixo custo e capaz de diminuir a necessidade de internação hospitalar. Os analgésicos e sedativos são as principais classes terapêuticas relacionadas à administração de medicamentos via HDC, no entanto, os achados desta revisão trouxeram inúmeras outras classes de medicamentos com extrema relevância terapêutica e clínica no controle dos sintomas dos pacientes sob CP.

6 CONCLUSÃO

O controle impecável dos sintomas de pacientes sob CP pode ser alcançado utilizando a HDC, um método utilizado quando a VO é impraticável. A sumarização das recomendações farmacológicas como dose, posologia, tempo de infusão, compatibilidade físico-química de soluções, taxa de conversão e os principais efeitos adversos referentes a administração de medicamentos e/ou fluidos via HDC pode auxiliar no direcionamento do farmacêutico clínico na retirada de

dúvidas e tomada de decisões baseadas em evidência, promovendo a otimização da farmacoterapia dos pacientes sob CP.

7 PRODUTOS TÉCNICOS / TECNOLÓGICOS

A partir da revisão integrativa foi possível elaborar os seguintes produtos técnicos/tecnológicos:

- 1) Manual institucional intitulado “Manual para administração de medicamentos via hipodermóclise” com o objetivo de orientar, qualificar e padronizar as práticas clínicas relacionadas a essa técnica dentro do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina. Sendo identificado pelo *International Standard Book Number* (ISBN): 978-85-8328-250-1.
- 2) Artigo científico intitulado “Hipodermóclise em pacientes sob cuidados paliativos: novas recomendações farmacêuticas para a prática clínica” com o objetivo de orientar, qualificar e atualizar os conhecimentos e recomendações relacionados a essa técnica e possíveis novos medicamentos a serem utilizados. Submetido a Revista Brasileira Multidisciplinar (REBRAM), Capes B1.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP). **Atlas dos Cuidados Paliativos no Brasil 2019**. 1º ed. São Paulo: 2020. 55 pg.
2. 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.
3. AU, Y. K.; BAKER, L.; HINDMARSH, J. The Impact of an Electronic Prescribing Template with Decision Support upon the Prescribing of Subcutaneous Infusions at the End of Life in a Community Setting: A Future Vision for Community Palliative Care. **Pharmacy**, v. 10, n. 5, p. 112, 9 set. 2022.
4. AZHAR, M. Retrospective analysis of phenobarbitone prescribing in palliative patients in the acute hospital setting. **Palliative Medicine**, v. 35, n.1, p. 77. 2021.
5. BARCIA, E. et al. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. **Supportive Care in Cancer**, v. 11, n. 2, p. 107–113, 1 fev. 2003.
6. BARCIA, E. et al. Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 1, p. 57–62, 18 jul. 2006.
7. BEFON, S. et al. Continuous subcutaneous octreotide in gastrointestinal cancer patients: pain control and beta-endorphin levels. **Anticancer Research**, v. 20, n. 5, p. 4039-4046. 2000.
8. BENNETT, M. et al. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. **Palliative Medicine**, v. 16, n. 5, p. 369–374, 1 jul. 2002.
9. BIRCH, F. et al. “Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: service improvement project”. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 13, n. 1, p. 112-116. 2023.

10. BLEASEL, M. D.; PETERSON, G. M.; DUNNE, P. F. Plasma concentrations of midazolam during continuous subcutaneous administration in palliative care. **Palliative Medicine**, v. 8, n. 3, p. 231–236, jul. 1994.
11. BOSCH M. E.; SÁNCHEZ ROJAS, F.; CATALINA, B. O. 5PSQ-113 Compatibility and stability of ondansetron and midazolam mixtures used in palliative care. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 25, n. 2, p. 134-138. 2020.
12. 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.
13. BOTTOMLEY, D. M.; HANKS, G. W. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 5, n. 4, p. 259–261, ago. 1990.
14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Caderno 4 - Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/caderno-4-medidas-de-prevencao-de-infeccao-relacionada-a-assistencia-a-saude.pdf/view>>. Acesso em: 01 set. 2023.
15. BROWN, A. et al. Furosemide in end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 12, n. 6, p. 763-766. 2022.
16. BRUERA E. et al. A randomized controlled trial of local injections of hyaluronidase versus placebo in cancer patients receiving subcutaneous hydration. **Annals of Oncology**, v. 10, n. 10, p. 1255–1258, 1 out. 1999.
17. BRUERA E. et al. Local tolerance to subcutaneous infusions of high concentrations of hydromorphone: A prospective study. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 8, n. 4, p. 201–204, 1 maio 1993.
18. BRUERA, E. et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: A retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen.

- Journal of Pain and Symptom Management**, v. 11, n. 3, p. 147–153, mar. 1996.
19. BRUERA, E. et al. Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 5, n. 4, p. 218–220, ago. 1990.
 20. 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.
 21. CAMPBELL, C. F. Continuous Subcutaneous Infusion of Morphine for the Pain of Terminal Malignancy. **Annals of Internal Medicine**, v. 98, n. 1, p. 51, 1 jan. 1983.
 22. CENTENO, C.; VARA, F. Intermittent subcutaneous methadone administration in the management of cancer pain. **Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 19, n. 2, p. 7-12. 2005.
 23. CERCHIETTI, L. et al. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 6, n. 8, p. 370–374, 1 set. 2000.
 24. CHAMPOUX N. et al. Single-dose pharmacokinetics of ampicillin and tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 3, p. 325-331, 1996.
 25. CONSTANS, T.; DUTERTRE, J. P.; FROGÉ, E. Hypodermoclysis in dehydrated elderly patients: local effects with and without hyaluronidase. **Journal of Palliative Care**, v. 7, n. 2, p. 10–12, 1991.
 26. 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.
 27. CRELIER, C. **Tábuas Completas de Mortalidade: Expectativa de vida dos brasileiros aumenta 3 meses e chega a 76,6 anos em 2019.** 2020.
- Disponível em:

<<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29505-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-3-meses-e-chega-a-76-6-anos-em-2019>> Acesso em: 01 set. 2023.

28. DANIELSEN, M. B. et al. Absorption rate of subcutaneously infused fluid in ill multimorbid older patients. **PLOS ONE**, v. 15, n. 10, p. 1-12. 2022.
29. DAVIS, C. et al. 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.
30. DE CONNO, F. et al. Continuous subcutaneous infusion of hyoscine butylbromide reduces secretions in patients with gastrointestinal obstruction. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 6, n. 8, p. 484–486, nov. 1991.
31. DE CONNO, F. et al. Tolerability of ketorolac administered via continuous subcutaneous infusion for cancer pain: A preliminary report. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 9, n. 2, p. 119–121, fev. 1994.
32. DESMIDT, T.; CONSTANS, T. Subcutaneous infusion of esomeprazole in elderly patients in palliative care: a report of two cases. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 57, n. 9, p. 1724-1725. 2009
33. DÍAZ, S. DEL P. et al. 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.
34. DREXEL, H. et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. **Pain**, v. 36, n. 2, p. 169–176, fev. 1989.
35. 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.
36. FENNING, S. J. et al. Subcutaneous magnesium in the advanced cancer setting. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 8, n. 2, p. 191–193, 23 jun. 2017.
37. FINEOUT-OVERHOLT, E., STILLWELL, S. B. **Asking compelling, clinical questions**. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in

- nursing & healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincot Williams & Wilkins; 2011. p. 25-39.
38. FLOWERS, C.; MCLEOD, F. Diluent choice for subcutaneous infusion: a survey of the literature and Australian practice. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 11, n. 2, p. 54–60, fev. 2005.
39. FREIHERR, W. V. H. et al. Use of dexmedetomidine continuous subcutaneous infusion (CSCI) in a palliative care service in Ireland. **Palliative Medicine**, v. 30, n. 6, p. 85. 2016.
40. FÜRST, P. et al. 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.
41. FURTADO, I. et al. Continuous subcutaneous levetiracetam in end-of-life care. **BMJ Case Reports**, p. bcr-2017-222340, 18 jan. 2018.
42. FUTAMI S. et al. 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.
43. GONÇALVES, J. A. F. et al. Use of Alfentanil in Palliative Care. **Pharmacy**, v. 8, n. 4, p. 240, 16 dez. 2020.
44. GOOD, P. D.; SCHNEIDER, J. J.; RAVENSCROFT, P. J. The Compatibility and Stability of Midazolam and Dexamethasone in Infusion Solutions. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 27, n. 5, p. 471–475, maio 2004.
45. HANKS, G. W. et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. **British Journal of Cancer**, v. 84, n. 5, p. 587–593, 1 mar. 2001.
46. HAYS, H. Hypodermoclysis for symptom control in terminal care. **Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien**, v. 31, p. 1253–1256, 1 jun. 1985.
47. HERNDON, C. M. et al. 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.
48. HETHERINGTON, L. et al. COVID-19 and Hospital Palliative Care – A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the

- impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. **Palliative Medicine**, p. 026921632094978, 14 ago. 2020.
49. HILLIARD, N.; BROWN, S.; MITCHINSON, S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. **Palliative Medicine**, v. 29, n. 3, p. 278–281, 2 dez. 2014.
50. HINDMARSH, J. et al. 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.
51. HINDMARSH, J. et al. Administering Neostigmine as a Subcutaneous Infusion: A Case Report of a Patient Dying With Myasthenia Gravis. **Journal of Palliative Care**, v. 35, n. 2, p. 78–81, 14 ago. 2019.
52. HINDMARSH, J. et al. 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.
53. HISANAGA, T. et al. Multicenter Prospective Study on Efficacy and Safety of Octreotide for Inoperable Malignant Bowel Obstruction. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 8, p. 739–745, 21 abr. 2010.
54. HOGG, R. et al. 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.
55. Hospital São Camilo. **Locais de punção - Guia farmacêutico**. 2020. Disponível em: <<https://guiafarmacautico.hospitalsaocamilosp.org.br/preparoadministracaodemedicamentos/via-hipodermoclise/locais-de-puncao/>>. Acesso em: 01 set. 2023.
56. 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.
57. 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.

58. Instituto Nacional de Câncer. **TERAPIA SUBCUTÂNEA NO CÂNCER AVANÇADO**. Série Cuidados Paliativos. 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Terapia_subcutanea.pdf>. Acesso em: 23/11/2023.
59. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). **Morfina: Erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização**. Boletim ISMP, 2014. Disponível em: <<https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V3N2.pdf>> Acesso em: 26/09/2023.
60. JACKSON, K. et al. The effectiveness and adverse effects profile of "burst" ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study. **Journal of Palliative Care**, v. 26, n. 3, p. 176-183. 2010.
61. JANSSEN, D. J. A. et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 3, 1 set. 2020.
62. KAWABATA, M.; KANEISHI, K. Continuous Subcutaneous Infusion of Compound Oxycodone for the Relief of Dyspnea in Patients With Terminally Ill Cancer. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 30, n. 3, p. 305–311, 5 jun. 2012.
63. KHOURY, J. E. et al. Evaluation of efficacy and safety of subcutaneous acetaminophen in geriatrics and palliative care (APAPSUBQ). **BMC Palliative Care**, v. 21, n. 1, 26 mar. 2022.
64. 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.
65. KLEPSTAD, P. et al. Day-to-day variations during clinical drug monitoring of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide serum concentrations in cancer patients. A prospective observational study. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 4, n. 1, 4 out. 2004.
66. KOKUBUN, H. et al. Pharmacokinetics of Oxycodone After Intravenous and Subcutaneous Administration in Japanese Patients with Cancer Pain. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 28, n. 4, p. 338–350, 31 out. 2014.

67. KONDASINGHE, J. S. et al. Subcutaneous Levetiracetam and Sodium Valproate Use in Palliative Care Patients. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, p. 1–5, 5 ago. 2022.
68. LAURSEN, J. O. Continuous subcutaneous morphine to patients with terminal cancer. Analgesia at home. **Ugeskr Laeger**, v. 156, n. 14, p. 2095-2096. 1994.
69. LO, S. H. et al. Improve cancer pain control by continuous subcutaneous ketamine infusion: A retrospective case review of ketamine treatment protocol in an oncology center. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 5, n. 1, p. 7-14. 2012.
70. LÓPEZ, L. P.; PORTACELI A.; SÁEZ, A. R. Utilización de la vía subcutánea para el control de síntomas en un centro de salud. **Atención Primaria**, v. 28, n. 3, p. 185–187, 2001.
71. LULLMANN, H et al. **Color Atlas of Pharmacology**. 2º Ed. Thieme, 2000.
72. 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.
73. MANGILI, G. et al. Octreotide in the Management of Bowel Obstruction in Terminal Ovarian Cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 61, n. 3, p. 345–348, jun. 1996.
74. 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**, n. 45, p. 667-674. 2021.
75. MERCADANTE, S. et al. Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 56, n. 6, p. 902–907, dez. 2018.
76. MERCADANTE, S. Tolerability of continuous subcutaneous octreotide used in combination with other drugs. **Journal of Palliative Care**, v. 11, n. 4, p. 14–16, 1995.
77. MICHELON, H. et al. Subcutaneous pantoprazole in an elderly, palliative care patient. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 12, p. 187-188, 28 ago. 2019.

78. MILLER, R. S. et al. Plasma concentrations of fentanyl with subcutaneous infusion in palliative care patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 6, p. 553-556. 1995.
79. MITCHELL, K. et al. Incidence and causes for syringe driver site reactions in palliative care: A prospective hospice-based study. **Palliative Medicine**, v. 26, n. 8, p. 979–985, 14 nov. 2011.
80. MOULIN, D. E. et al. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: treatment outcome and guidelines for use. **CMAJ : Canadian Medical Association journal**, v. 146, n. 6, p. 891–7, 1992.
81. MOY G.; BOLAND E.; MURTHAG F. Understanding the Palliative Care Support Needs of Hospitalised Patients With COVID-19; Are Subcutaneous Infusions Associated With Improved Symptoms?. **Palliative Medicine**, n. 36, v. 1, p. 108. 2022.
82. 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.
83. MYLES, H.; CRANFIELD, F. P-119 Use of BACLOFEN in a continuous subcutaneous infusion. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 7, p. 44. 2017.
84. NAGARATNAM, M. et al. Intravenous infusion and continuous subcutaneous infusion (CSCI) of lidocaine in osteoporotic neuropathic pain. **Pain Practice**, v. 9, n. 1, p. 40. 2009.
85. NEGRO, S. et al. Compatibility and Stability of Furosemide and Dexamethasone Combined in Infusion Solutions. **Arzneimittelforschung**, v. 56, n. 10, p. 714–720, 21 dez. 2011.
86. NEGRO, S. et al. Compatibility and Stability of Ternary Admixtures of Tramadol, Haloperidol, and HyoscineN-Butyl Bromide: Retrospective Clinical Evaluation. **Journal of Palliative Medicine**, v. 13, n. 3, p. 273–277, mar. 2010.
87. NEGRO, S. et al. Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 32, n. 5, p. 441-444. 2007.

88. NEGRO, S. et al. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, n. 2, p. 278–284, jan. 2006.
89. NEGRO, S. et al. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. **Supportive Care in Cancer**, v. 10, n. 1, p. 65–70, jan. 2002.
90. NEGRO, S. et al. Stability of Tramadol and Haloperidol for Continuous Subcutaneous Infusion at Home. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 30, n. 2, p. 192–199, ago. 2005.
91. NELSON, K. A. et al. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 13, n. 5, p. 262–267, maio 1997.
92. NIELSEN, F. B. et al. [Continuous subcutaneous morphine--treatment of pain in patients with terminal cancer]. **Ugeskrift for Laeger**, v. 152, n. 24, p. 1722–1723, 11 jun. 1990.
93. 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.
94. OLIVER, D. J. et al. Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, v. 11, n. 6, p. 562–564, 22 jun. 2010.
95. OTTESEN, S.; MONRAD, L. [Morphine-antiemetics mixtures for continuous subcutaneous infusion in terminal cancer]. **Tidsskrift for Den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke**, v. 112, n. 14, p. 1817–1820, 30 maio 1992.
96. PAIX, A. et al. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. **Pain**, v. 63, n. 2, p. 263–269, nov. 1995.
97. PAPA, P. et al. Pharmacokinetics of Subcutaneous Levetiracetam in Palliative Care Patients. **Journal of Palliative Medicine**, v. 24, n. 2, p. 248–251, 1 fev. 2021.

98. PECKING, M. et al. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 4, p. 357-362. 2002.
99. PEREIRA, I. **Hipodermóclise**. In: Oliveira RA, coordenador. Cuidado Paliativo. São Paulo: CREMESP, p.259-72, 2008.
100. PEREZ B. H.; LÓPEZ C. L.; RODRÍGUEZ M. A. G. Vía subcutánea: Utilidad en el control de síntomas del paciente terminal. **Medifam**, v. 12, n. 2, p. 44-54. 2002.
101. PETERSON, G. M. et al. Compatibility and stability of fentanyl admixtures in polypropylene syringes. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 23, n. 1, p. 67-72. 1998.
102. RAMDANY, H.; CURTIN, J.; HOWARD, P. Zoledronic acid by subcutaneous infusion in palliative medicine. **BMJ Supportive & Palliative Care**, p. 1-2, 13 set. 2022.
103. RÉMI, C. et al. Continuous Subcutaneous Use of Levetiracetam: A Retrospective Review of Tolerability and Clinical Effects. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 28, n. 4, p. 371–377, 14 out. 2014.
104. RÉMI, C.; ALBRECHT, E. Subcutaneous Use of Baclofen. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 48, n. 2, p. 1–3, ago. 2014.
105. REYMOND L. et al. The effect of dexamethasone on the longevity of syringe driver subcutaneous sites in palliative care patients. **The Medical Journal of Australia**, v. 178, n. 10, p. 486-489. 2003.
106. RIPAMONTI, C. et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Ketorolac in Cancer Neuropathic Pain Unresponsive to Opioid and Adjuvant Drugs. A Case Report. **Tumori**, v. 82, n. 4, p. 413–415, 1 jul. 1996.
107. RIPAMONTI, C. et al. Role of Octreotide, Scopolamine Butylbromide, and Hydration in Symptom Control of Patients with Inoperable Bowel Obstruction and Nasogastric Tubes. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 19, n. 1, p. 23–34, jan. 2000.
108. ROUBAUD-BAUDRON, C. et al. Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study. **Age and Ageing**, v. 46, p. 151-155, 8 set. 2016.

109. SÁNCHEZ, M. P. et al. Uso paliativo de la furosemida en infusión continua subcutánea en un paciente trasplantado renal con fallo cardíaco. **Nefrologia**, v. 38, n. 4, p. 438–439, 1 jul. 2018.
110. SANCHO, M. G. et al. **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.uy/wp-content/uploads/2018/08/Libro-CONTROL-DE-SINTOMAS-EN-CUIDADOS-PALIATIVOS-MINISTERIO-DE-SALUD-1.pdf>>
111. SANTOS, G. L. A. et al. Qualification of palliative nursing assistance in the use of the subcutaneous route. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 5, 2020.
112. SAURA, V. S. et al. Levetiracetam in continuous subcutaneous infusion at the end of life. **Medicina Paliativa**, v. 27, n. 1, p. 58-62. 2020.
113. SCHEIN, R. J.; ARIELI, S. Administration of potassium by subcutaneous infusion in elderly patients. **BMJ Medical Journal**, v. 285, n. 6349, p. 1167–1168, 23 out. 1982.
114. SCHNEIDER, J. J.; GOOD, P.; RAVENSCROFT, P. J. Effect of Tubing on Loss of Clonazepam Administered by Continuous Subcutaneous Infusion. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 31, n. 6, p. 563–567, jun. 2006.
115. SCHNEIDER, J.; WILSON, K. M.; RAVENSCROFT, P. J. A Study of the Osmolality and pH of Subcutaneous Drug Infusion Solutions. **The Australian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 27, n. 1, p. 29–31, 1 fev. 1997.
116. SEAH, D. S. E. et al. Subcutaneous Lidocaine Infusion for Pain in Patients with Cancer. **Journal of Palliative Medicine**, v. 20, n. 6, p. 667–671, jun. 2017.
117. SHIMA, Y. et al. A clinical study using octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction in a terminally ill cancer patient. **Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy**, v. 31, n.9, p. 1377-1382. 2004.
118. SILVA, C. M. L. et al. Serviços farmacêuticos em cuidados paliativos. **Revista eletrônica saúde e ciência**, v. 10, n. 2, p. 8-15, 2020.

119. SLESAK, G. et al. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, n. 2, p. 155-160. 2003.
120. 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.
121. STIRLING, L. et al. The Use of Phenobarbitone in the Management of Agitation and Seizures at the End of Life. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 17, n. 5, p. 363–368, maio 1999.
122. STUART-HARRIS, R. et al. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronide metabolites after subcutaneous bolus injection and subcutaneous infusion of morphine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 49, n. 3, p. 207–214, 24 dez. 2001.
123. TAKAKI, C. Y. I.; KLEIN, G. D. F. Hipodermóclise: o conhecimento do enfermeiro em unidade de internação. **ConScientiae Saúde**, v. 9, n. 3, p. 486–496, 30 set. 2010.
124. THOMAS, B. et al. 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.
125. TWIGGER, S. et al. 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.
126. UNA-SUS. **Abordagens dermatológicas: Anatomia e fisiologia da pele**. 2018. Disponível em: <<https://moodle.unasus.gov.br/vitrine29/mod/page/view.php?id=5061>>. Acesso em: 01 set. 2023.
127. URCH, C. E.; CARR, S.; MINTON, O. A retrospective review of the use of alfentanil in a hospital palliative care setting. **Palliative Medicine**, v. 18, n. 6, p. 516–519, set. 2004.

128. USACH, I. et al. 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.
129. 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.
130. VELLA-BRINCAT, J. W. A. et al. The Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of the Antiemetic Cyclizine in Palliative Care Patients. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 43, n. 3, p. 540–548, mar. 2012.
131. WALKER, J.; LANE, P.; MCKENZIE, C. Evidence-based practice guidelines: a survey of subcutaneous dexamethasone administration. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 16, n. 10, p. 494–498, out. 2010.
132. WALKER, P. et al. Subcutaneous Administration of Cefepime. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 30, n. 2, p. 170–174, ago. 2005.
133. WALKER, P. et al. Subcutaneous clodronate: A study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity. **Annals of Oncology**, v. 8, n. 9, p. 915–916, 1 ago. 1997.
134. WALKER, S. E.; LAU, D. W. C. Compatibility and Stability of Hyaluronidase and Hydromorphone. **Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 45, n. 5, p. 187-192. 1992.
135. WATANABE, S. et al. Fentanyl by Continuous Subcutaneous Infusion for the Management of Cancer Pain. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 16, n. 5, p. 323–326, nov. 1998.
136. WELLS, G. H. et al. Continuous subcutaneous levetiracetam in the management of seizures at the end of life: a case report. **Age and Ageing**, v. 45, n. 2, p. 321–322, 6 jan. 2016.
137. WHPCA. **Annual Report 2020-21**. 2021. Disponível em: <<https://thewhpc.org/resources/whpca-annual-report-2020-22/>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

138. WILSON, K. M.; SCHNEIDER, J. J.; RAVENSCROFT, P. J. Stability of Midazolam and Fentanyl in Infusion Solutions. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 16, n. 1, p. 52–58, 1 jul. 1998.
139. 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.
140. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability**. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy#:~:text=Globally%2C%20life%20expectancy%20has%20increased,to%2073.4%20years%20in%202019>> Acesso em: 01 set. 2023.
141. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Model List of Essential Medicines – 23rd List**, 2023. Geneva: WHO, 2023.
142. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **National cancer control programmes: policies and managerial guidelines**. 2.ed. Geneva: WHO, 2002.
143. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Palliative care**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/palliative-care>>. Acesso em: 23/11/2023.
144. Worldwide Hospice Palliative Care Alliance. **Global Atlas of Palliative Care**. 2º ed. Londres, 2020. 120 pg.
145. YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. **Anatomy, Skin (Integument), Epidermis**. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464>>. Acesso em: 14 nov. 2023.
146. ZACHARIAS, H. et al. Is there a role for subcutaneous furosemide in the community and hospice management of end-stage heart failure?. **Palliative Medicine**, v. 25, n. 6, p. 658–663, 11 mar. 2011.
147. ZACHRISSON U.; FÜRST C, J,. Drug Infusers in Palliative Medicine. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 15, n. 5, p. 299–304, 1 maio 1998.

148. ZALOGA, G. 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**, v. 41, n. 7, p. 1222–1227, 17 fev. 2016.