

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

**Fernanda Maria Ramos dos Santos**

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – RJ

**Danielle Galdino de Paula**

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – RJ

### **1 INTRODUÇÃO**

Existem diferentes vias de administração de medicamentos. Pacientes com dificuldades de acesso venoso e intolerância oral às terapias demandam o desenvolvimento de meios alternativos, seguros e eficazes para administração de fármacos (Dickman *et al.*, 2017; Caccialanza *et al.*, 2018;).

A via subcutânea (SC) tem se mostrado de enorme valia quando privilegiada em pacientes idosos, críticos, de cuidados paliativos (CP) e/ou em falência de acesso venoso periférico para hidratação, controle sintomático de dor, náuseas, vômitos e dispneia e até mesmo nutrição (Vasconcellos; Milão, 2019; Zaloga *et al.*, 2017).

No entanto, no Brasil, a via SC ainda é pouco utilizada na prática clínica hospitalar e domiciliar (Gomes *et al.*, 2017). O principal motivo para a não utilização da via é a falta de experiência dos profissionais e de diretrizes que orientem a aplicação da mesma com relação a quais medicamentos podem ser utilizados, diluições, e incompatibilidades medicamentosas (Forbat *et al.*, 2017; Pontalti *et al.*, 2012). Além disso, o quantitativo de medicamentos aprovados pela regulação sanitária por essa via é escasso (Veras *et al.*, 2014; Azevedo, 2016). Assim, a administração de medicamentos por via SC constitui, em sua grande maioria, uma prática *off-label*, adotada mundialmente nos serviços de CP, nos quais existem relatos, dentre outros medicamentos, de experiências bem-sucedidas de utilização de dexametasona para tratar a dor no câncer avançado (INCA, 2021; Ministério da Saúde, 2011).

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



quaisquer orientações/recomendações relacionadas ao uso *off-label*. (Chaves *et al.*, 2023; Smithburger *et al.*, 2015).

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

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

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

Em um instituto de referência nacional em cirurgias ortopédicas de alta-complexidade, a HPD e terapia SC estão especialmente indicadas para controle farmacológico de sintomas (dor, náuseas, vômitos e dispneia) e hidratação em pacientes com doenças crônicas avançadas em progressão, bem como para pacientes em falência de acesso venoso periférico e em regime de medicamentos que tenham indicação de administração por via SC, com previsão de término até 5 dias (exceto antimicrobianos), conforme preconiza uma rotina estabelecida para inserção e manuseio desta prática.



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

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

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

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

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



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

## 2 OBJETIVO

Apresentar um guia farmacoterapêutico validado, desenvolvido para uso *off-label* pela via SC com vistas a otimizar a hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia em pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia.

## 3 METODOLOGIA

Estudo metodológico desenvolvido em duas fases: primeiramente, uma revisão sistemática (publicada) e elaboração do guia (SANTOS; PAULA, 2024) Em seguida procedeu-se um estudo descritivo exploratório, quantitativo com utilização do índice validação de conteúdo (IVC) em duas etapas: primeiro por juízes especialistas (em duas rodadas) e, posteriormente por profissionais de saúde de um centro de terapia intensiva de um instituto referência nacional em traumatologia e ortopedia (SANTOS; PAULA, 2024 – aceito para publicação).

Este estudo obteve aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição proponente e da instituição coparticipante (CAAE da instituição proponente: 60836122.7.0000.5285 e CAAE da instituição coparticipante: 60836122.7.3001.5273, respectivamente).

## 4 DESENVOLVIMENTO

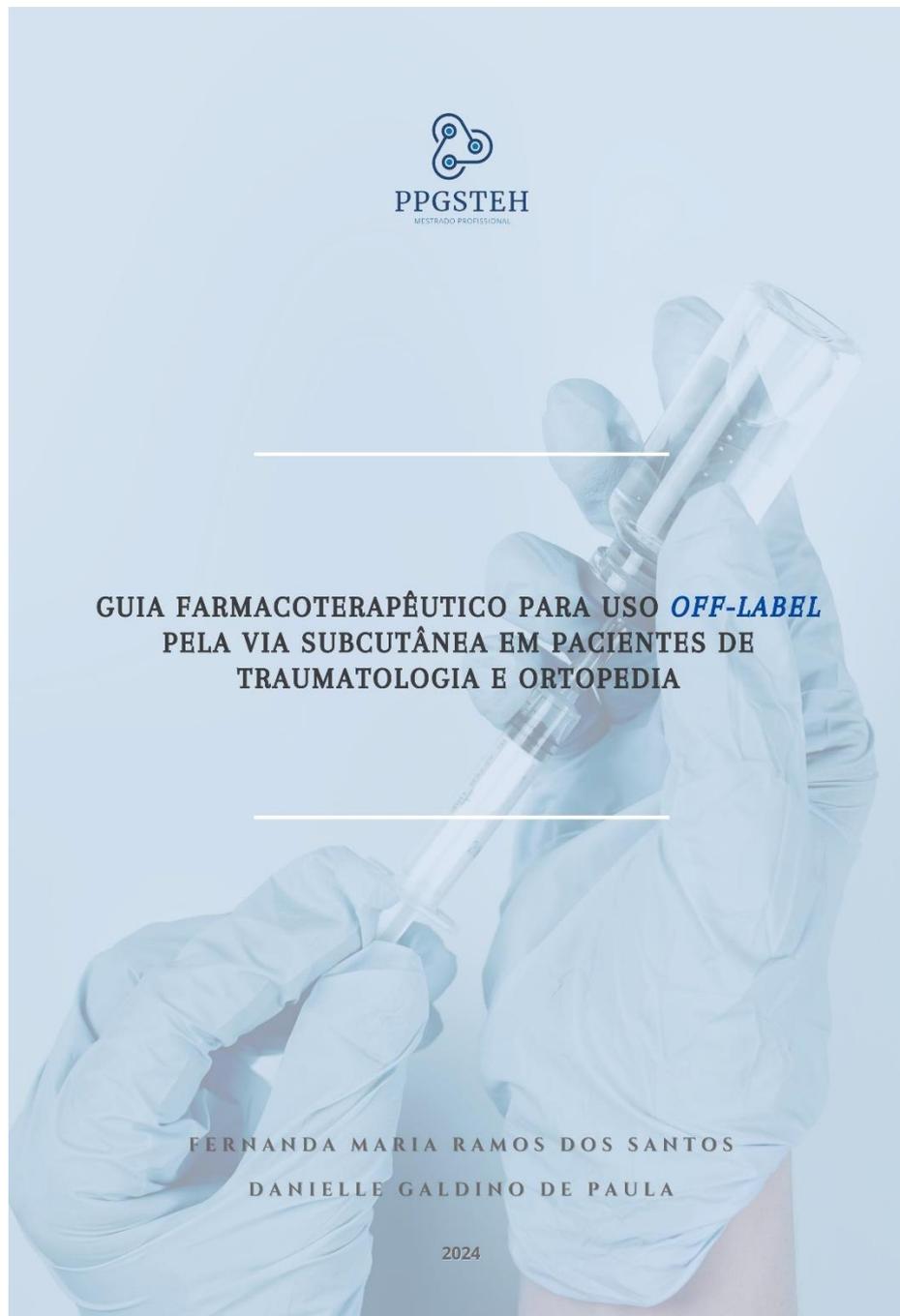
A revisão sistemática foi registrada na plataforma *Open Science Framework Registries* (OSFREGISTRIES) (DOI: 10.17605/OSF.IO/N67BT). Para tal, foram analisados qualitativamente 22 artigos científicos e 2 guias de instituições renomadas em Cuidados Paliativos. A administração *off-label* subcutânea foi considerada segura e eficaz em 77,3% dos estudos, apesar da baixa robustez das evidências (dados não mostrados, porém já publicados).

Após análise das evidências levantadas pela revisão sistemática, para a construção do guia, foi levado em consideração os medicamentos elencados nos artigos selecionados e informações altamente específicas e detalhadas provenientes das literaturas cinzentas selecionadas (INCA e Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia), segundo esta metodologia. Além disso, outras evidências provenientes de estudos de revisões (sistemáticas e integrativas), os quais, não puderam ser incluídos na revisão sistemática, devido regra metodológica de elaboração de revisões sistemáticas também



foram consultadas. Construído o guia, teve início a segunda fase da metodologia deste estudo: a validação de conteúdo do guia quanto à objetividade, conteúdo e linguagem.

O guia final foi considerado confiável e adequado ao que se propõe, tendo sido validado com IVC = 0,97 (n = 10) com 90% de concordância entre os juízes especialistas e legitimado pelos profissionais de saúde (n = 60), com IVC final 0,98 e 90% de concordância (dados não mostrados, porém aceitos para publicação). Ele contempla os nomes e apresentações comerciais dos medicamentos, classes terapêuticas, doses, formas de diluição e infusão, recomendações para sítios exclusivos, outras observações e quadro de incompatibilidades medicamentosas, à parte; bem como outras informações com vistas a garantir o seguro uso *off-label* de medicamentos pela via subcutânea.





#### 4.1 LISTA DE SIGLAS UTILIZADAS:

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

#### 4.2 PREFÁCIO

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

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

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

Os medicamentos aqui selecionados foram aqueles identificados como seguros e eficazes nas literaturas nacionais e internacionais, através da elaboração de uma prévia revisão sistemática e



posterior validação por profissionais (enfermeiros, farmacêuticos e médicos) *experts* em cuidados paliativos (CP) (de um instituto referência nacional em câncer, no Rio de Janeiro), Terapia Intensiva e Terapia Infusional (do IRNTO) em 2 (duas) etapas, em 2023. Sendo assim, medicamentos regularmente licenciados para administração SC, tais como insulinas, vacinas, antitrombóticos (heparinas), eritropoietinas, entre outros, não compõem este guia.

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

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

#### 4.3 PARA QUÊ SERVE ESTE GUIA?

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

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

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

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

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

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

Erros de medicação podem ocorrer, portanto, em qualquer fase da assistência durante o uso de medicamentos: na prescrição, dispensação e/ou administração dos medicamentos<sup>5</sup>.



#### 4.5 A QUEM SE DESTINA ESTE GUIA??

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

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

- ✓ **MÉDICOS:** auxiliando na elaboração de uma prescrição medicamentosa mais segura por essa via;
- ✓ **ENFERMEIROS:** contribuindo para a administração segura dos medicamentos por essa via bem como na capacitação da equipe de enfermagem e na educação do paciente e de seus familiares/cuidadores nesse processo;
- ✓ **FARMACÊUTICOS:** disponibilizando o acesso rápido às informações relativas aos medicamentos, a orientação sobre o uso correto, os efeitos adversos e as possíveis interações e compatibilidades medicamentosas<sup>6</sup>.

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

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

#### 4.6 O QUE É HIPODERMÓCLISE OU TERAPIA SC?

O termo hipodermóclise ou hidratação subcutânea refere-se à administração de soluções para reidratação parenteral<sup>7</sup>. Quando a via SC é utilizada para administração de medicamentos / fluidos, considera-se o termo “terapia subcutânea”<sup>8;9</sup> ou mesmo “uso da via SC”<sup>10</sup>. No entanto, ambos os termos podem ser indiscriminadamente utilizados como sinônimos para administração SC<sup>11</sup>.

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

#### 4.7 PARA QUEM ESTÁ INDICADA?

Essa valiosa via alternativa de administração de medicamentos serve como estratégia de conforto, diminuindo o estresse e dor por punções sucessivas (e sem êxitos), minimizando a ocorrência de traumas mecânicos e tissulares (bem como suas consequências), a fim de promover melhor qualidade de vida<sup>32</sup>.



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

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

Assim, através de uma visão mais holística da saúde, é muito utilizada em pacientes críticos, de CP e geriatria, não se restringindo a essas clínicas apenas como também a demais pacientes de quaisquer idades e diagnósticos em todos os âmbitos do cuidado, incluindo a assistência domiciliar<sup>33;8</sup>, a fim de promover uma assistência mais humanizada<sup>34</sup>.

#### 4.8 POSSUI CONTRAINDICAÇÕES?

Sim! E, para fins didáticos foram divididas entre **absolutas\*** e **relativas\*\*\***<sup>10;8;35;34</sup>.

✚ <b>Recusa expressa</b> do paciente e/ou cuidador;	✚ Caquexia
✚ <b>Emergências</b> (insuficiência cardíaca congestiva, edema acentuado, desidratação severa, choque);	✚ Áreas de infecção, inflamação e/ou ulceração cutânea
✚ <b>Hemorragias ou distúrbios GRAVES</b> da coagulação	✚ Síndrome da veia cava superior
✚ <b>Anasarca GRAVE</b>	✚ Anasarca
	✚ Ascite
	✚ Áreas de comprometimento da circulação linfática (áreas próximas a cicatrizes cirúrgicas, queimaduras, estomas etc.)
	✚ Áreas de proeminências ósseas e/ou articulações
	✚ Doentes em hemodiálise peritoneal

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

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

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

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

De todo modo, cumpre ratificar que tal prática não é ilegal, nem necessariamente incorreta, e pode, inclusive, ser prevista e recomendada por protocolos institucionais e diretrizes internacionais<sup>42</sup>.



#### 4.10 MAS... E A SEGURANÇA DO PACIENTE??

Ora, se um medicamento aprovado pelas autoridades regulatórias é utilizado fora dos padrões que atestam sua segurança e eficácia, naturalmente surgem preocupações com relação à segurança do paciente e eficácia terapêutica e o fabricante não tem mais responsabilidade por qualquer dano que possa ocorrer ao paciente em razão da utilização<sup>43</sup>.

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

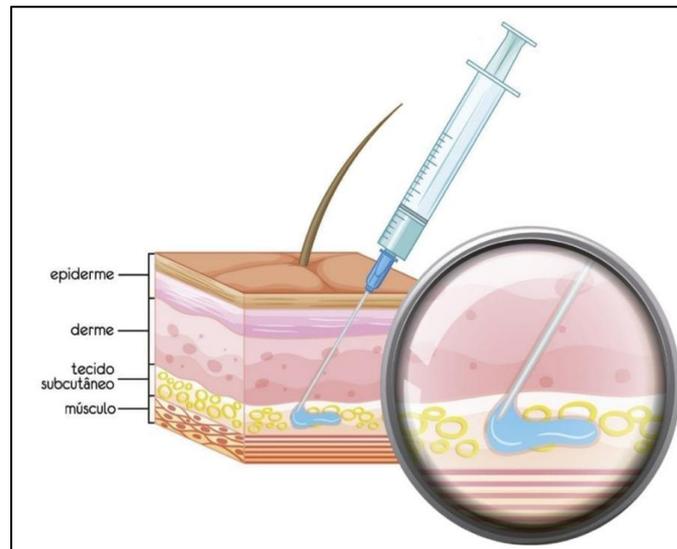
Assim, o uso *off-label* de medicamentos deve **SEMPRE** basear-se em evidências que apoiem seu uso **em cenários clínicos específicos carentes de dados robustos**, onde o benefício teórico superaria os riscos potenciais<sup>39</sup>, como é o caso deste específico cenário: CP em CTI! Ademais, o uso *off-label* de medicamentos também se justifica (e explica), quando estudos demonstrarem vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas já existentes<sup>38</sup>, tal qual acontece com o uso *off-label* pela via SC<sup>8;44</sup>!

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

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

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

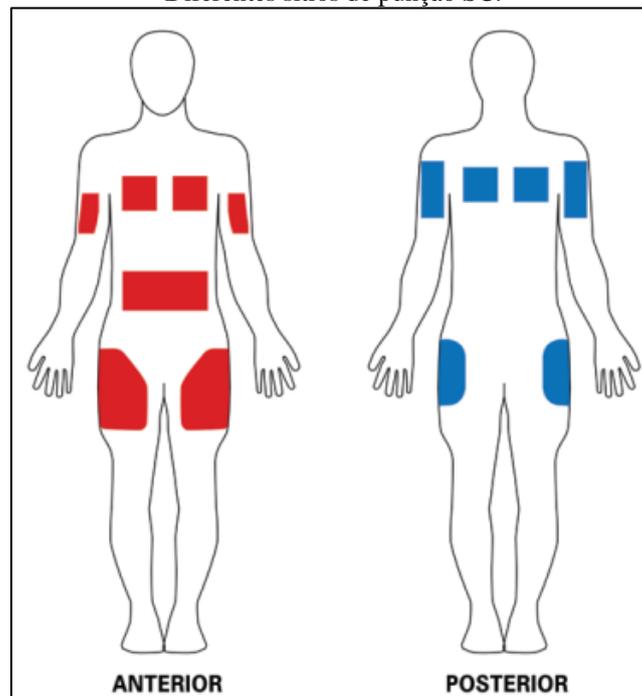
Ajudando a modelar os contornos do corpo e funcionando como uma camada de isolamento térmico e armazenamento de energia e de proteção contra pressões e traumas mecânicos, o tecido SC ou hipoderme – a terceira camada da pele - localiza-se entre a derme e o espaço intramuscular (IM), estendendo-se por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



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

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

Diferentes sítios de punção SC:



Fonte: Bruno (2015)<sup>50</sup>.



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

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

Fatores influenciadores da absorção após administração SC:

FATOR	EFEITO NA ABSORÇÃO	COMENTÁRIO
<b>SISTÊMICO:</b>		
✚ Hipoalbuminemia	Direto	Redução na pressão plasmática oncótica
✚ Hipotensão	Direto	Efeito na perfusão
<b>LOCAL: (no sítio de punção)</b>		
✚ Tecido conjuntivo / sítio de punção	Indireto	Age como uma barreira à difusão
✚ Perfusão do sítio de punção	Direto	Menor vascularização = menor absorção
✚ Profundidade da punção	Direto	Quanto mais profunda a punção, mais rápida é a absorção
✚ Frequência da administração	Indireto	A frequência da administração SC no mesmo sítio, irá influenciar a absorção
<b>MEDICAMENTO:</b>		
✚ Peso Molecular (PM)	Indireto	PM < ou = 16 KDa alcançam a circulação sistêmica através dos capilares sanguíneos PM > 16 KDa alcançam a corrente sanguínea através dos vasos linfáticos com atraso no início da ação
✚ Volume de infusão	Indireto	Secundário à compressão capilar
✚ pH	Direto	Soluções neutras são mais bem absorvidas SC Alguns fármacos com pH ácido podem ser SC infundidos desde que a uma velocidade lenta Tampões usados: fosfato, carbonato, citrato ou histidina
✚ Concentração do medicamento	Indireto	Tolerância melhorada por diluição com soluções isotônicas ou por diminuição da taxa de perfusão

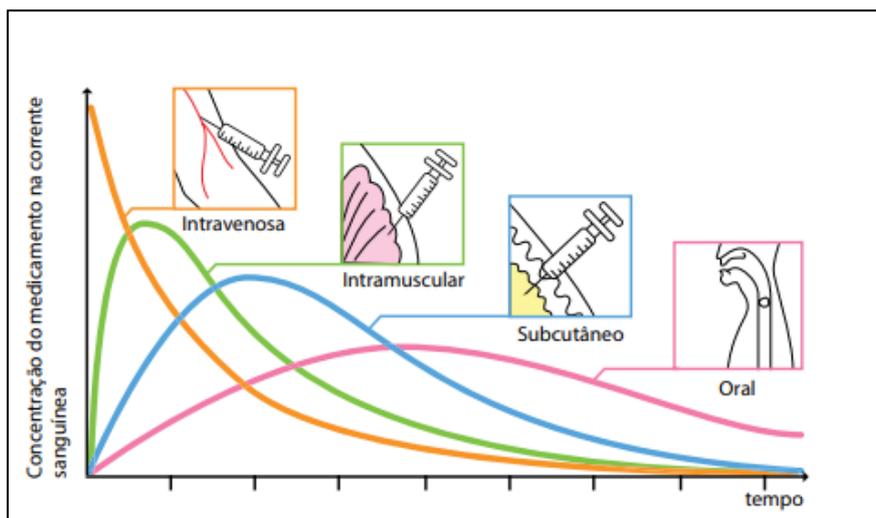


+	Hidrossolubilidade	Direto	Hidrossolúveis: melhor absorvidos pelo tecido conjuntivo e adiposo; menos irritante, menor risco de acumulação
+	Medicamentos ou excipientes oleosos	Indireto	Lipossolúvel: irritante, com maior risco de precipitação e acumulação, correlacionados com abscessos e edema
+	Carga da molécula / fármaco	Indireto	A carga da MEC favorece o transporte de moléculas negativas
+	Viscosidade	Indireto	Alta viscosidade representa um obstáculo à absorção
+	Temperatura	Direto	Quanto mais próximo da temperatura fisiológica, mais rápida a absorção
<b>ADITIVOS:</b>			
+	Anestésico local	Indireto	Causa vasoconstrição
+	Frio local	Indireto	Causa vasoconstrição
+	Massagem local	Direto	Aumento na vascularização local
+	Hialuronidase	Direto	Enzima mucolítica usada como fator que aumenta a absorção local

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

#### 4.12 COMPARANDO COM OUTRAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, TEMOS:

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



Fonte: Azevedo (2016)<sup>10</sup>.

- ✓ **A via SC e a EV NÃO são equivalentes:** embora as doses utilizadas sejam similares às da via EV, os fármacos administrados por via SC são absorvidos mais lentamente, mas em alguns casos podem alcançar a mesma concentração plasmática como se administrados EV<sup>10;24;53</sup>.
- ✓ **A via SC e IM tem cinéticas semelhantes,** no entanto, os fármacos administrados por via SC tendem a atingir concentrações séricas menores, porém por um tempo mais prolongadas<sup>50</sup> (semelhante a um sistema de liberação prolongada)<sup>24;33</sup>.
- ✓ **A absorção SC tende a ser mais lenta que a IM,** conseqüentemente, fármacos irritantes podem causar reações inflamatórias maior via SC do que pela via IM<sup>10</sup>.



- ✓ Sua **cinética** com tempo de absorção mais prolongado, pode proporcionar **concentrações séricas mais estáveis dos medicamentos** evitando efeitos colaterais indesejáveis por consequência de picos plasmáticos: **ótima para controle da dor com opioides**<sup>50;8</sup>.
- ✓ Um consenso é que a **dose administrada pela via SC deve ser menor que a dose oral**, pois o uso do subcutâneo implica em maior biodisponibilidade dos medicamentos<sup>10</sup>.

#### 4.12.1 Resumindo

Vantagens *	Desvantagens *
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mais <b>acessível</b> e <b>confortável</b> que a via EV com <b>ganho de autonomia</b>;</li> <li>▪ <b>Técnica</b> de <b>fácil</b> inserção e manutenção do cateter (podendo ser utilizada, <b>inclusive</b>, em <b>domicílio e/ou ambulatorio</b>)</li> <li>▪ <b>Baixo custo</b> (de material envolvido, por facilitar/promover desinstitucionalização do paciente, e pelo menor tempo despendido pelos profissionais de enfermagem);</li> <li>▪ É <b>seguro</b>: reduzidas complicações locais; baixo risco de efeitos adversos sistêmicos, e baixas taxas de complicações infecciosas.</li> <li>▪ É <b>eficaz</b>: proporciona melhor controle sintomatológico, com menos efeitos colaterais devido a redução da flutuação das concentrações plasmáticas dos fármacos, em especial o controle da dor com opioides.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Restrição de medicamentos e eletrólitos</b> que podem ser infundidos.</li> <li>▪ <b>Volume e velocidade de infusão limitados</b> (até 1500 ml/24h por sítio de punção, numa velocidade de 1ml/minuto).</li> <li>▪ <b>Inviável para o ajuste rápido de doses</b>.</li> <li>▪ <b>Absorção variável</b> (depende da perfusão, difusão, equilíbrio entre pressão hidrostática e osmótica e drenagem linfática, os quais, por sua vez, variam de acordo com as condições clínicas do paciente).</li> <li>▪ Podem ocorrer <b>reações cutâneas no sítio de infusão</b> (eritemas, edemas, celulites, hematomas, dor, infecções e/ou abscessos) (&lt; 5%).</li> </ul>
<small>**10;22;12;27;8;29;35</small>	

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

O seguro uso *off-label* de medicamentos por via SC é um complexo processo multidisciplinar que requer, além dos conhecimentos técnicos específicos brevemente citados anteriormente, certos cuidados a fim de evitar eventos adversos antes, durante ou depois da administração bem como problemas de incompatibilidades<sup>54</sup>.

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

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

- ✓ É consenso que os medicamentos devem estar obrigatoriamente na forma líquida.
- ✓ Para otimizar os efeitos e minimizar dor, irritação e danos ao tecido, o fármaco ideal para administração SC deve ser **hidrossolúvel**, de **pH neutro (ou próximo à neutralidade: 7,38 – 7,45)**, de **baixa viscosidade e baixo peso molecular**.



- ✓ Medicamentos com valores extremos de pH (<2 ou >11) devem ser evitados, pois apresentam risco maior de precipitação ou irritação local<sup>35</sup>.
- ✓ **Não pode** ser infundido soluções **hipertônicas, hipotônicas e lipossolúveis**.
- ✓ Medicamentos com baixa solubilidade em água requerem diluição em soluções oleosas, o que aumenta a probabilidade de dor e edema após infusão subcutânea.
- ✓ Quanto à infusão de fluidos, sabe-se que soluções isotônicas são consideradas seguras para uso subcutâneo.
- ✓ No que tange a diluição de medicamentos, também não existe um consenso claro na literatura (e as rotinas adotadas por cada serviço divergem bastante entre si). De todo modo, **a diluição é sempre recomendada** para minimizar a irritação no local da punção.
- ✓ A administração de mais de um medicamento no mesmo sítio requer cautela: a administração parenteral de medicamentos é uma reconhecida causa de erro de medicação e as incompatibilidades e estabilidades de combinações de fármacos é questão de segurança do paciente.
- ✓ Apesar de muitas **misturas parecerem fisicamente compatíveis** (clara, incolor e livres de precipitados) **o risco de incompatibilidade química não pode ser ignorado**.

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

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

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

Para volumes prescritos superiores a 1500 ml por dia, é recomendado um segundo acesso no lado oposto ao da primeira instalação<sup>50;53</sup>.

Tais volumes de infusão pela via SC podem ser explicados pelo fato de que o sistema linfático devolve à circulação sistêmica entre 2 a 4 litros de linfa todos os dias e este volume representa cerca de 6% do débito cardíaco, contrariando a informação generalizada em cursos de graduação e formação profissional, de que o volume máximo para infusão por via SC descrito é entre 0,5 e 1,5 ml<sup>33</sup>.



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

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

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



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

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

SF = Soro Fisiológico 0,9% e BI = Bomba Infusora  
 \* As doses sugeridas podem ser alteradas pelo prescritor conforme necessidade.  
 \*\* Medicamento apresentado como opção terapêutica apenas no manual do INCA, o qual não sugere dose.  
 \*\*\* No INCA seu uso é restrito a casos excepcionais por considerarem os estudos frágeis e/ou pouco robustos.  
 \*\*\*\* Apresentação não padrão na instituição, porém pode ser utilizada em substituição à apresentação padrão, se necessário. (Mesma concentração que a apresentação padronizada.)  
**LEMBRETES:**  
 As infusões em "bólus" devem ser sempre LENTAS.  
 O uso de antimicrobianos por esta via (SC) é PROSCRITO nesta Instituição de acordo com a Rotina de Interface das Áreas do Instituto n128.

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

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

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

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

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

✓ **VERDE** = Siga em frente ou... pode combinar!



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

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

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

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

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

\*Atenção! Lembre-se de verificar também as compatibilidades das infusões intermitentes e em *bólus* com as infusões contínuas ainda em andamento!!! Assim, é possível otimizar sítios de punção e volumes de administração, proporcionando maior conforto ao paciente!

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

Idealmente, os medicamentos parenterais deveriam ser sempre infundidos em uma via exclusiva para cada medicamento<sup>55</sup>. No entanto, na prática clínica, são frequentes a ocorrência de (1) polifarmácia (comum em CP e CTI), associada ao (2) limitado número de sítios de punção / vias de



acesso. Juntos, tais fatores dificultam a administração segura dos medicamentos, em especial daqueles de infusões contínuas<sup>3;56</sup>, o que pode favorecer a ocorrência de erros de medicação (eventos evitáveis) por incompatibilidades medicamentosas durante a terapia infusional.

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

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

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

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

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

Por outro lado, a **estabilidade** farmacêutica, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a capacidade do medicamento manter as suas propriedades químicas, físicas e microbiológicas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade. Diferentes fatores, tais como **temperatura, umidade, luz, pH, contaminação microbiana**, entre outros, comprometem a estabilidade dos medicamentos e, por isso, condições ambientais rigorosamente controladas associadas às boas práticas de manipulação com técnicas assépticas é condição *sine qua non* para **manutenção da qualidade dos medicamentos (e conseqüente eficácia e segurança esperadas)** e da assistência prestada<sup>60</sup>.

Assim, de modo bastante sucinto, as incompatibilidades e as estabilidades das soluções medicamentosas utilizadas *off-label* por via SC são questões importantes a serem consideradas durante o preparo dos medicamentos, não devendo ser menosprezadas a fim de garantir não apenas segurança



do paciente, mas também a eficácia da terapia. Por isso, segundo o PROTOCOLO DE SEGURANÇA NA PRESCRIÇÃO, USO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS (GOV/MS/ANVISA), informações rápidas e acuradas devem estar disponíveis para consulta no local de preparo ou pode-se consultar um farmacêutico.

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

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

#### 4.16 OTIMIZANDO A UTILIZAÇÃO DO GUIA!!

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

#### 4.17 RATIFICANDO!!!

- ✓ O armazenamento da solução medicamentosa preparada para administração *off-label* por via SC não é recomendado, devendo ser descartada caso não seja imediatamente utilizada.



- ✓ **Não administre** misturas classificadas como **não testadas** ou **incompatíveis** mesmo que a solução final fique clara, límpida, livre de precipitados, flocos, cristais, bolhas etc.!!
- ✓ Caso alguma informação contida neste guia se diferencie das informações fornecidas pelo fabricante, recomenda-se, para fins de respaldo jurídico, seguir as recomendações do fabricante.

#### 4.18 E OS ANTIBIÓTICOS??

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

Estudos comparativos vêm demonstrando que as vias SC e EV apresentam eficácia semelhante para ceftriaxona, teicoplanina e ertapenem (em pacientes com infecções **NÃO** graves). E o uso SC de outros antibióticos como ampicilina, ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, metronidazol e fosfomicina também vêm sendo descrito na literatura científica. Os resultados vêm demonstrando ampla corroboração pelas análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas, especialmente para antibióticos dependentes do tempo bem como apontam também que as complicações da terapia SC raramente são graves, sem relatos de bacteremia ou outra infecção invasiva relacionada a esta via de administração, embora ratifiquem a importância de um adequado monitoramento terapêutico dos medicamentos por essa via a fim de melhor adequar a dose e evitar toxicidade<sup>64</sup>.

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

Desta forma, ratifica-se que uma apropriada terapia antimicrobiana, é fundamental para assegurar um desfecho positivo, pois a falha terapêutica, pode ser devastadora estando geralmente relacionada a fatores, como: concentração sérica subterapêutica, tempo de administração inadequado bem como falta de ajustes conforme alterações cinéticas do paciente<sup>69</sup>. Assim, no contexto da antibioticoterapia *off-label* por via SC, estudos propõem uma abordagem original para a dosagem de



medicamentos, baseada no **monitoramento terapêutico de drogas, determinação da Concentração Inibitória Mínima e metas farmacocinéticas/farmacodinâmicas individualizadas**, facilitando e otimizando a antibioticoterapia por via SC em Infecções Articulares Protéticas (IAPs)<sup>70</sup>.

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

#### 4.19 MONITORAMENTO E ACOMPANHAMENTO

##### 4.19.1 Mas, e se ocorrerem reações?

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

Uma vez que o medicamento é utilizado de forma *off-label*, um monitoramento mais rigoroso é necessário a fim de melhor avaliar a eficácia e segurança da terapia<sup>35</sup>.

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

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

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

Os eventuais e raros riscos de complicações sistêmicas (como hiper-hidratação e sobrecarga cardíaca) são mínimos, visto que os seus primeiros sinais podem ser monitorados durante o (longo) período de infusão e, tão logo detectados, imediatamente interrompida a infusão<sup>8</sup>.

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



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

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Trata-se de uma produção técnica econômica, sustentável e de alta complexidade (demanda sinergia e associação de diferentes áreas do conhecimento e a interação de múltiplos atores - médicos, farmacêuticos e enfermeiros). Apresenta também alta aplicabilidade e impacto pois foi validado e adaptado à realidade clínica e necessidades dos pacientes paliativos de traumatologia e ortopedia, aumentando sua aceitação e confiança, e estimulando sua utilização na prática. O guia contribui para a segurança do paciente e dos profissionais ao reduzir a ocorrência de potenciais de erros de medicação e ajudar a controlar variabilidades injustificadas nos diferentes processos (seja na prescrição, dispensação e/ou administração dos medicamentos) relacionados ao uso *off-label* de medicamentos. Por fim, o guia proporcionará conforto e atendimento humanizado aos pacientes, contribuindo para a excelência da qualidade dos serviços prestados para pacientes em cuidados paliativos de traumatologia e ortopedia.



## REFERÊNCIAS

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

AZEVEDO, Daniela Lima (Org). O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2016. 58 p.

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

CHAVES, Elana Figueiredo et al. Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Ceará, Brasil, v. 58, n. 20238, p. 1-12, jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20238>. Acesso em: 24 jun. 2023.

DICKMAN, Andrew et al. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. *BMC Palliative Care*, Liverpool, Reino Unido, v. 16, n. 22, p. 1-7, mar. 2017.

FARZI, Sedigheh et al. Causes of medication errors in intensive care units from the perspective of healthcare professionals. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, Iran, v. 6, n. 3, p. 158-165, jul. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632936/>. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP\_17\_47. Acesso em: 24 jun. 2023.

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

GOMES, Nathália Silva et al. Conhecimentos e práticas da enfermagem na administração de fluidos por via subcutânea. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasil, v. 70, n. 5, p. 1155-1164, jan. 2017.

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

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

KOSZMA, Erica Inez Alves et al. Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Paulista de Pediatria*, Brasil, v. 39, n. 2020063, p. 1-7, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020063>. Acesso em: 26 jun. 2023.

LAT, Ishaq et al. Off-label medication use in adult critical care patients. *Journal of Critical Care*, Estados Unidos, v. 26, n. 1, p. 89-94, ago. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716478/>. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.06.012. Acesso em: 1 jul. 2023.

MOREIRA, Livia P. et al. Use of off-label drugs and the prevalence of adverse reaction to drugs in the adult intensive care unit of a Brazilian hospital. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, Brasil, v. 14, n. 1, p. 1-6, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2023.141.0868>. Acesso em: 26 jun. 2023.



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

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

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

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

SANTOS, F. M. R. D.; PAULA, D. G. D. Validação de um guia de medicamentos para uso off-label por via subcutânea. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 11, p. 1-19, nov. 2024. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.e17956.2024>.

SANTOS, F. M. R. D.; PAULA, D. G. D. Medicamentos de uso off-label para terapia subcutânea: uma revisão sistemática. *Revista Pró-Universus*, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 33-46, out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.21727/rpu.15iEspecial.4405>. Disponível em: <https://editora.univassouras.edu.br/index.php/RPU/article/view/4405>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SMITHBURGER, Pamela L. et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Critical Care Medicine*, Pittsburgh, EUA, v. 43, n. 8, p. 1612-1621, ago. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868132/pdf/nihms764120.pdf>. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001022. Acesso em: 24 jun. 2023.

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

VASCONCELLOS, Camila Figueiró; MILÃO, Denise. Hipodermóclise: alternativa para infusão de medicamentos em pacientes idosos e pacientes em cuidados paliativos. *Pan American Journal of Aging Research*, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, v. 7, n. 32559, p. 1-10, mai. 2019.

VERAS, Gabriel Lisboa et al. Evidências clínicas no uso da hipodermóclise em pacientes oncológicos: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde*, Brasil, v. 5, ed. esp, p. 2877-2893, dez. 2014.

VIEIRA, Verônica Cheles et al. Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, Brasil, v. 33, n. 2, p. 266-275, abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8275084/>. DOI: 10.5935/0103-507X.20210034. Acesso em: 26 jun. 2023.

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