

## **Administração de medicação por via subcutânea em cuidados paliativos - 2**

A via SC, como foi dito em artigo anterior, é muito útil em cuidados paliativos. Tem vantagens e desvantagens em relação a outras vias, mas sobretudo quando a via oral não está disponível as suas vantagens ultrapassam de longe as desvantagens, excepto em algumas situações já descritas no artigo anterior.

Apresentam-se neste artigo o modo de usar a via SC para hidratação e administração de fármacos como agentes únicos ou em combinação. Recomenda-se que se usem estas indicações em combinação com o artigo anterior sobre este tema e com os artigos sobre os diversos fármacos já publicados neste blog.

### **Administração de fluídos por via SC**

A hidratação SC foi descrita pela primeira vez em 1865 para tratar a desidratação causada pela cólera. A administração de líquidos por via SC está indicada na manutenção de hidratação adequada em doentes incapazes de ingerirem líquidos por vi oral em quantidade adequada e em quem é difícil ou impraticável obter um acesso EV.

A hidratação SC tem muitas vantagens relativamente à hidratação EV:

- É mais barata
- É mais confortável
- Tem menos probabilidade de causar edema pulmonar ou sobrecarga hídrica
- A inserção é mais simples. Requer um treino mínimo
- É mais adequada à administração no domicílio
- Não causa tromboflebitas

## Medicação subcutânea

---

- Não causa septicemia ou infecções sistémicas
- Pode ser iniciada ou interrompida em qualquer altura
- Não causa formação de coágulos

A hidratação SC tem também algumas desvantagens relativamente à hidratação EV:

- A velocidade de administração é apenas de 1 mL/minuto
- Apenas se podem administrar 3 000 mL por dia, em dois locais, pelo que não é adequada para tratar doentes em choque ou em colapso circulatório que necessitem de grandes volumes administrados rapidamente
- Há limitações na administração de electrólitos, aditivos nutricionais e medicamentos, não sendo assim adequada para corrigir distúrbios electrolíticos graves
- É frequente formar-se edema no local da infusão
- São possíveis reacções locais
- Não deve ser usada em doentes com alterações da coagulação pelo risco de hemorragia

Nos doentes com cancro avançado, quando se decide hidratar usam-se geralmente volumes de 500 a 1500 mL em 24 horas. No entanto, essa prática é controversa porque quando os doentes deixam de comer e beber quando estão próximos da morte, a nutrição e a hidratação não provaram prolongar a vida nem melhorar o bem-estar dos doentes [1]. Podem ocorrer situações, porém, que possam justificar a hidratação, quando, por exemplo, se considere que a desidratação está, ela própria, a causar desconforto.

Pode infundir-se um volume de 1 mL por minuto num local por gravidade. Portanto, podem-se infundir 1 500 mL em 24 horas ou até 3 000 mL em dois locais separados [1]. Pode fazer-se a hidratação durante a noite para deixar o doente livre de tubos durante o dia. A infusão pode causar algum edema local, mas geralmente não é desconfortável. O edema pode ser minimizado por massagem local.

O fluido mais vezes usado é o cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%. Pode também usar-se glicose a 5%, ao contrário das advertências anteriores quanto ao seu uso [1]. Há quem use hialuronidase que lisa temporariamente o ácido hialurónico que existe no tecido conjuntivo para facilitar a infusão, mas na realidade não é necessário usar esse método.

Há registo da adição de 20 a 40 mmol de cloreto de potássio por litro à infusão, em casos em que a reposição de potássio é necessária como em doentes com diarreia ou vómitos.

## **Antibióticos**

Há muitos antibióticos aprovados para administração IM, mas um estudo mostrou que menos de 5% das mulheres e menos de 15% dos homens recebiam de facto uma injeção intramuscular nos glúteos [2]; a maioria das injeções IM são, de facto, administradas no tecido adiposo subcutâneo. Por esse motivo, a via SC foi proposta como alternativa em cuidados paliativos. No entanto, a maioria dos dados existentes sobre o uso de antibióticos SC provêm de casos clínicos ou de estudo da avaliação da farmacocinética dos antibióticos administrados por esta via sem estudarem a sua eficácia e segurança [3].

## **Ceftriaxona**

O uso de ceftriaxona SC foi aprovado em França, onde é recomendada a dose de 1 a 2 g por dia, dissolvido em água para injeção, NaCl a 0,9% ou glucose a 5%. Para injeção em bólus o volume de diluente recomendado é de 3,5 mL e para infusão contínua de 15 a 30 minutos de 20 mL [3].

Os efeitos indesejáveis referidos na literatura são locais, como dor, induração ou sangramento. Em pelo menos um caso, houve uma reacção grave, com necrose SC com cicatrização lenta [3].

### **Cefepima**

Num estudo de 10 doentes a administração SC de cefepima foi bem tolerada, com efeitos locais ligeiros, como dor, edema e eritema. A dose administrada foi de 1 g em 50 mL de glicose a 5% em 30 minutos. A aceitação global da técnica pelos doentes foi muito boa [4].

### **Amicacina**

A amicacina pode-se administrar por via SC na dose de 15 mg/kg/dia em doentes com função renal normal [3]. Pode administrar-se em duas doses separadas. Pode causar toxicidade cutânea grave.

### **Ampicilina**

A ampicilina foi administrada a voluntários saudáveis na dose de 1 g em 50 mL de NaCl a 0,9% SC em 20 minutos. Relativamente à via EV houve um atraso no tempo de atingir o pico de concentração, mas a área abaixo da curva (AUC) da concentração sérica, que mede quanto tempo os níveis permanecem acima da concentração inibitória mínima (MIC) durante qualquer intervalo de dose, foi semelhante [3].

### **Teicoplanina**

Na dose de 6mg/Kg/dia SC, relativamente à via EV, mostrou uma mais alta concentração máxima ( $C_{max}$ ), mas demorou mais tempo a atingi-la. A AUC foi semelhante [3].

### **Ertapenem**

O ertapenem foi estudado na dose de 1 g em 50 mL de NaCl a 0,9% SC em 30 minutos. Em relação à via EV a  $C_{max}$  foi menor e o tempo para a  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) foi mais tardio, mas a AUC foi semelhante [3].

A maioria dos estudos mostraram que a administração SC de antibióticos em comparação com a administração IM ou EV reduz a  $C_{max}$ . Contudo, a AUC é semelhante. A eficácia dos antibióticos pode ser dependente do tempo ou da concentração. Os antibióticos dependentes do tempo, como os beta-lactâmicos, são eficazes quando a sua concentração excede a MIC para o microrganismo em causa; neste caso, o tempo em que a concentração permanece acima da MIC é o mais importante para a sua eficácia, não a concentração máxima. Portanto, a  $C_{max}$  não influencia a sua eficácia porque a AUC é semelhante. Os aminoglicosídeos são dependentes da concentração, pelo que mais altas concentrações do antibiótico significam mais eficácia. Assim, a administração SC pode reduzir a sua eficácia [3].

### **Difenidramina**

Embora haja recomendações para não se usar a difenidramina por via SC, um estudo retrospectivo mostrou que pode administrar-se por esta via sem problemas. As doses usadas foram de 12,5 a 50 mg em bólus sem diluição [5].

### **Fenobarbital**

A solução de fenobarbital para injeção é alcalina (pH 9,2 a 10,2) pelo que pode causar reacções locais que podem ir de rubor ligeiro a necrose se administrado por via SC. No entanto, num estudo para determinar a tolerabilidade do fenobarbital por via SC, que envolveu 69 doentes e 774 locais de injeção distintos, só foram registados 2 locais de reacção (2,9% dos doentes; 0,3% das injeções), ambas ligeiras [6]. Concluiu-se que o fenobarbital SC é bem tolerado. No entanto, recomenda-se que seja diluído em 10 vezes o seu próprio volume em água para injeção, NaCl a 0,9% ou glicose a 5% em ISCC [7].

Não é compatível com outros fármacos pelo que deve ser administrado num local separado.

## **Furosemida**

A furosemida pode ser administrada por via SC quando a via oral não é eficaz e a via EV é difícil de obter ou manter. Em casos de insuficiência cardíaca estão descritos casos com 160 mg em ISCC duas vezes por dia [8]. Pode também administrar-se em bólus, mas em doses muito mais baixas.

Não é compatível com outros fármacos, devendo ser administrada isoladamente.

## **Hidrocortisona**

A administração de hidrocortisona por via SC foi estudada em situações de emergência suprarrenal. Concluiu-se que a administração de 100 mg de hidrocortisona em bólus SC tem uma farmacocinética excelente, apenas com um pequeno atraso em relação à via IM, e que a via SC é segura e preferida pelos doentes [9].

Pode-se inferir que poderá ser utilizada em cuidados paliativos com outras finalidades, como em algumas situações de dispneia.

## **Inibidores da bomba de prótons**

### **Esomeprazol**

O esomeprazol foi administrado por via SC, sem toxicidade cutânea, na dose diária de 40 mg (1 ampola EV) diluída em 50 mg de NaCl em infusão de 1 hora, durante vários dias [10].

### **Omeprazol**

O omeprazol também foi usado por via SC sem toxicidade cutânea significativa, na dose diária de 40 mg (1 ampola EV) diluído em 100 mg de NaCl em infusão de 3 a 4 horas [11].

## Naloxona

Num estudo comparativo entre a administração de naloxona por via EV e SC em situações de emergência fora do hospital nas doses de 0,4 mg e 0,8 mg, respectivamente, concluiu-se que o tempo desde a chegada da equipa de emergência e se atingir uma frequência respiratória  $\geq 10$ /minuto foi o mesmo; a absorção mais lenta da naloxona pela via SC foi compensada pelo tempo necessário para estabelecer a via EV [12].

Em cuidados paliativos em que geralmente os doentes estão a fazer opióides há algum tempo, a situação é diferente. O uso de doses fixas pode ser imprudente porque pode precipitar efeitos indesejáveis pelo que, em geral é preferível usar a via EV porque se pode controlar mais finamente o resultado da intervenção (ver o artigo “Naloxona” neste blog). Numa situação de toxicidade aguda, porém, poder-se-á considerar a via SC, ou no caso de depressão respiratória provocada pela buprenorfina em que pode ser necessário usar infusões prolongadas de naloxona.

## Fármacos que podem ser administrados por ISCC

<b>Quadro 1. Agentes únicos</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Observações</b>
Alfentanilo	Sem limite máximo de dose
Butilescolamina	Até 120 mg/24 horas
Cetamina	Até 500 mg/24 *
Cetorolac	10-30 mg/24 horas
Clonazepam	1-4 mg/24 horas
Dexametasona	Até 16 mg/24 horas
Fenobarbital	Na sedação terminal, praticamente sem limite
Haloperidol	Até 30 mg/24 horas
Metoclopramida	Dose: 20-120mg/24 horas
Morfina	Sem limite máximo de dose
Levomepromazina	Até 300 mg/24 horas
Midazolam	Sem limite máximo de dose
Octreotido	300-900 $\mu$ g/24 horas
Tramadol	Até 400 mg/24 horas

\*Foram usadas doses mais altas

## Medicação subcutânea

---

Nos quadros que se seguem podem ver-se as compatibilidades físicas entre até 5 fármacos, colhidas de várias fontes. As combinações e as doses apresentadas devem ver-se como indicativas e não como valores absolutos.

Para além das incompatibilidades física há outros factores a considerar, como o mecanismo de acção e o perfil de efeitos indesejáveis de cada um dos fármacos:

- A levomepromazina, para evitar irritação no local da infusão, pode ser administrada em bólus 1 vez/dia em doses < 50 mg.
- O haloperidol, a metoclopramida e a levomepromazina têm um perfil de efeitos indesejáveis (extrapiramidais) semelhante, pelo que não se recomenda a sua associação.
- Os agentes anticolinérgicos, como a butilescopolamina, podem interferir directamente com a acção da metoclopramida.
- A prometazina não é geralmente recomendada para administração SC devido ao risco de necrose cutânea, mas diluída num volume conveniente de NaCl a 0,9% pode usar-se em ISCC sem problemas.
- A dexametasona, dada a sua incompatibilidade com a maioria dos fármacos, administra-se geralmente em bólus.

<b>Quadro 2. Combinação de 2 fármacos [13]</b>	
17 mL em seringa de 20 mL	Concentração máxima fisicamente estável
Morfina + haloperidol	400 mg + 10 mg
Morfina + butilescopolamina	300 mg + 120 mg
Morfina + levomepromazina	300 mg + 100 mg
Morfina + metoclopramida	120 mg + 60 mg
Morfina + midazolam	300 mg + 30 mg
Morfina + octreotido	400 mg + 400 µg

<b>Quadro 3. Combinação de 3 fármacos [13]</b>	
17 mL em seringa de 20 mL	Concentração máxima fisicamente estável
Morfina + haloperidol + midazolam	100 mg + 5 mg + 20 mg
Morfina + butilescopolamina + midazolam	50 mg + 40 mg + 60 mg
Morfina + metoclopramida + midazolam	50 mg + 30 mg + 7,5 mg

<b>Quadro 4. Compatibilidade física da combinação 4 fármacos [7]</b>			
Alfentanilo	Haloperidol	Butilescopolamina	Midazolam
		Levomepromazina	
		Metoclopramida	
		Octreotido	
	Butilescopolamina	Levomepromazina	Octreotido
			Ondansetron
		Octreotido	
	Levomepromazina	Metoclopramida	Midazolam
Octreotido		Ondansetron	
Morfina	Haloperidol	Butilescopolamina	Midazolam
	Levomepromazina		Prometazina
	Midazolam		Midazolam
	Cetamina	Metoclopramida	Octreotido
	Levomepromazina	Metoclopramida	midazolam
			Midazolam
	Midazolam	Metoclopramida	Octreotido
		Cetamina	haloperidol
Tramadol	Haloperidol	Butilescopolamina	Metoclopramida
Clonazepam	Levomepromazina		Midazolam
			Octreotido

<b>Quadro 5. Compatibilidade física da combinação 5 fármacos [7]</b>				
Alfentanilo	Levomepromazina	Butilescopolamina	Haloperidol	Midazolam
		Metoclopramida	Octreotido	ondansetron
Morfina	Haloperidol	Metoclopramida	Butilescopolamina	Midazolam
Tramadol	Haloperidol	Butilescopolamina	Metoclopramida	Midazolam

## Referências

1. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician* 2001;64:1575-1578.
2. Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med* 1982;307:356-358.
3. Gallardo R Gamboa FM. Feasibility of subcutaneous antibiotics for palliative care patients. *Glob Drugs Therap* 2017;2:1-5 .
4. Walker P, Neuhauser MN, Tam VH, Willey JS, Palmer JL, et al. Subcutaneous administration of cefepime. *J Pain Symptom Manage* 30;2005:170-174.
5. Chen A, Loquias EJ, Roshan R, et al. Safe use of subcutaneous diphenhydramine in the inpatient hospice unit. *Am J Hosp Palliat Care* 2017;34:954-957.
6. Hosgood JR, Kimbrel JM, Protus BM, Grauer PA. Evaluation of subcutaneous phenobarbital administration in hospice patients. *Am J Hosp Palliat Med* 2016;33:209-213.
7. Dickman A, Schneider J. *The syringe drive: continuous subcutaneous infusions in palliative care*. 3<sup>rd</sup> Ed. 2011. Oxford University Press.
8. Farless LB, Steil N, Williams BR, Bailey FA. Intermittent subcutaneous furosemide: parenteral diuretic rescue for hospice patients with congestive heart failure resistant to oral diuretic. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:791-792.
9. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013;169:147-154.
10. Desmidt T, Constans T. Subcutaneous infusion of esomeprazole in elderly patients in palliative care: a report of two cases. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1724-1725.
11. Agar M, Webster R, Lacey J, Donovan B. The use of subcutaneous omeprazole in the treatment of dyspepsia in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:529-531.

12. Wanger K, Brough L, Macmillan I, Goulding UJ, MacPhail I, Christenson JM. Intravenous vs subcutaneous naloxone for out-of-hospital management of presumed opioid overdose. *Acad Emerg Med* 1998;51:293-299.
13. NHS – Lanarkshire. Guidelines for the use of subcutaneous medications in palliative care. 2011.