

Administração de medicação por via subcutânea em cuidados paliativos

Introdução

A administração de substâncias medicinais através da pele como alternativa à via oral remonta à antiguidade. Foram tentados múltiplos métodos ao longo dos tempos, mas o método mais aproximado ao que hoje usamos foi introduzido em 1844 pelo médico irlandês Francis Rynd. [1]. Este fez uma pequena incisão na pele onde inseriu uma cânula fina através da qual a medicação fluiu por gravidade. Em 1853, o médico escocês Alexander Wood publicou um artigo no “The Edinburgh Medical and Surgical Review” intitulado “A New Method of Direct Application of Opiates to Painful Points”. Nesse artigo, descrevia a sua experiência no uso de uma seringa oca para a administração de drogas [1]. Ao mesmo tempo, em Lyon Charles Pravcaz usou com sucesso uma seringa semelhante. Entretanto, houve alguma evolução nos materiais usados para o método, mas este manteve-se fundamentalmente o mesmo que usamos hoje.

A via subcutânea (SC) foi usada para a administração de uma grande variedade de substâncias, desde a morfina e o ópio no século XIX, até à insulina e à heparina. Mais recentemente, tornou-se a via preferencial para produtos biológicos administrados geralmente por via endovenosa (EV), como peptídeos, proteínas maiores, citocinas, enzimas e anticorpos monoclonais [2].

Em cuidados paliativos há uma tradição do uso extenso da via SC para a administração de analgésicos, corticosteróides, antipsicóticos, antieméticos, benzodiazepinas, antibióticos, líquidos e outros. A via SC para a administração de fármacos em bólus ou em infusão contínua é a via preferencial quando a via oral (O) não está disponível.

As indicações principais para o uso da via SC são a incapacidade de tomar a medicação por via O, por disfagia provocada por um tumor da boca, da faringe ou do esófago ou por alterações neurológicas, e por náuseas e vômitos ou por má absorção.

A administração pela via SC é vantajosa em relação à via EV de várias maneiras. É menos invasiva e a facilidade do seu uso reduz a necessidade de recorrer a profissionais de saúde com frequência, o que reduz os custos dos cuidados de saúde. No entanto, quando os doentes têm um cateter EV (muitas vezes os doentes que fizeram quimioterapia têm um cateter central), estes podem ser aproveitados em várias circunstâncias. É também preferível, em geral, à via intramuscular (IM) porque é mais dolorosa e exige picadas repetidas, que pela via SC se podem evitar, inserindo um cateter tipo *butterfly* ou outro de pequeno calibre. A via SC é também mais apropriada para autoadministração do que a via EV ou IM [3]. Em relação à via O, tem a vantagem de evitar a metabolização de primeira passagem, de que resulta uma menor variabilidade individual e uma maior fracção do fármaco disponível na circulação sistémica [2]. Há também algumas desvantagens associadas à via SC, como a limitação do volume de administração, dor durante a injeção, possibilidade de irritação ou inflamação no local da infusão e absorção mais lenta em relação a outras vias. Em relação à via O tem a desvantagem de ser invasiva.

Fisiologia subcutânea

A pele é composta por três camadas, que são, de fora para dentro, a epiderme, a derme e a hipoderme. A hipoderme é o tecido SC onde se faz a administração SC dos fármacos. O tecido SC permite a mobilidade da pele, porque pode deslizar sobre as estruturas subjacentes [2]. Serve como um depósito de reserva de energia e como camada protectora. A temperatura do tecido SC varia de 30° a 36° C, com uma média de 34° C. O tecido SC é composto de capilares sanguíneos, capilares linfáticos, glóbulos de gordura e grandes moléculas intersticiais. Os glóbulos de gordura estão contidos pelos septos de tecido conjuntivo. O tecido conjuntivo é composto de colagénio, criando estruturas fibrosas com uma carga positiva. A matriz extracelular (MEC) contém ácido hialurónico e sulfato de condroitina, que são ambos grandes polissacarídeos com uma carga negativa. O líquido intersticial enche a MEC, mantendo um pH

de 7,4. A pressão tecidular é regulada por uma pressão hidrostática do líquido intersticial ligeiramente negativa e uma pressão coloidosmótica positiva [2].

Durante a administração SC, o fármaco é depositado dentro do líquido intersticial da MEC e difunde-se para o capilar sanguíneo ou linfático mais próximo. A camada SC varia em espessura conforme a região do corpo e o índice de massa corporal; em média as mulheres têm um tecido SC 5,1 mm mais espesso do que os homens. O efeito da idade na espessura do tecido SC não é uniforme, com aumento na parede abdominal e uma ligeira diminuição nas nádegas [2].

O fluxo do líquido intersticial relaciona-se directamente com o fluxo sanguíneo e pode ser sujeito a muitas variações durante o dia, incluindo alterações da postura, sono, exercício, temperatura externa e se a injeção foi administrada durante *stress* ou após uma refeição [3]. A reacção vascular a esses factores externos e os valores de base alteram-se com doenças, principalmente a obesidade.

A injeção SC é uma lesão traumática que altera localmente a estrutura da pele, trazendo um corpo estranho (agulha) e substâncias estranhas (o fármaco e os excipientes) para o contacto com componentes do sistema imunológico inato [3]. O tecido danificado desencadeia uma resposta inflamatória padrão. Os sinais clássicos de inflamação tecidular, como o calor e o rubor, reflectem a perfusão aumentada dos vasos sanguíneos e da permeabilidade que segue a injeção. Isto leva à extravasão de proteínas plasmáticas e à atração de leucócitos para a zona inflamada e várias cascatas bioquímicas com origem no compartimento vascular (ex., complemento, coagulação e sistema fibrinolítico) acedem ao espaço intersticial invadido para combater o material estranho, parar a hemorragia e iniciar a reparação tecidular. O aumento do fluxo sanguíneo a seguir à injeção é transitório, durando cerca de 1 hora. Embora as consequências para uma formulação de libertação modificada sejam limitadas, para uma formulação de libertação normal, um fluxo sanguíneo maior pode contribuir para uma absorção mais precoce [3].

Ao contrário de outras camadas da pele, a hipoderme tem poucos receptores de dor, é bem irrigada e tem baixa actividade proteolítica [4]. Os agentes terapêuticos injectados SC têm de passar através da MEC da pele para atingirem a circulação. A MEC representa uma barreira significativa à distribuição SC de muitos agentes, limitando tanto a biodisponibilidade como os volumes [4]. Os fármacos SC podem atingir a circulação sistémica tanto pelos capilares sanguíneos como pelos vasos linfáticos. A absorção dos solutos administrados ocorre por perfusão, difusão, balanço entre a pressão hidrostática/osmótica e a drenagem linfática. A velocidade de absorção dos fármacos é determinada sobretudo pela sua solubilidade. Moléculas pequenas atingem a circulação sanguínea através dos capilares sanguíneos; moléculas maiores atingem-na através dos vasos linfáticos e têm um início de acção mais lento.

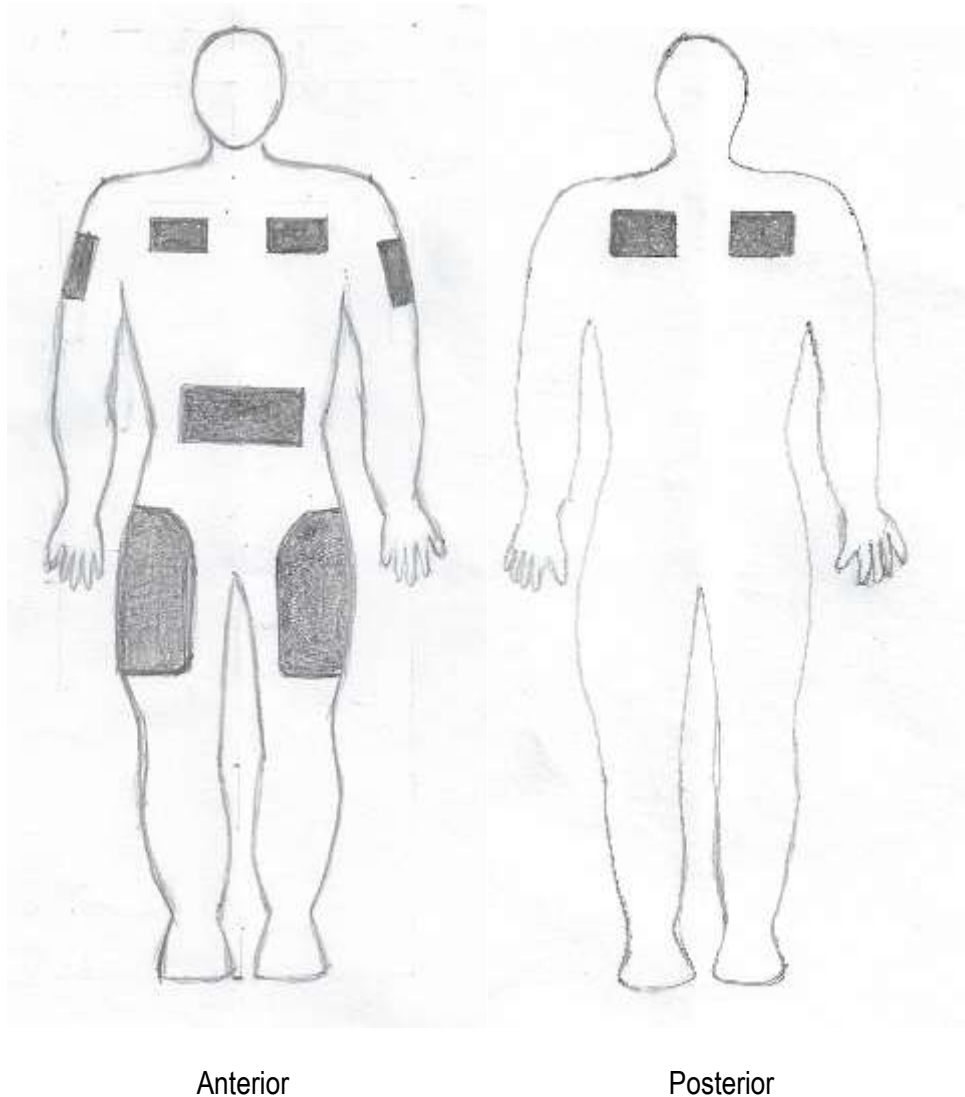
Locais para a inserção do cateter SC

Locais mais apropriados para colocar um cateter subcutâneo são (figura 1) [4-6]:

- Deve usar-se uma área com uma boa profundidade de tecido subcutâneo
- A parede abdominal tem uma superfície absorptiva grande, pelo que é útil para hidratação. A fossa ilíaca esquerda é considerada a área de preferência, pela sua distância máxima entre o cólon e a parede abdominal. Nos doentes caquéticos o abdómen é também a área preferencial.
- No tórax a melhor área é a anterior supra mamária e longe da axila.
- A região do deltóide dos braços pode ser usada, mas dificulta a posição do doente em decúbito lateral. Nos membros inferiores a face lateral das coxas pode também ser usada. Os membros superiores e inferiores são considerados as áreas mais dolorosas.
- Se o doente estiver inquieto ou agitado, a área escapular pode ser útil para prevenir a exteriorização
- Deve cobrir-se o local com um penso transparente que permita a inspecção do local

- O local deve ser observado regularmente para identificar problemas locais e se a velocidade da infusão está correcta (recomenda-se que seja feito de 4/4 horas).
- Ao substituir o local de infusão pode-se fazê-lo numa base de rotação

Figura 1. Locais de inserção da ISCC



Locais impróprios para injeção SC [5]:

- Pregas cutâneas
- Tecido mamário
- Num local tumoral
- Membro com edema ou linfedema

- Na parede abdominal se ascite de grande volume presente
- Proeminências ósseas
- Pele previamente irradiada
- Locais próximos de uma articulação
- Pele infectada e com outras lesões.

Se não houver reacções locais o cateter pode permanecer no mesmo local 7 dias ou mais. Se ocorrer uma reacção local, o cateter deve ser removido e colocado num noutro local. Há quem adicione 1 mg de dexametasona à infusão com a intenção de aumentar a sua duração [6], o que de facto acontece, mas pode haver precipitação (ver abaixo).

Medicação SC

Em cuidados paliativos usam-se fármacos que não têm licença para as indicações, vias ou doses. Mas o seu uso é apoiado pela literatura da especialidade.

Deve-se saber que a via SC relativamente à via IM [5]:

- A absorção pode ser mais lenta
- Fármacos irritantes podem causar reacções inflamatórias maiores
- O volume máximo de um bólus não deve ultrapassar 2,5 mL. Deve-se evitar ultrapassar este volume porque torna-se doloroso e favorece o aparecimento de induração e eritema, especialmente no caso de injeções repetidas [4]
- A absorção pode estar muito limitada em doentes em choque ou hipovolémicos.

Fármacos que não devem ser administrados por via subcutânea porque podem causar necrose dos tecidos:

- A maioria dos antibióticos
- Diazepam
- Clorpromazina

- Procloroperazina

Infusão subcutânea contínua

Infusão subcutânea contínua (ISCC) é um método muito usado em cuidados paliativos. Permite a infusão contínua de fármacos durante um certo período (quadro 1), mantendo uma dose constante, evitando os picos e vales de concentração dos fármacos. Permite o controlo de múltiplos sintomas, misturando fármacos compatíveis.

Os doentes com ISCC devem ser vigiados, porque pode ocorrer toxicidade provocada pelo fármaco ou fármacos, que, se não for detectada, leva a que a infusão prossiga causando mais toxicidade o que não acontece com a administração em bólus visto que exige a presença do profissional. Se isso ocorrer, deve-se parar a infusão e reavaliar a situação que pode dever-se a uma reacção indesejada ao fármaco ou a uma velocidade de infusão incorrecta, por engano ou por mau funcionamento do dispositivo.

Nos doentes que não estão a fazer uma forma de libertação modificada de um opióide pode iniciar-se a infusão imediatamente. Se o doente está a fazer um opióide oral de libertação modificada, deve iniciar-se a infusão na altura em que se daria a dose seguinte do opióide. No caso dos transdérmicos pode-se iniciar a infusão 12 horas depois de se retirar o adesivo. Se o doente tiver dor ou outros sintomas na hora de iniciar a infusão, pode dar-se uma dose de resgate ao iniciar a infusão. Se o doente puder retomar a medicação oral, pode interromper-se a infusão na altura de administrar o fármaco por via oral, podendo ser necessário na altura administrar uma dose de libertação normal porque a forma de libertação modificada leva algum tempo a atingir níveis terapêuticos [5].

Alguns fármacos, porém, podem administrar-se uma ou duas vezes por dia em vez de por ISCC, como o clonazepam, a dexametasona, o haloperidol e a levomepromazina, pela sua longa duração de acção, e a furosemida.

Quadro 1. Fármacos que se podem administrar em ISCC

Alfentanilo	Fenobarbital	Midazolam	Ranitidina
Butilescopolamina	Furosemida	Morfina	Sufentanilo
Cetamina	Haloperidol	Naloxona	Tramadol
Cetorolac	Levomepromazina	Octreotido	Valproato
Clonazepam	Levetiracetam	Ondansetron	
Fentanilo	Metoclopramida	Prometazina	

Em cuidados paliativos é frequente misturar-se 2 ou 3 fármacos na mesma seringa e geralmente recomenda-se que esse número não seja excedido. No entanto, por vezes misturam-se mais fármacos, mas o risco de incompatibilidade, naturalmente, aumenta.

Incompatibilidade

Incompatibilidade designa reacções químicas que ocorrem quando se diluem ou misturam fármacos, resultando na formação de químicos que podem ser inactivos terapêuticamente ou tóxicos. A incompatibilidade pode revelar-se por alterações visíveis, como turvação, alteração da cor ou o aparecimento de cristais, mas algumas alterações podem não alterar a aparência do líquido. Há vários factores que afectam a estabilidade dos fármacos, como a luz, o calor, o pH, o tempo e o volume do diluente. Por isso, nas ISCC é importante saber se a solução será estável por 24 horas à temperatura ambiente [5].

Um dos preditores mais úteis de incompatibilidade é o pH, que pode afectar a solubilidade dos fármacos e a estabilidade química da mistura. A maioria dos fármacos administrados por ISCC são ácidos, só alguns são alcalinos como o cetorolac, a dexametasona, o diclofenac, o fenobarbital e a furosemida [7]. Consequentemente, as combinações que envolvem esses fármacos tendem a ser incompatíveis e devem, por isso, ser administrados em infusões separadas. Se o pH for alterado pela adição de outro fármaco, a solubilidade pode diminuir e o fármaco precipitar, resultando num líquido turvo, como pode suceder quando se adiciona

dexametasona a outros fármacos. Com a agitação da solução a turvação pode desaparecer, mas se permanecer, a mistura é, claramente, fisicamente incompatível [7]. A turvação momentânea pode dever-se à grande alteração do pH na área em que a dexametasona foi colocada; mas depois da mistura a alteração do pH pode ser minimizada e os fármacos permanecerem dissolvidos.

No caso de a solução permanecer clara ou a turvação for transitória e não se dispuser de um estudo analítico (o único método definitivo para determinar se a combinação é estável) a compatibilidade pode avaliar-se pelo efeito clínico.

Diluentes

O diluente a usar nas ISCC podem ser a água para injeção, o cloreto de sódio a 0,9% ou a glicose a 5%. A água para injeção é compatível com todos os fármacos que se usam em cuidados paliativos, mas devido à sua hipotonicidade pode provocar dor. O cloreto de sódio a 0,9% tem a vantagem de ser isotónico e, por isso, causa previsivelmente menos reacções no local da infusão; é, no entanto, incompatível com a ciclizina e a diamorfina (mas em Portugal isso não é problemático porque esses fármacos não se usam), e o haloperidol em concentrações > 1 mg/mL. A glicose a 5% também se pode usar, excepto com fármacos alcalinos como o cetorolac, a dexametasona, o fenobarbital e a furosemida, porque é ácida.

Reacções cutâneas

Se ocorrerem reacções cutâneas locais:

- Usar um fármaco menos irritante, se possível
- Usar uma cânula plástica em vez de um *butterfly*
- Mudar o local de injeção profilacticamente cada 2 a 3 dias
- Infundir de 12/12 horas em vez de 24/24, aumentando assim a diluição
- Aplicar um creme a 1% de hidrocortisona à volta do local de inserção da agulha

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
- Não causa septicemia ou infeções 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 porque estão próximos da morte, a nutrição e a hidratação não provaram prolongar a vida nem melhorar o bem-estar dos doentes [8]. 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 [8]. 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 NaCl a 0,9%. Pode também usar-se glicose a 5%, ao contrário das advertências anteriores quanto ao seu uso [8]. Há quem use hialuronídase 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 [9]; 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 [10].

As duas maiores determinantes em matar bactérias são a concentração do antibiótico e o tempo durante o qual o antibiótico permanece em contacto com a bactéria [10]. A área abaixo da curva (AUC) da concentração sérica depois de uma dose de antibiótico mede quão alto (concentração) e quão longo (tempo) o nível do antibiótico permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM; concentração do antibiótico que é necessária para inibir o crescimento da bactéria) durante qualquer intervalo de dose [10]. A maioria dos estudos mostraram que a administração SC de antibióticos em comparação com a administração IM ou EV reduz a concentração máxima.

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 CIM para o microrganismo em causa; neste caso, o tempo em que a concentração permanece acima da CIM é o mais importante para a sua eficácia, não a concentração máxima. Portanto, a concentração máxima 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 [10].

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 [10].

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 [10].

Cefepima

Num estudo de 10 doentes a administração SC de cefepina 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 [11].

Amicacina

A amicacina pode-se administrar por via SC na dose de 15 mg/kg/dia em doentes com função renal normal [10]. 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 L 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 [10].

Teicoplanina

Na dose de 6mg/Kg/dia SC, relativamente à via EV, mostrou uma mais alta concentração máxima, mas demorou mais tempo a atingi-la. A AUC foi semelhante [10].

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 concentração máxima foi menor e o tempo para a concentração máxima (tempo máximo) foi mais tardio, mas a AUC foi semelhante [10].

Piperacilina/tazobactam

Foi recentemente publicado um caso clínico reportando a administração SC de piperacilina/tazobactam na dose de 4,5 g em 50 mL de NaCl a 0,9% de 6/6 horas a um débito de 8,4 mL/hora. Portanto, uma infusão contínua de 6 horas, sem bomba de infusão. Ao fim de 6 horas a infusão era temporariamente interrompida e a área massajada; a localização da infusão era mudada a cada 24 horas. Tratava-se de um caso de pneumonia nosocomial num indivíduo de 88 anos que foi tratado desse modo durante 10 dias, ao fim dos quais o tratamento foi suspenso por melhoria clínica e dos parâmetros inflamatórios [12].

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 [13].

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 [14]. Para as injeções em bólus utilizaram-se três locais que se iam alternando. Concluiu-se que o fenobarbital SC é bem tolerado. A recomendação de

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] pode, portanto, não ser necessária.

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 [15]. 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 supra-renal. 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 [16].

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 [17].

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 [18].

Naloxona

Num estudo comparativo entre a administração de naloxona por via EV e SC em emergências 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 ≥ 10 /minuto foi o mesmo; a absorção mais lenta da naloxona pela via SC foi compensada pelo tempo necessário para estabelecer a via EV [19].

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.

Administração de fármacos por ISCC

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.

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.

Quadro 1. Agentes únicos

Fármaco	Observações
Alfentanilo	Sem limite máximo de dose
Butilescopolamina	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 µg/24 horas
Tramadol	Até 400 mg/24 horas

*Foram usadas doses mais altas

Quadro 2. Combinação de 2 fármacos [5]

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

Quadro 3. Combinação de 3 fármacos [5]

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

Quadro 4. Compatibilidade física da combinação 4 fármacos [7]

Alfentanilo	Haloperidol	Butilescopolamina	Midazolam
		Levomepromazina	
		Metoclopramida	
		Octreotido	
	Butilescopolamina	Levomepromazina	Octreotido
			Ondansetron
			Octreotido
	Levomepromazina	Metoclopramida	Midazolam
		Octreotido	
	Morfina	Haloperidol	Butilescopolamina
Levomepromazina		Prometazina	
Midazolam		Midazolam	
Cetamina		Metoclopramida	midazolam
Levomepromazina		Metoclopramida	Midazolam
			Octreotido
Midazolam		Cetamina	haloperidol
			Metoclopramida
Tramadol	Haloperidol	Butilescopolamina	Midazolam
Clonazepam	Levomepromazina	Butilescopolamina	Octreotido

Quadro 5. Compatibilidade física da combinação 5 fármacos [7]

Alfentanilo	Levomepromazina	Butilescopolamina	Haloperidol	Midazolam
		Metoclopramida	Octreotido	ondansetron Midazolam
Morfina	Haloperidol	Metoclopramida	Butilescopolamina	Midazolam
Tramadol	Haloperidol	Butilescopolamina	Metoclopramida	Midazolam

Referências

1. Kravetz RE. Hypodermic Syringe. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2614–2615.
2. Dubbelboer IR, Sjögren E. Physiological based pharmacokinetic and biopharmaceutics modelling of subcutaneously administered compounds – An overview of in silico models. *Int J Pharm* 2022;621:121808
3. Pepin XJH, Grant I, Wood JM. SubQ-Sim: A Subcutaneous Physiologically Based Biopharmaceutics Model. Part 1: The Injection and System Parameters. *Pharm Res* 2023;40:2195–2214.
4. Duems-Noriega O, Ariño-Blasco S. Subcutaneous fluid and drug delivery: safe, efficient and inexpensive. *Rev Clin Gerontol* 2015;25:117-146.
5. NHS – Lanarkshire. Guidelines for the use of subcutaneous medications in palliative care. 2011
6. Queensland Government. Guidelines for syringe driver management in palliative care. 2nd ed 2010.
7. Dickman A, Schneider J. The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care. 3^a ed. Oxford University Press, 2011.
8. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician* 2001;64:1575-1578.
9. Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med* 1982;307:356-358.

10. Gallardo R Gamboa FM. Feasibility of subcutaneous antibiotics for palliative care patients. *Glob Drugs Therap* 2017;2:1-5 .
11. Walker P, Neuhauser MN, Tam VH, Willey JS, Palmer JL, et al. Subcutaneous administration of cefepime. *J Pain Symptom Manage* 30;2005:170-174.
12. Leanza GM, Liguoro B, Giuliano S, et al. The Subcutaneous Administration of Beta-Lactams: A Case Report and Literary Review—To Do Small Things in a Great Way. *Infect Dis Rep* 2024;16:93-104.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013;169:147-154.
17. 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.
18. 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.
19. 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.