

Medicamentos de uso *off-label* para terapia subcutânea: uma revisão sistemática

Off-label drugs for subcutaneous therapy: a systematic review

Fármacos no indicados en la etiqueta para terapia subcutânea: una revisión sistemática

Fernanda Maria Ramos dos Santos¹, Danielle Galdino de Paula², Alice Andrade Antunes³, Maria Fernanda Barbosa⁴

Como citar esse artigo. Santos FMR. Paula DG. Antunes AA. Barbosa MF. Medicamentos de uso off-label para terapia subcutânea: uma revisão sistemática. Rev Pró-UniversUS. 2024; 15(3)Especial;33-46.



Resumo

Objetivo: O estudo teve como objetivo identificar e analisar evidências sobre medicamentos administrados por via subcutânea para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia. **Método:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura entre 2013 e 2023, utilizando bases de dados como Pubmed, LiLACS, SCIELO e Google. **Resultados:** 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. **Conclusões:** O estudo permitiu a identificação dos medicamentos mais utilizados em cuidados paliativos que são passíveis de administração off-label por via subcutânea. No entanto, destaca-se a necessidade de estabelecimentos de critérios rigorosos para sua utilização devido à precaução indicada pelo nível de evidência, enfatizando a importância de estudos mais consistentes nessa área.

Palavras-chave: Hipodermoclise; Infusão Subcutânea; Fluidoterapia; Antieméticos; Dispneia; Cuidados Paliativos.

Abstract

Objective: The study aimed to identify and analyze evidence on subcutaneously administered drugs for hydration and control of pain, nausea, vomiting and dyspnea. **Method:** A systematic literature review was carried out between 2013 and 2023, using databases such as Pubmed, LiLACS, SCIELO and Google. **Results:** 22 scientific articles and 2 guides from renowned palliative care institutions were qualitatively analyzed. Off-label subcutaneous administration was considered safe and effective in 77.3% of the studies, despite the low robustness of the evidence. **Conclusions:** The study enabled the identification of the most commonly used drugs in palliative care that can be off label administered via subcutaneous route. However, the need to establish strict criteria for its use stands out due to the precaution indicated by the level of evidence, emphasizing the importance of more consistent studies in this area.

Key words: Hypodermoclysis; Subcutaneous Infusion; Fluid Therapy; Antiemetics; Dyspnea; Palliative Care.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue identificar y analizar la evidencia sobre fármacos de administración subcutánea para la hidratación y el control del dolor, las náuseas, los vómitos y la disnea. **Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura entre 2013 y 2023, utilizando bases de datos como Pubmed, LiLACS, SCIELO y Google. **Resultados:** Se analizaron cualitativamente 22 artículos científicos y 2 guías de reconocidas instituciones de cuidados paliativos. La administración subcutánea off-label fue considerada segura y eficaz en el 77,3% de los estudios, a pesar de la baja robustez de la evidencia. **Conclusiones:** El estudio permitió identificar los fármacos más utilizados en cuidados paliativos que pueden administrarse fuera de etiqueta por vía subcutánea. Sin embargo, destaca la necesidad de establecer criterios estrictos para su uso debido a la precaución que indica el nivel de evidencia, enfatizando la importancia de estudios más consistentes en esta área.

Palabras clave: Hipodermoclisis; Infusión Subcutánea; Fluidoterapia; Antieméticos; Disnea; Cuidados Paliativos.

Afiliação dos autores:

¹Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional (PPGSTEh). Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: nandarsantos@yahoo.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1648-6546>

²Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Fundamental, Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: danielle.paula@unirio.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-6828>

³Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar – Mestrado Profissional (PPGSTEh). Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: andradealice@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-6730>

⁴Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA. Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: mbarbosa@inca.gov.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-6151>

* E-mail de correspondência: nandarsantos@yahoo.com.br

Recebido em: 04/01/24 Aceito em: 06/08/24.

Introdução

Pacientes com dificuldades de acesso venoso e intolerância oral às terapias demandam alternativas seguras e eficazes para a administração de medicamentos^{1,2}. Estudos indicam que a via subcutânea (SC) é uma opção útil, especialmente em pacientes idosos, críticos, de cuidados paliativos (CP) e/ou com falência de acesso venoso periférico, abrangendo hidratação, controle sintomático de dor, náuseas, vômitos, dispneia e nutrição^{3,4}. Além de ser uma opção de baixo custo e fácil manuseio, a administração subcutânea é praticamente indolor, promovendo aceitação e adesão ao tratamento⁵⁻⁷. Essa prática é amplamente empregada em CP e geriatria, estendendo-se a pacientes de todas as idades e diagnósticos em diversos contextos de cuidado, inclusive na assistência domiciliar⁸.

Todavia, no Brasil, a via SC ainda é pouco utilizada na prática clínica hospitalar e domiciliar⁹. Pesquisas apontam que o principal motivo para a subutilização da via SC é justamente a falta de experiência e a falta de diretrizes que orientem a aplicação da mesma com relação a quais medicamentos (e de que forma) podem ser utilizados^{10,11}. Ademais, a oferta de medicamentos aprovados pela regulação sanitária por essa via é escassa^{12,13}, o que faz com que a administração de medicamentos pela via SC seja, em sua grande maioria, uma prática *off-label*. Contudo, existem experiências bem-sucedidas nessa área tal qual a utilização de dexametasona para tratar a dor no câncer avançado¹⁴.

Quando um medicamento aprovado pelas autoridades regulatórias é utilizado fora dos padrões previstos em bula, naturalmente surgem preocupações com relação à segurança do paciente e eficácia terapêutica e o fabricante não tem mais responsabilidade por danos que possam ocorrer ao paciente em razão da utilização¹⁵. Dentre os aspectos de segurança e eficácia relacionados ao uso *off-label* de medicamentos destacam-se as reações adversas a medicamentos (RAMs) (segurança), os resultados terapêuticos obtidos na prática (eficácia ou ineficácia), além do número e o grau das evidências científicas que embasem a mesma (segurança e eficácia)¹⁶.

Contudo, ressalta-se também que o uso *off-label* de medicamentos é frequente e justifica-se também pela carência e dificuldade de realização de ensaios clínicos em determinadas populações (CP, geriatria, neonatos, terapia intensiva etc.), pois tais ensaios esbarrariam em óbvias questões éticas e legais¹⁶⁻¹⁸. Pesquisas vêm apontando um elevado e crescente uso de medicamentos *off-label* não apenas em CP, mas também na oncologia, pediatria e terapia intensiva¹⁷⁻²¹. Cumpre ratificar, todavia, que tal prática não é ilegal, nem necessariamente incorreta, e pode, inclusive, ser prevista e recomendada por protocolos institucionais e

diretrizes internacionais¹⁶.

Isto posto, o uso *off-label* de medicamentos deve basear-se em evidências que apoiem seu uso em cenários clínicos específicos carentes de dados robustos, onde o benefício teórico superaria os riscos potenciais²⁰, como cenários de CP. Ademais, o uso de medicamentos *off-label* também se justifica (e explica), quando estudos demonstrarem vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas já existentes²¹, tal qual acontece com o uso *off-label* de medicamentos pela via SC^{9,22}.

Assim, é de se esperar que tais fatores (uso *off-label* de medicamentos pela via SC associado à ausência de diretrizes norteadoras) gerem entraves para a prescrição e correta utilização da via, podendo favorecer a ocorrência de erros de medicação devido à falta de informações completas, evidências científicas limitadas (em número e/ou qualidade) e falta de familiaridade dos profissionais de saúde com a via, o que colocaria em risco não apenas a segurança do paciente como também dos profissionais de saúde envolvidos na assistência. Ademais há de se considerar também que o uso *off-label* de medicamentos tornam os já vulneráveis pacientes (seja de CP, CTI, neonatos etc.) ainda mais susceptíveis a injúrias provenientes de erros de medicação por tal prática: a gravidade / complexidade de seus quadros clínicos (muitas vezes inconscientes ou mantidos sedados) e o elevado número de medicamentos que fazem uso, torna-os especialmente vulneráveis às RAMs e/ou erros de medicação^{17, 20}. Assim, a segurança do paciente deve ser priorizada e deve estar na vanguarda das práticas seguras de medicação²¹.

Mediante o exposto, o estudo tem por objetivo identificar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre medicamentos e soluções usados para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia, buscando as informações mais atuais acerca de quais medicamentos (e de que forma) podem ser seguros e eficazmente administrados por via SC.

Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura acerca do uso de medicamentos *off-label* para administração SC e uma pergunta norteadora foi definida de modo a ficar estabelecido o rol de medicamentos e sintomas que se deseja controlar com o uso da via SC. Assim, utilizando-se a estratégia PICO (acrônimo para: População, Intervenção e Contexto), a seguinte questão foi elaborada: “Quais são as evidências disponíveis sobre medicamentos e soluções usados para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia?”

Estratégia de busca da Revisão Sistemática

Foi utilizado o portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPEs Cafe) para acesso às bases de dados e bibliotecas virtuais. A revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Pubmed, LiLACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e *Google^R* com o intuito de encontrar todos os artigos que avaliassem os medicamentos que eram passíveis de administração por via SC, para que fossem utilizados para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia.

A partir de uma busca no DeCS/MeSh (Descritores em Saúde da Biblioteca Virtual em Saúde do Brasil / *Medical Subject Headings da National Library of Medicine* dos Estados Unidos) foram considerados os seguintes descritores combinados, tanto em inglês como em português: hipodermoclise (*hypodermoclysis*), infusão subcutânea (*subcutaneous infusions*), soluções de reidratação (*rehydration solutions*), fluidoterapia (*fluid therapy*), manejo da dor (*pain management*), dor do câncer (*cancer pain*), antieméticos (*antiemetics*), dispneia (*dyspnea*), cuidados paliativos (*palliative care*) e orientações (*guidelines*) com cruzamentos acompanhados da expressão booleana “and”, conforme descrito no Quadro 1.

Além disso, a lista de referência de cada artigo selecionado foi criteriosamente revisada a fim de identificar quaisquer outros artigos que pudessem não ter sido identificados na busca de dados descrita para realização da revisão sistemática. Este estudo foi registrado na plataforma *Open Science Framework Registries* (OSFREGISTRIES) (doi: 10.17605/OSF.IO/N67BT).

Critérios de inclusão e exclusão: foram adotados os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos publicados e disponíveis gratuita e integralmente em português, espanhol e/ou inglês; (2) artigos publicados cujos grupos populacionais tenham perfis semelhantes ao grupo a que se destina (humanos maiores de 18 anos em controle sintomatológico de dor, náuseas, vômitos e dispneia com doenças crônicas avançadas em progressão e/ou em falência de acesso venoso periférico); (3) artigos publicados cujos medicamentos utilizados para administração por via SC sejam padronizados no Brasil; (4) artigos publicados ou diretrizes ou manuais ou *guidelines* (nacionais ou internacionais) gratuitamente disponíveis na internet que apontem também doses usuais, diluições, volumes administrados e incompatibilidades medicamentosas. Foi previamente estabelecido que o recorte temporal enquadrasse os últimos dez anos, podendo ser reduzido até os últimos cinco anos, se o número de artigos encontrados que abordasse a temática fosse muito expressivo.

Os critérios de exclusão foram: (1) os medicamentos estudados pertencessem a grupos, que apesar de passíveis de administração SC, não fossem o foco deste estudo (administração em *bolus*), tais como: insulinas, vacinas, antitrombóticos, antibióticos e quaisquer outros medicamentos que não atendessem à hidratação e/ou controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia em pacientes com indicação para terapia SC; (2) artigos selecionados que, após leitura na íntegra, não respondessem à pergunta norteadora; (3) artigos repetidos nas diferentes bases de dados. Ainda assim, seria possível que alguns artigos selecionados apresentassem medicamentos que não fossem padronizados no Brasil. Tais medicamentos seriam desconsiderados para efeitos deste estudo. Dissertações e teses que tenham sido publicadas como artigos também seriam desconsideradas.

Coleta de dados: selecionados os artigos, diretrizes, manuais e *guidelines* para realização da revisão sistemática, foram extraídas e tabuladas as seguintes informações de cada publicação: primeiro autor, ano e país da publicação; metodologia; nível de evidência de cada estudo; bem como outras variáveis consideradas interessantes para esta pesquisa tais quais: os medicamentos e as doses usuais administradas por via SC, os diluentes utilizados, volumes de diluição, tempo de infusão, incompatibilidades medicamentosas, entre outras.

Análise de dados da revisão sistemática: verificada a adequação aos critérios de inclusão, foi realizada uma leitura criteriosa das publicações selecionadas e, a fim de apresentar de forma clara e organizada o processo de identificação e seleção das evidências, seguiu-se a recomendação PRISMA²³. As informações extraídas dos artigos selecionados foram categorizadas e uma tabela foi desenvolvida para facilitar a exposição das referências (em ordem cronológica) contendo as seguintes informações: autores, ano, país, título, metodologia, níveis de evidência, entre outras.

Para a determinação quantitativa dos medicamentos e soluções usados para infusão por via SC que servem para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia foi utilizado o recurso estatístico de frequência simples. Posteriormente, os dados coletados foram revisados e analisados qualitativamente por três revisores independentes que avaliaram a qualidade das publicações selecionadas, com vistas a possibilitar, posteriormente, a elaboração do guia de medicamentos para administração *off-label* por via SC. Para verificação da qualidade das evidências dos estudos/artigos analisados (quanto ao nível e grau de recomendação) foi utilizado o instrumento *Oxford Centre Evidence-Based Medicine*.

Quadro 1. Referências obtidas por base de dados e cruzamento das palavras-chave

Base de dados	Cruzamentos por palavras-chave	Artigos	Total
P U B M E D	<i>Hypodermoclysis and rehydration solutions</i>	3	503
	<i>Subcutaneous infusions and rehydration solutions</i>	6	
	<i>Hypodermoclysis and fluid therapy</i>	76	
	<i>Subcutaneous infusions and fluid therapy</i>	131	
	<i>Hypodermoclysis and pain management</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and pain management</i>	42	
	<i>Hypodermoclysis and cancer pain</i>	5	
	<i>Subcutaneous infusions and cancer pain</i>	32	
	<i>Hypodermoclysis and antiemetics</i>	1	
	<i>Subcutaneous infusions and antiemetics</i>	24	
	<i>Hypodermoclysis and dyspnea</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and dyspnea</i>	13	
	<i>Hypodermoclysis guidelines</i>	7	
<i>Subcutaneous infusions guidelines</i>	66		
<i>Hypodermoclysis and palliative care</i>	19		
<i>Subcutaneous infusions and palliative care</i>	78		
L I L A C S	<i>Hypodermoclysis and rehydration solutions</i>	1	137
	<i>Subcutaneous infusions and rehydration solutions</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and fluid therapy</i>	3	
	<i>Subcutaneous infusions and fluid therapy</i>	1	
	<i>Hypodermoclysis and pain management</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and pain management</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and cancer pain</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and cancer pain</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and antiemetics</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and antiemetics</i>	3	
	<i>Hypodermoclysis and dyspnea</i>	1	
	<i>Subcutaneous infusions and dyspnea</i>	1	
	<i>Hypodermoclysis guidelines</i>	16	
<i>Subcutaneous infusions guidelines</i>	91		
<i>Hypodermoclysis and palliative care</i>	15		
<i>Subcutaneous infusions and palliative care</i>	5		
S C I E L O	<i>Hypodermoclysis and rehydration solutions</i>	0	11
	<i>Subcutaneous infusions and rehydration solutions</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and fluid therapy</i>	3	
	<i>Subcutaneous infusions and fluid therapy</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and pain management</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and pain management</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and cancer pain</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and cancer pain</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and antiemetics</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and antiemetics</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis and dyspnea</i>	0	
	<i>Subcutaneous infusions and dyspnea</i>	0	
	<i>Hypodermoclysis guidelines</i>	0	
<i>Subcutaneous infusions guidelines</i>	0		
<i>Hypodermoclysis and palliative care</i>	6		
<i>Subcutaneous infusions and palliative care</i>	2		
Total			651

Fonte. Elaborado pelas autoras, 2023.

Resultados e Discussão

O levantamento bibliográfico e seleção dos artigos e guias foi realizado pelo pesquisador principal de forma *online*, entre novembro de 2022 e janeiro de 2023, e todo este processo de seleção está graficamente descrito por um fluxograma na Figura 1, conforme a diretriz PRISMA 2020 (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises)²³.

A fim de evitar viés na análise dos artigos selecionados, esta etapa foi revisada por duas revisoras independentes (R1 e R2) e eventuais discordâncias foram resolvidas entre o pesquisador principal e um terceiro revisor especialista no método (R3). Uma busca no *Google*^R identificou 5 manuais/guias de administração de medicamentos por via SC provenientes de instituições públicas, privadas e filantrópicas consideradas de excelência e/ou referência, a saber: Instituto Nacional do Câncer (INCA-MS), Sociedade

Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), Hospital Sírio Libanês (HSL) e da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (UFC). Após leitura integral, 3 foram eliminados: ou por apresentarem em suas referências o guia da SBGG (que já fazia parte do conjunto inicial desta seleção) ou por apresentar referências mais antigas que os artigos selecionados nesta revisão. Assim, foram selecionados o manual: “Cuidados Paliativos: Vivências e Aplicações práticas do Hospital do Câncer IV”, do INCA, MS de 2021 e o guia “O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos”, da SBGG e da Academia Nacional de Cuidados Paliativos, ANCP, 2ª edição, de 2017.

Após a seleção dos artigos e dos guias, algumas informações e condições consideradas essenciais para o desenvolvimento deste estudo, foram extraídos e tabulados conforme Quadros 2 e 3.

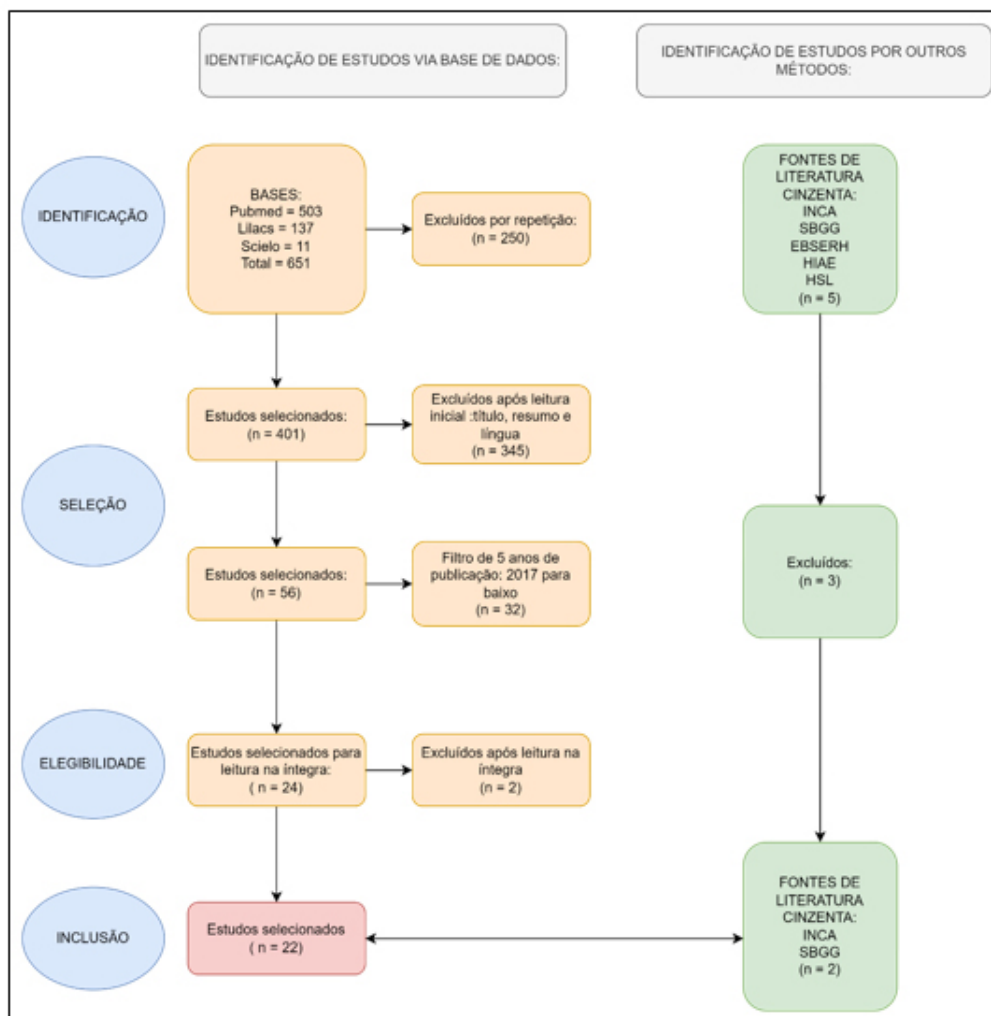


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos elaborado com base no PRISMA 2020

Fonte. Elaborado pelas autoras, 2023.

Quadro 2. Artigos selecionados.

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Agar 2022 Austrália	Investigating the benefits and harms of hypodermoclysis of patients in palliative care: A consecutive cohort study	Estudo de coorte	Hidratação	Apresenta os tipos de soros utilizados: SF, SG ou ambos, bem como volumes médios administrados em 24h e tempo médio de duração da infusão. (não especifica o SG utilizado nem velocidade de infusão)	Edema dos membros (21,5%) e 4 reações relacionadas a infusão (todas de grau 1) (4,7%)	Sim	2b
Bolela 2022 Brasil	<i>Cancer patients in Palliative Care: occurrences related to venipuncture and hypodermoclysis</i>	Estudo observacional	Controle da dor, hidratação, (e antibioticoterapia)	Não informa os medicamentos mais utilizados para hidratação, analgesia e antibioticoterapia. (não tem informação de medicamentos, doses, diluentes, diluições, infusões praticadas)	Relata ocorrência de sinais flogísticos e hematoma, de fácil resolução	Sim (segurança)	2c
Danielsen 2022 Dinamarca	<i>Absorption rate of subcutaneously infused fluid in ill multimorbid older patients</i>	Estudo exploratório transversal	Hidratação	Soro fisiológico contendo um marcador. Volume: 235 ml. Velocidade infusão controlada: 125ml/h (primeiros 10 minutos) e 250 ml/h após, se não houvesse relato de desconforto. Tempo de infusão: 1h.	Não relata	Sim	4
Adem 2021 Arábia Saudita	<i>Effectiveness and Safety of Hypodermoclysis Patients With Cancer: A Single-Center Experience From Saudi Arabia</i>	Estudo observacional	Hidratação	Informa os diferentes fluidos infundidos, o volume máximo infundido por gravidade: 1000 ml/24h, o volume de fluidos infundidos por sítio: 1000 ml Velocidade de infusão: 0,5 a 2ml por minuto. Tempo de infusão para 1l: 8, 10 ou 12h (metade para 500ml) Média de dias de infusão:3,22 dias.	Um único paciente apresentou vermelhidão na pele, que diminui posteriormente, sem necessidade de intervenção e foi estatisticamente insignificante	Sim	2c
Kiani 2021 Austrália	<i>Lidocaine Continuous Subcutaneous Infusion for Neuropathic Pain in Hospice Patients: Safety and Efficacy</i>	Estudo observacional / Série de casos	Controle da dor	Apresenta faixa das doses diárias de lidocaína utilizadas em infusão contínua SC, tempo de tratamento variável, bem como as infusões (não informa diluentes nem diluições)	Desconforto local em 4 (de 15) pacientes	Sim	2c
Mendis 2021 Austrália	<i>Palliative care and COVID-19 in the Australian context: a review of patients with COVID-19 referred to palliative care</i>	Estudo observacional	Dispneia (e agitação/delirium)	Cita medicamentos e doses máximas utilizadas em 24h para controle de sintomas: midazolam, morfina, haloperidol, metoclopramida, fentanil etc. (não informa diluentes, diluições nem velocidade da infusão contínua)	Não relata	Não se aplica.	2c

Quadro 2 (cont.). Artigos selecionados.

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Reid 2021 Reino Unido	<i>Death from COVID-19: management of breathlessness: a retrospective multicentre study</i>	Estudo observacional	Dispneia	Apenas cita os principais benzodiazepínicos (midazolam) e opióides utilizados em infusão contínua SC, bem como suas doses médias. (não informa diluentes, diluições e velocidade de infusão.)	Não relata	Não	2c
Baker 2020 Reino Unido	<i>An evaluation of continuous subcutaneous infusions across seven NHS acute hospitals: is there potential for 48-hour infusions?</i>	Estudo observacional	Não	Sim	Não se aplica	Sim (eficácia)	2c
Barreto Annes 2020 Brasil	<i>Subcutaneous Versus Intravenous Rehydration in Hospitalized Older Adults: A Meta-Analysis</i>	Revisão sistemática com meta análise	Hidratação	Os estudos controlados selecionados informam detalhadamente os fluidos utilizados, bem como os volumes e tempo.	Flebites, celulites, eritema e dor: todos de baixo nível de evidência	Sim	1a
Brown 2020 Reino Unido	<i>Furosemide in end-stage heart failure: community subcutaneous infusions</i>	Estudo observacional	Dispneia	Apresenta a dose inicial de furosemida e a faixa de dose utilizada, bem como definição empírica de proporção 1:1 da dose oral e tipo de infusão: contínua. (não apresenta diluentes, diluições e velocidade de infusão administrados)	Um paciente (3%) desenvolveu uma reação no sítio de infusão necessitando tratamento com antibiótico oral	Sim	2b
Cintra 2020 Brasil	<i>Hypodermoclysis for correction of hyperosmolar dehydration and severe electrolyte disturbances: a case report</i>	Relato de caso	Hidratação	Soro glicosado 5%, 1000 ml/24h por 7 dias (não informa velocidade de infusão)	Não relata	Sim	4

Quadro 2 (cont.). Artigos selecionados.

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Coelho 2020 Brasil	<i>Hypodermoclysis as a Strategy for Patients With End-of-Life Cancer in Home Care Settings</i>	Estudo quantitativo e retrospectivo	Controle de dor, náuseas e vômitos, dispneia, hidratação, entre outros	Apresenta os sintomas mais controlados via SC, bem como as classes terapêuticas mais utilizadas por essa via. (não informa medicamentos, doses, diluentes, diluições e tipos de infusão praticados)	Inchaços (3%), abscessos (2,1%), eritemas (1,7%) e outros (3%)	Sim	2c
Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Danielsen 2020 Dinamarca	<i>Harms and Benefits of Subcutaneous Hydration in Older Patients: Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Revisão sistemática e meta análise	Hidratação	Os estudos selecionados informam os tipos de soros utilizados. Os volumes infundidos e a duração da infusão variavam de acordo com o estudo.	Coceira, extravasamento, dor, hematomas e edemas: baixa gravidade, sem necessidade de tratamento adicional e prolongamento da internação, exceto por 1 único caso.	Sim (para segurança, porém menos eficaz)	3a
Diaz 2020 Espanha	<i>Perfusión de furosemida subcutánea como tratamiento paliativo en insuficiencia cardiaca refractaria</i>	Relato de caso	Dispneia	Dose: 125 mg/24h. Diluição: 625mg de furosemida em 177,5 mg de Soro fisiológico. Concentração: 10mg/ml. Velocidade de infusão: 2ml/h. Tempo: 5 dias.	Enrijecimento e endurecimento não dolorosos na zona de inserção do infusor, sugestivo de celulite, com resolução completa com troca da região de infusão e uso de antibiótico.	Sim	4
Furst 2020 Suécia	<i>Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center</i>	Estudo de coorte	Controle da dor	Cita o uso de midazolam e opóides em ICSC e suas doses médias (não informa diluente, diluições e velocidades de infusão.)	Não relata	Sim	2b

Quadro 2 (cont.). Artigos selecionados.

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Genzor 2020 Espanha	<i>Guía de práctica clínica para el manejo de la vía subcutánea / Clinical practice guide for the management of the subcutaneous route</i>	Guia / manual	Abrange todos os sintomas	Sim	Não se aplica	Sim	5
Hawley 2020 Canadá	<i>Subcutaneous Lidocaine for Cancer-Related Pain</i>	Estudo controlado randomizado	Controle da dor	Dose única de infusão contínua SC de lidocaína a 10mg/kg durante 5,5h. Resposta ineficiente para controle da dor. (não informa diluentes nem diluições).	Não relata	Não	1b
Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Lovell 2020 Reino Unido	<i>Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care</i>	Estudo observacional	Controle da dor e dispneia (agitação, delirium, secreções, tosse, febre etc.)	Apresenta medicamentos administrados por via SC para alívio de sintomas, inclusive algumas associações (misturas) (não informa diluentes, diluições nem como verificou compatibilidade e/ou estabilidade das misturas realizadas)	Não relata	Não se aplica.	2c
Moreira 2020 Brasil	<i>Caracterização de pacientes sob cuidados paliativos submetidos à punção venosa periférica e à hipodermoclise</i>	Estudo observacional	Controle da dor (e antibioticoterapia)	Cita os medicamentos mais utilizados: dipirona, morfina, ondansetrona e dexametasona. (não informa doses, diluentes, diluições ou infusões utilizadas)	Não relata	Não se aplica.	2c
Gabriel 2019 Reino Unido	<i>A Guide to Subcutaneous Infusion</i>	Guia / manual	Cita indicações: hidratação, controle da dor, náuseas e vômitos, entre outros	Apenas cita alguns medicamentos de acordo com os sintomas. (não informa diluentes, diluições, infusões nem compatibilidades)	Não se aplica	Sim	5

Quadro 2 (cont.). Artigos selecionados.

Autor Ano País	Título	Metodologia	Sintoma de interesse	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e/ou eficaz?	Nível de evidência
Guedes 2019 Brasil	<i>Complicações da via subcutânea na infusão de medicamentos e soluções em cuidados paliativos</i>	Estudo observacional	Hidratação e controle de sintomas	Cita medicamentos mais utilizados: soro fisiológico, morfina, dipirona, escopolamina, haloperidol, metoclopramida, ondansetrona, furosemida, dexametasona, midazolam, tramadol, etc (não informa diluições, diluentes, tipos de infusões e velocidades)	34,6% tiveram complicações, em que prevaleceram o edema (9,4%) e a hiperemia (9,1%)	Sim (para segurança)	2c
Pontalti 2018 Brasil	Hipodermólise em pacientes com câncer em cuidados paliativos	Estudo transversal	Controle da dor (sedação etc.)	Cita os medicamentos utilizados: (morfina, metoclopramida, dipirona, ondansetrona, dexametasona, haloperidol, soro fisiológico, KCl 10%, NaCl 20%, furosemida, escopolamina, soro glicosado 5%). (não informa doses, diluentes, diluições ou infusões utilizadas)	Edema, extravazamento de líquidos, dor, rubor e hiperemia, intumescimento e sangramento discreto	Sim	2c

Legenda: NaCl = cloreto de sódio; KCl = cloreto de potássio.

Fonte. Elaborado pelas autoras, 2023.

Quadro 3. Guias selecionados

Autor Ano País	Título	Metodologia	Apresenta algum dos sintomas da pergunta norteadora? Qual?	Apresenta detalhadamente informações sobre doses, diluições, volumes, velocidades de infusão e/ou compatibilidades?	Observância de RAM no sítio de infusão?	Seguro e eficaz?	Nível de evidência
INCA, MS 2021 Brasil	Cuidados paliativos: vivências e aplicações práticas do Hospital do Câncer IV	Guia / manual	Abrange todos os sintomas	Sim	Não se aplica	Sim	5
SBBG & ANCP 2017 Brasil	O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos - Um guia da SBBG e da ANCP para profissionais	Guia / manual	Abrange todos os sintomas	Sim	Não se aplica	Sim	5

Legenda: INCA, MS = Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde; SBBG & ANCP = Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia & Academia Nacional de Cuidados Paliativos.

Fonte. Elaborado pelas autoras, 2023.

Dos 22 artigos selecionados, 7 (31,8%) são brasileiros, 2 (9,1%) espanhóis, 1 (4,5%) sueco, 5 (22,7%) do Reino Unido, 2 (9,1%) dinamarqueses, 1 (4,5%) da Arábia Saudita, 3 (13,6%) australianos e 1 (4,5%) do Canadá.

Com relação a abrangência e cobertura dos sintomas presentes na pergunta norteadora, 21 (95,5%) artigos atendem ao requisito. Destes, 6 (27,3%) tratam exclusivamente de hidratação²⁴⁻²⁹, 5 (22,7%) contemplam hidratação e controle de sintomas^{6, 30-33} e 10 (45,5%) tratam exclusivamente de controle de sintomas³⁴⁻⁴³. Assim, dos 15 artigos que tratam de controle de sintomas, tem-se que 10 (66,7%) avaliaram o controle da dor, 4 (26,7%), o controle de náuseas e vômitos; e 7 (46,7%) avaliaram o controle da dispneia.

Um único estudo selecionado não contemplou nenhum sintoma da pergunta norteadora, mas foi mantido na seleção por ser também o único estudo a apresentar combinações de medicamentos mais frequentes e a avaliar suas estabilidades em misturas para uso SC, representando apenas 4,5% do total de estudos selecionados e explicitando como tal conhecimento (compatibilidades e as estabilidades de combinações de medicamentos para uso SC), apesar de muito valioso é escasso⁽⁴⁴⁾. Tal estudo demonstrou a preferência do uso de água para injetáveis frente ao soro fisiológico como diluente e enfatizou a necessidade de análises farmacoeconômicas e de dados robustos de estabilidade química e microbiológica antes da realização de qualquer estudo de viabilidade clínica de infusões SC por um período superior a 24 horas, para todas as combinações de drogas mais comumente prescritas⁴⁴.

Destaca-se ainda que nenhum artigo selecionado avaliou objetiva ou exclusivamente as incompatibilidades entre medicamentos para uso SC. Este fato corrobora² que destacam que a pesquisa mais recente sobre o uso de infusões contínuas SC no Reino Unido, havia sido realizada em 2004, há mais de uma década². Os autores concluíram que os dados de incompatibilidades e estabilidades não estavam disponíveis para mais da metade das combinações mais usadas frequentemente porque (1) as análises laboratoriais são caras e laboriosas e (2) o número de combinações potenciais é muito vasto².

Segundo⁴⁵, incompatibilidade é uma reação entre medicamentos que resulta em soluções não mais ideais para o paciente depois de misturados: a estabilidade ou a estrutura dos medicamentos é alterada por reações físicas ou químicas, levando a diminuição da eficácia do medicamento ou aumento da carga de micropartículas com consequências bem estabelecidas, como falha terapêutica, oclusão de cateteres ou embolia, logo a administração parenteral de medicamentos é uma reconhecida causa de erro de medicação⁴⁵. Assim, as incompatibilidades e as estabilidades das combinações medicamentosas, são reconhecidas questões de

segurança do paciente^{2, 45}.

As 3 principais fontes de informação de incompatibilidades e estabilidades relacionadas ao uso de infusões contínuas SC, amplamente utilizadas em CP [(1) *The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011; (2) *Palliativedrugs.com. Syringe Driver Survey Database*, 2015 (disponível em www.palliativedrugs.com) e (3) *Palliative Care Matters. Sdrivers – Drug Compatibility database*, 2015 (disponível em www.pallcare.info)] fornecem informações principalmente sobre a compatibilidade visual das combinações de medicamentos, confiando, geralmente, na avaliação clínica para determinar se uma dada combinação é ou não adequada para administração por infusão contínua SC². Assim, apesar de muitas combinações poderem parecer fisicamente compatíveis (por exemplo: límpida, incolor e livre de precipitado) o risco de incompatibilidade química não pode ser ignorado. Fica evidente, desta forma, a existência de uma clara necessidade de se identificar as incompatibilidades e as estabilidades de combinações de medicamentos administrados por infusões contínuas SC, especialmente aquelas combinações mais frequentemente prescritas.

Desta forma², mais pesquisas neste sentido garantiriam que os profissionais de saúde teriam o conhecimento e a confiança necessários de que a combinação medicamentosa poderia ser seguramente administrada e que o objetivo terapêutico seria alcançado; além do fato deste estudo representar o primeiro passo para o desenvolvimento de um Guia Nacional (do Reino Unido) alternativo que informaria os profissionais de saúde sobre a administração de medicamentos por infusão contínua SC².

Acerca das informações sobre doses, diluentes, diluições, velocidades de infusão e compatibilidade entre medicamentos, que são as informações mais importantes para a elaboração de um guia de medicamentos para administração *off-label* por via SC, apenas 1 único artigo³³ apresentava detalhadamente todas as informações (para todos os sintomas) bem como 1 único artigo⁴⁴ também avaliou estabilidade entre medicamentos. Dos 15 artigos que avaliaram controle de sintomas, apenas 1³⁵, um relato de caso acerca do uso de furosemida SC para dispneia, forneceu todas as informações detalhadamente. Logo, 13 (86,7%) dos 15 artigos sobre controle de sintomas apresentam informações incompletas, sendo as informações sobre diluentes e diluições ausentes em todos. Dos artigos com foco em hidratação, 4 informaram detalhadamente os soros administrados, volumes e velocidades de infusão^{25, 27-29}. Não especificaram²⁶ o tipo de soro glicosado utilizado nem a velocidade de infusão e Não informou²⁴ velocidade de infusão. Assim,^{6, 24,26,30-32} de 11 artigos que tratavam de hidratação, apresentavam

informações incompletas para tal, representando 54,5% dos artigos para este fim.

Similarmente, um estudo de revisão, identificou as velocidades inapropriadas de administração de medicamentos, como o erro mais comum, ficando as injeções lentas em *bolus* associadas ao maior risco⁴⁶, e um estudo observacional internacional conduzido em unidades de terapia intensiva de 27 países apontou uma frequência de 6% de erros durante administração SC de medicamentos⁴⁷. Tais evidências, associados aos achados encontrados nesta revisão, corroboram com estudos sobre erros de medicação (sobretudo erros na prescrição e na administração de medicamentos) se destacam e apontam como uma possível estratégia de prevenção, o uso de diretrizes (guias) para a padronização da prática de cuidados clínicos⁴⁸⁻⁵⁰. Paralelamente a este fato, é interessante notar que 11 (50%) artigos relataram a ocorrência de RAMs no sítio da infusão, 9 (81,8%) consideradas de grau leve e fácil resolução, exceto por 2^{34, 35} (9,1% do total de artigos) nos quais houve necessidade de uso de antimicrobianos para completa resolução. Curiosamente, nenhum dos estudos especula qualquer associação entre a ocorrência de tais RAMs locais às formas de diluição, velocidades de infusão e/ou incompatibilidades físico-químicas entre medicamentos no local da infusão.

Tais resultados evidenciaram (e justificaram) a necessidade da busca de guias e manuais por outros métodos, conforme previsto na metodologia, que fornecessem informações detalhadas acerca da diluição e administração desses medicamentos bem como suas compatibilidades medicamentosas.

Acerca da avaliação de segurança e/ou eficácia inferida dos 22 estudos selecionados constantes do Quadro 1, 17 artigos (77,3%) ratificam tal critério. Apenas 2 (9,1%) estudos^{37, 43} demonstraram o oposto e para outros 3 (13,6%) estudos³⁹⁻⁴¹ não foi possível depreender qualquer avaliação, visto que se tratavam de estudos observacionais com foco em caracterização de pacientes e/ou conduta terapêutica de pacientes em CP. Dos estudos que avaliaram negativamente o uso da via SC quanto aos critérios de segurança e eficácia, o primeiro atribuiu tal fato à necessidade de mudanças em seus protocolos para, futuramente, melhor avaliar a segurança/eficácia da lidocaína por via SC³⁷. Semelhantemente, o outro estudo forneceu evidências de que as doses utilizadas para o manejo da falta de ar via SC, podem não ter sido suficientes para oferecer o adequado controle de sintomas, comprometendo a eficácia da terapêutica e evidenciando a imperativa urgência na capacitação de profissionais de saúde acerca do adequado manejo da falta de ar durante o período de pandemia⁴³.

Dos estudos que avaliaram positivamente a administração de fluidos e/ou medicamentos por via SC segundo critérios de segurança e eficácia, cabe

ressaltar que os estudos^{30, 31} focaram na avaliação da segurança desta via e o estudo²⁸ ratificou a segurança das hidratações SC frente à via endovenosa, apesar de evidenciar uma menor eficácia. Embora os guias do INCA e da SBGG & ANCP selecionados (Quadro 3) também ratifiquem tais critérios, cabe enfatizar que todos os guias (inclusive^{32, 33}) são unânimes em ressaltar a importância não apenas da seleção dos dispositivos e medicamentos adequados, mas também de técnicas adequadas combinadas às necessidades individuais de cada paciente para o sucesso da terapêutica.

Da análise dos estudos selecionados segundo o Centro Oxford para medicina baseada em evidências⁵¹, é possível perceber que a maioria dos estudos se classifica como 2c (n = 11; 50%), seguidos de estudos de nível 4 e 2b (n = 3; 13,6%, cada um), sendo apenas 1 único artigo classificado em grau máximo de evidência 1a (4,5%). Tais resultados demonstram a baixa robustez das evidências científicas e evidenciam a necessidade de estudos de maior rigor metodológico. Esse achado assemelha-se ao de um estudo de revisão sistemática da Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (CADTH) acerca da eficácia clínica, custo-efetividade e protocolos de terapia SC em pacientes frágeis e sob cuidados de longo prazo: suas limitações de base de evidência incluíam, entre outras características, estudos de baixa qualidade e amostras de tamanho pequeno, levando à conclusão que a incerteza na evidência e os estudos identificados significavam que as conclusões desses estudos deveriam ser interpretadas com cautela no Canadá⁵².

Por fim, cabe ainda ressaltar que os medicamentos identificados a partir da análise desta revisão sistemática assemelham-se aos medicamentos selecionados e apresentados em outros estudos de revisão^{3, 8, 53}, ficando as diferenças restritas às diluições de alguns medicamentos e sobretudo na seleção de antimicrobianos, os quais não foram contemplados neste estudo. Todavia, não há consenso para a diluição de medicamentos, podendo as práticas divergirem entre si³.

Conclusões

Esta revisão permitiu a identificação e seleção, com base nas evidências mais atuais, dos medicamentos mais utilizados em CP para hidratação e controle de dor, náuseas, vômitos e dispneia, que são passíveis de administração *off-label* por via SC.

Contudo, apesar deste estudo demonstrar que a administração de medicamentos e soluções por via SC é segura e eficaz, observa-se grande escassez de informações não apenas sobre as estabilidades e incompatibilidades das soluções, mas também acerca do detalhamento para o uso seguro de tais medicamentos

(diluente formas de diluição e infusão, velocidades de administração, entre outras).

Desta forma, recomenda-se cautela acerca do uso *off-label* de medicamentos pela via SC, sugerindo-se restringir sua aplicação exclusivamente como via de exceção: para situações clínicas específicas bem delimitadas, nas quais tanto a via oral quanto a via endovenosa estejam (preferencialmente) simultaneamente contraindicadas, dado a fragilidade metodológica evidenciada para a maioria dos artigos selecionados. Por conseguinte, revela-se uma urgente necessidade de mais estudos com níveis de evidência e qualidades metodológicas mais robustas.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

- Caccialanza R, et al. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;42(2): 296-307.
- Dickman A, et al. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. *BMC Palliative Care*, Liverpool, Reino Unido. 2017;16(22): 1-7.
- Vasconcellos CF, Milão D. 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. 2019;7(32559):1-10.
- Zaloga GP, 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. 2016;41(7):1222-1227.
- Carvalho D. A via subcutânea na gestão dos sintomas na pessoa em fim de vida: perspectivas dos profissionais de saúde. Dissertação (IV Mestrado em Cuidados Paliativos) – Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico. 2018: 199.
- Coelho TA, Wainstein AJA, Drummond-Lage, AP. Hypodermoclysis as a strategy for patients with end-of-life cancer in home care settings. *Am J Hosp Palliat Care*, Brasil. 2020;37(9):675-683. DOI: <https://doi.org/10.1177/1049909119897401>.
- Vidal M, et al. A prospective study of hypodermoclysis performed by caregivers in the home setting. *Journal of Pain and Symptom Management*, Houston, Texas, EUA. 2016;52(4):570-574.
- Quaglio RDC, et al. Medicamentos passíveis de infusão por hipodermóclise. *Medicina (Ribeirão Preto)*, (Online), Ribeirão Preto. 2018;51(1):55-68.
- Gomes NS, et al. Conhecimentos e práticas da enfermagem na administração de fluidos por via subcutânea. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasil. 2017;70(5):1155-1164.
- Forbat L, et al. How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. *Journal of Clinical Nursing*, Australia. 2017;26(9):1204-1216.
- Pontalti G, et al. Via subcutânea: segunda opção em cuidados paliativos. *Revista HCPA*, Brasil. 2012;32(2):199-207.
- Azevedo DL (Org). O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Rio de Janeiro.

2016;56.

- Veras GL, et al. Evidências clínicas no uso da hipodermóclise em pacientes oncológicos: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde*, Brasil. 2014;5(5):2877-2893.
- Ministério da saúde. Terapia subcutânea no câncer avançado. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bis/publicacoes/inca/Terapia_subcutanea.pdf. Acesso em: 1 mai. 2021.
- Novaes MRCCG, Nunes MS, Bezerra VS. Guia de boas práticas em farmácia hospitalar e serviços de saúde. 2. ed. Barueri (SP): Manole. 2020:1-405.
- Chaves EF, et al. Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Ceará, Brasil. 2013;58(20238):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20238>.
- Kozma EIA, et al. Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Paul Pediatr*, Brasil. 2021;39(2020063):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020063>.
- Vieira VC, et al. Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*, Brasil. 2021;33(2):266-275. DOI: 10.5935/0103-507X.20210034.
- Lat I, et al. Off-label medication use in adult critical care patients. *Journal of Critical Care*, Estados Unidos. 2011;26(1):89094.
- Smithburger PL, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med*, Pittsburgh, EUA. 2015;43(8):1612-1621. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001022.
- Moreira LP, 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. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*, Brasil. 2023;14(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2023.141.0868>.
- Carrilo IR, Martínez-Santos AE, Rodríguez-González R. Características del empleo de la vía subcutánea para la administración de medicamentos en pacientes en cuidados paliativos. *Index Enferm (Gran)*, Espanha. 2020;29(12551):37-41.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>
- Cintra MTG. Hipodermóclise para correção de desidatação hiperosmolar e distúrbios eletrolíticos graves: Relato de caso. *Geriatr Gerontol Aging*, MG, Brasil. 2020;14(2):140-142.
- Adem S, Almouaalamy N. Effectiveness and safety of hypodermoclysis patients with cancer: A single-center experience from Saudi Arabia. *Cureus*, Arábia Saudita. 2021;13(3):1-9. DOI: 10.7759/cureus.13785.
- Agar MR, et al. Investigating the benefits and harms of hypodermoclysis of patients in palliative care: A consecutive cohort study. *Palliative Medicine*, Austrália. 2022;36(5):830-840. DOI: <https://doi.org/10.1177/02692163221082245>.
- Annes LMB, et al. Subcutaneous versus intravenous rehydration in hospitalized older adults: A meta-analysis. *Journal of Infusion Nursing*, Brasil. 2020;43(5):283-291. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000388.
- Danielsen MB, et al. Harms and benefits of subcutaneous hydration in older patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, Dinamarca. 2020;68(12):2937-2946. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.16707>.
- Danielsen MB, et al. Absorption rate of subcutaneous infused fluid in ill multimorbid older patients. *PLoS One*, Dinamarca. 2022;17(10):1-12.
- Guedes NDAB, et al. Complicações da via subcutânea na infusão de medicamentos e soluções em cuidados paliativos. *Rev Rene*, MG, Brasil. 2019;20(40933):1-9.
- Bolela F, et al. Cancer patients in palliative care: occurrences related to venipuncture and hypodermoclysis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Brasil. 2022;30(3624):1-10. DOI: 10.1590/1518-

8345.5825.3623.

32. Gabriel J. A Guide to Subcutaneous Infusion. *British Journal of Nursing*, Reino Unido. 2019;28:1-8. DOI: <https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.Sup14c.1>.

33. Genzor GA, et al. Guia de Prática Clínica para el Manejo de la Vía Subcutánea. Ed. Espanha. 2020;1-81. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1177403/gpc_606_via_subcutanea_compl.pdf

34. Brown A, et al. Furosemide in the end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. *BMJ Supportive & Palliative Care*, Reino Unido. 2020;12(6):763-766. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002158>.

35. Díaz SDP, et al. Perfusión de furosemida subcutánea como tratamiento paliativo en insuficiencia cardíaca refractaria. *Revista Colombiana de Cardiología*, Madrid, Espanha. 2020;27(1):44-48.

36. Fürst P, et al. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary care center. *BMC Palliative Care*, Suécia. 2020;19(172):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-020-00681-3>.

37. Hawley P, Fyles G, Jefferys SG. Subcutaneous lidocaine for cancer-related pain. *Journal of Palliative Medicine*, Canadá. 2020;23(10):1357-1364. DOI: 10.1089/jpm.2019.0621.

38. Kiani CS, Hunt RW. Lidocaine Continuous Subcutaneous Infusion for neuropathic pain in hospice patients: safety and efficacy. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, Austrália. 2021;35(1):52-62. DOI: <https://doi.org/10.1080/15360288.2020.1852357>.

39. Lovell N, et al. Characteristics, symptom management, and outcomes of 101 patients with COVID-19 referred for hospital palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, Reino Unido. 2020;60(1)77-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015>.

40. Mendis R, et al. Palliative care and COVID-19 in the Australian context: a review of patients with COVID-19 referred to palliative care. *Australian Health Review*, Austrália. 2021;45(6):667-674. DOI: <https://doi.org/10.1071/AH211157>.

41. Moreira MR, et al. Caracterização de pacientes sob cuidados paliativos submetidos à punção venosa periférica e à hipodermóclise. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*, SP, Brasil. 2020;10(4032):1-7. DOI: <https://doi.org/10.19175/recom.v10i0.4032>.

42. Pontalti G, Riboldi CdeO, Santos Ldos, Longaray VK, Guzzo DA, Echer IC. Hipodermóclise em pacientes com câncer em cuidados paliativos. *Revista de Enfermagem da UFSM*. 2018;(8):276-287. DOI: 10.5902/2179769228551.

43. Reid C, et al. Death from COVID-19: management of breathlessness: a retrospective multicentre study. *BMJ Supportive & Palliative Care*, Reino Unido. 2021;(0):1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2021-003150>

44. Baker J, et al. An evaluation of continuous subcutaneous infusions across seven NHS hospitals: is there potential for 48-hour infusions? *BMC Palliative Care*, Reino Unido. 2020;19(99):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-020-00611-3>.

45. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif AR. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Áustria. 2008;65(17):1648-1654. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp070471>.

46. Strbova P, et al. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a brief review. *Journal of Nursing and Care*, República Tcheca. 2015;4(5):1-5. DOI: 10.4172/2167-1168.1000285.

47. Valentin A, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ*, Áustria. 2009;338(814):1-8. DOI: 10.1136/bmj.b814.

48. Dionisi S, et al. Medication errors in intensive care units: an umbrella review of control measures. *Healthcare*, Itália. 2022;10(1221):1-16. DOI: 10.3390/healthcare10071221.

49. Cabañero-Martinez MJ, et al. Perceptions of health professionals on subcutaneous hydration in palliative care: A qualitative study. *Palliative Medicine*, Espanha. 2016;30(6):1-9.

50. Santos GP, et al. Development of a Y-incompatibility guide for

intravenous drugs in a University Hospital in Sergipe. *Research, Society and Development*. 2023;12(3):e26512340717.

51. Centre for evidence-based medicine. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence*. 2009. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

52. Wells C, Macdougall D. Hypodermoclysis for frail patients and patients in long term care: a review of clinical effectiveness, cost effectiveness, and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020; 1(1): 1-21.

53. Bruno VG. Hipodermóclise: revisão de literatura para auxiliar a prática clínica. *einstein*, SP, Brasil. 2015;13(1):122-128.