



ISSN: 1984-7688

INFUSÃO SUBCUTÂNEA DE ANALGÉSICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS SOB CUIDADOS PALIATIVOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SUBCUTANEOUS INFUSION OF ANALGESICS TO PATIENTS IN ONCOLOGY UNDER PALLIATIVE CARE: REVIEW

Sara de Souza Oliveira; Josiane Almeida Sousa; Soelma de Fátima da Silva; Wander de Jesus Jeremias*

Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

*wander.jeremias@prof.unibh.br; wanderjeremias@yahoo.com.br;

Recebido em: 04/02/2014 - Aprovado em: 28/06/2014 - Disponibilizado em: 30/06/2014

RESUMO: Em grande parte dos pacientes com câncer, a dor é uma das mais frequentes razões de incapacidade e sofrimento. A administração de analgésicos e sedativos por via subcutânea é considerada segura e de fácil manutenção. Além disso, a infusão subcutânea é descrita como alternativa preferencial a outras vias de primeira escolha, quando estas não estão disponíveis, o que ocorre com frequência nos pacientes oncológicos em cuidados paliativos. Este estudo visa analisar produções científicas a respeito de medicamentos para o controle dor administrados por hipodermóclise em pacientes oncológicos. Com base nos critérios de inclusão e exclusão delineados para o estudo, foram encontrados 11 artigos em língua inglesa produzidos entre 2002 e 2012. Os estudos evidenciaram bons resultados para infusão subcutânea de pré-anestésicos e analgésicos opióides.

PALAVRAS-CHAVE: Cuidados paliativos; hipodermóclise; terapia subcutânea; manejo da dor; câncer.

ABSTRACT: Pain is the most frequent reason for suffering and incapability in the majority of cancer patients. The subcutaneous administration of analgesic and sedative is considered safe and easy to maintain. Besides, the subcutaneous infusion is described as a preferential route of administration to others routes of choice, when they are not available, which occurs frequently in the cancer patients in palliative care. This study aims to analyze scientific production about pain control drugs infused by hypodermoclysis in cancer patients. Based on the inclusion and exclusion criteria designed for this study, 11 articles in English have been found, between 2002 and 2012. The papers demonstrated good results for continuous subcutaneous infusion pre-anesthetics and opioid analgesics.

KEYWORDS: Palliative care; hypodermoclysis; subcutaneous therapy; pain.

INTRODUÇÃO

Em anos recentes, devido a avanços éticos e legais na questão do tratamento a pacientes terminais, muito se tem falado acerca de cuidados paliativos. O envelhecimento da população e o aumento da incidência de doenças crônicas como o câncer evidenciam a necessidade de se pensar e promover estratégias no que diz respeito a ações paliativas no fim da vida.

Nas últimas décadas, as neoplasias tem figurado como um importante problema de saúde pública

mundial. O câncer é responsável por cerca de 13% de todas as causas de óbito no mundo: mais de 7 milhões de pessoas morrem anualmente da doença (Brasil, 2006). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que até 2030 podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer (Brasil, 2006). Conforme estes dados indicam, muitos casos de câncer não possuem um prognóstico favorável em termos de tratamento e cura. Assim sendo, o cuidado paliativo

tem sido cada vez mais utilizado em pacientes oncológicos fora de possibilidade de cura.

Em 2002, a OMS conceituou o cuidado paliativo como “a abordagem que promove qualidade de vida a pacientes e seus familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida, através de prevenção e alívio do sofrimento”. Esse conceito ainda ressalta que o cuidado paliativo “requer a identificação precoce, avaliação e tratamento impecável da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual”, refletindo a importância de uma abordagem multidisciplinar que prioriza o bem estar do paciente, o que inclui promover conforto, inclusive nos momentos de administração medicamentosa. Nesse sentido o cuidado paliativo precisa abordar ativamente a compreensão e o manejo das complicações e sintomas relacionados à doença e ao tratamento.

No paciente oncológico terminal essa abordagem ativa é ainda mais necessária, levando-se em conta a grande quantidade de sintomas físicos, emocionais e psicológicos a que estes doentes estão sujeitos. Muitas vezes estes pacientes enfrentam anorexia, náuseas, constipação, fraqueza, ansiedade e depressão, sem contar as comorbidades resultantes da baixa imunidade e as iatrogenias. Cada um destes sintomas diminui a qualidade de vida do paciente e merece atenção do profissional de saúde. À medida que a doença progride, o cuidado paliativo se torna mais necessário, até tornar-se quase que exclusivo perto do fim da vida do paciente, mas não cessando quando esta ocorre, uma vez que envolve também a família do doente.

A dor é um dos sintomas que mais acomete pacientes oncológicos. Nos pacientes com câncer, dentre os desconfortos experimentados, a dor é apontada como muito frequente, acometendo cerca de 50% dos pacientes em todos os estágios da doença e em torno de 70% daqueles com doença avançada. A dor do câncer é descrita como “dor total”, pois é uma

síndrome em que, além da nocicepção, tem influência de fatores físicos, emocionais, sociais e espirituais (Oliveira, 2008).

O sofrimento enfrentado pelo paciente oncológico terminal é muitas vezes aumentado pelos procedimentos invasivos à que estes estão sujeitos, a exemplo: punções venosas dolorosas e sucessivas, na tentativa de um acesso venoso periférico eficiente para administração de fármacos. Outras vezes a consternação do paciente procede da intolerância ou dificuldade para ingestão de líquidos por via oral devido a náuseas e vômitos incoercíveis, diarreia, obstrução do trato gastrointestinal por neoplasia, embotamento cognitivo, sonolência e confusão mental, impossibilitando a administração de medicamentos por esta via. A terapia subcutânea, ou hipodermóclise, oferece uma via alternativa quando outras não são possíveis, para a reposição de eletrólitos, soluções e administração de medicamentos.

Vários são os medicamentos utilizados para manejo da dor pela via subcutânea, porém, muitos profissionais desconhecem essas medicações. Diante deste contexto, pergunta-se: Quais as medicações e associações farmacológicas são utilizadas por hipodermóclise para o manejo da dor em pacientes que recebem cuidado paliativo?

A administração de fármacos representa uma estratégia fundamental para se viabilizar o controle sintomático e conforto ao paciente em cuidados paliativos de forma a assegurar-lhe melhor qualidade de vida e diminuição da ansiedade da família. Portanto, os profissionais de saúde precisam sempre optar por uma terapêutica farmacológica e via de administração que venha provocar menor sofrimento possível ao paciente e proporcionar a eficácia pretendida (Neto, 2008).

A dor foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “uma experiência

sensorial e emocional desagradável que é associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões” (Oliveira, 2008).

Essa definição demonstra que a dor deve ser entendida e avaliada tanto em seus aspectos físicos quanto emocionais, pois ela é sempre subjetiva e pessoal. Ou seja, em qualquer situação a dor é a que o paciente refere e descreve, não devendo assim o profissional de saúde deixar o paciente sem tratamento até uma confirmação diagnóstica.

As pessoas com câncer experimentam muito frequentemente algum tipo de dor. Embora exista um avanço no diagnóstico e tratamento, o câncer continua trazendo muito desconforto e sofrimento àqueles que o vivenciam, seja pela presença do tumor, pelo desgaste físico, emocional, espiritual ou social advindos do tratamento ou pelos sintomas impostos pela doença (Morete e Minson, 2010).

Para avaliar a intensidade da dor pode ser adequado o uso de uma escala. O profissional de saúde deve estar atento e fazer uma avaliação constante a cada visita ao paciente, estimulando paciente e cuidador a relatar qualquer alteração no padrão de dor (Oliveira, 2008).

A avaliação da intensidade da dor é importante para que se possa realizar seu manejo de forma adequada, seja com medidas farmacológicas ou não, com vistas a promover ao paciente o alívio de seus sintomas e melhor qualidade de vida neste momento tão difícil para ele e seus familiares.

A terapia subcutânea, ou hipodermóclise, é um método de administração parenteral, no qual os fluídos são introduzidos no corpo através da via subcutânea, por meio de um cateter (agulhado ou não) em seu espaço (Oliveira, 2008). O tecido subcutâneo é constituído em sua maior parte de depósito lipídico, que funciona como reserva energética, proteção mecânica e isolamento térmico para as estruturas internas corporais. O fato deste

tecido apresentar vascularização (cerca de 6% do débito cardíaco) o torna favorável à administração de fluidos e/ou medicamentos, uma vez que esses serão absorvidos e transportados à macrocirculação através dos capilares sanguíneos. Embora as concentrações séricas sejam um pouco menores por esta via, o tempo de ação é relativamente maior em comparação com a via intramuscular. Por ser uma via parenteral, não há depuração hepática pré-sistêmica das drogas, o que permite uma concentração sérica estável do medicamento, evitando picos plasmáticos que podem induzir à manifestação de efeitos colaterais indesejáveis (ANCP, 2009).

O primeiro relato da utilização de hipodermóclise ocorreu em 1913 em pacientes pediátricos. Em meados do século passado houve um declínio na sua utilização devido à introdução de cateteres intravenosos mais modernos durante as duas grandes guerras mundiais, bem como, ao relato de iatrogenias relacionadas à qualidade da punção, infusão de soluções hipertônicas, de medicamentos vesicantes, em volume excessivo ou por administração rápida (Rochon, 1997 apud Oliveira, 2008).

Com o incremento dos cuidados paliativos na Inglaterra, no final da década de 60 a terapia subcutânea foi reavaliada e reposicionada como uma via de administração medicamentosa segura. Já no Brasil existem poucas pesquisas, relatos de experiência e estudos clínicos publicados acerca da administração de medicamentos, bem como da utilização desta via na prática clínica.

O termo hipodermóclise é definido de diversas maneiras pelos autores Scales (2011) e Spandorfer (2011) apud Azevedo (2011) referindo-se à administração de infusões para o tratamento de desidratação. Quando essa via é utilizada para administração de medicamentos, consideram-se os termos via subcutânea ou terapia subcutânea, sendo

que muitos autores utilizam também o termo via subcutânea referindo-se a infusões.

Em Ferreira e Santos (2009) hipodermóclise é apresentada como “a administração de grande volume de fluídos”. Já Brasil (2009) define hipodermóclise ou terapia subcutânea como “a infusão de fluidos isotônicos e/ou medicamentos por via subcutânea”. De modo a facilitar a compreensão optou-se por utilizar os termos hipodermóclise e terapia subcutânea como sinônimos.

A administração de medicamentos por hipodermóclise é relativamente simples e de fácil manutenção. Os locais de inserção recomendados são a face externa das coxas, na junção dos terços médio e distal; a região escapular; a face anterolateral do abdome e a região torácica superior, entre o 4° e 5° espaço intercostal, sendo que esta última deve ser evitada nos doentes com caquexia devido ao risco de pneumotórax (Oliveira, 2008).

O sítio de inserção do cateter pode ser o mesmo por até sete dias e na vigência de sinais flogísticos o cateter deve ser retirado e o sítio estará contra-indicado para novas punções por, no mínimo dez dias. A tolerância de cada região para a infusão varia conforme as condições gerais de cada paciente e o volume a ser infundido (Bruera, 2000 apud Oliveira, 2008).

A instalação de um sistema de infusão com controle do volume infundido se faz com uso de um dispositivo intravenoso. Dá-se preferência aos dispositivos agulhados, escalpe, por serem mais acessíveis, devido ao baixo custo, sendo que os calibres de escolha estão entre os números 21G a 25G e podem permanecer por em média cinco dias. Também se pode usar os cateteres não-agulhados, de teflon, onde se deixa um pertuito tunelizado de poliuretano ou de silicone no subcutâneo e a agulha é removida, os calibres de escolha estão entre os números

18G e 24G, sua utilização é indicada para punções em que haja previsão de uso prolongado, o custo de aquisição é maior, podem permanecer em média por 11 dias (Oliveira, 2008).

Já escolhida a área da punção, levando em consideração o conforto do paciente, faz-se a lavagem básica das mãos, explica-se ao paciente/família sobre a realização do procedimento, preenche-se o circuito intermediário do escalpe com soro fisiológico a 0,9% (cerca de 0,5 ml); realiza-se a antissepsia do local com álcool 70% e faz-se uma prega da pele, em seguida o cateter deve ser introduzido num ângulo de 30 a 45° de acordo com a espessura do subcutâneo, em pacientes emagrecidos devem ser puncionados num ângulo menor. O bisel da agulha deve estar voltado para cima para facilitar a punção. Deve-se aspirar cuidadosamente, de forma a garantir que nenhum vaso seja atingido (ANCP, 2009).

Após a punção, o cateter é afixado com filme de poliuretano facilitando assim a visualização do sítio da punção, o curativo é identificado com data, horário e assinatura do profissional que realizou o procedimento, em seguida pode-se proceder à administração do medicamento ou conectar o escalpe ao equipo da solução; o escalpe deverá permanecer salinizado no paciente para administrações posteriores.

Os efeitos adversos mais comumente encontrados na literatura são as dores no início da infusão, desconforto relacionado ao posicionamento do cateter e punção equivocada de capilar sangüíneo; todas estas ocorrências são resolvidas com o rodízio do local puncionado. A celulite é a complicação mais grave descrita e tem baixa ocorrência. (Oliveira, 2008)

Monitoram-se complicações tais como: sinais de irritação local que podem aparecer nas primeiras 4 horas, sinais flogísticos, endurecimento, hematoma, necrose do tecido, sinais de infecção, cefaléia e

ansiedade e sinais sistêmicos de sobrecarga cardíaca (ANCP, 2009).

Sobre a velocidade de infusão, a administração intermitente consiste na infusão de 500 ml de soro em 20 minutos, os quais serão absorvidos posteriormente de uma forma mais lenta, evitando assim os riscos de sobrecarga súbita de volume intravascular. Este procedimento pode ser repetido duas até três vezes em 24 horas (Hussain, 1996 apud Oliveira, 2008). Na infusão contínua, o volume diário de fluidos não deverá ultrapassar os 3.000 ml, considerando-se dois sítios de punção. (ANCP, 2009). O débito da perfusão pode variar entre 1 a 8 ml/minuto, dependendo do volume e das características das soluções infundidas, do tempo disponível para a infusão e da tolerabilidade do doente. (Worobec et al, 1997 apud Oliveira, 2008).

A opção pela hipodermóclise é feita em situações onde a técnica passa a ser preferencial em comparação às outras vias, essa escolha pode ser justificada pela balança positiva ao se analisar vantagens e desvantagens. Como vantagens ao utilizar a técnica pontuam-se: a segurança da via, o baixo custo, maior conforto ao paciente, mínimos riscos, menor necessidade de hospitalização favorecendo a permanência em domicílio e fácil manuseio. As desvantagens em relação ao uso são: inviabilidade para administração rápida e de alto volume de fluídos. Além disso, seu uso também não é recomendado em pacientes com distúrbios coagulativos e edema generalizado. (ANCP, 2009)

A técnica é indicada quando há impossibilidade de utilizar outras vias de administração como a oral, intravenosa e intramuscular devido ao estado clínico do paciente. O uso da hipodermóclise ocorrerá a fim de promover a manutenção da hidratação, prevenção e/ou tratamento de desidratação moderada, para reposição de eletrólitos e administração de medicamentos.

Considerando a hipodermóclise como uma alternativa para garantir uma boa qualidade de vida ao paciente que demanda cuidado paliativo, bem como sua família o objetivo deste trabalho é analisar produções científicas a respeito da hipodermóclise e dos medicamentos para controle da dor oncológica que podem ser administradas por esta via, buscando identificar os estudos publicados de 2002 a 2012 sobre o uso de analgésico para controle dor oncológica, bem como os principais resultados de eficácia terapêutica e tolerância local dos analgésicos administrados por esta via nos estudos identificados. Desta forma, este estudo visa analisar produções científicas a respeito de medicamentos administrados por hipodermóclise no controle da dor em pacientes oncológicos. Ao pesquisar sobre o tema nos departamentos com a tênue discussão sobre o mesmo no Brasil. A carência de publicações no que diz respeito principalmente aos medicamentos analgésicos que podem ser utilizados com segurança pela hipodermóclise, tendo em vista que a técnica ainda é pouco disseminada entre os profissionais da saúde.

MÉTODOS

Este é um estudo exploratório em forma de revisão sistemática, que consiste na aplicação de estratégias científicas para a investigação de uma intervenção específica, a fim de elaborar uma síntese das informações selecionadas. (Sampaio e Mancini, 2007)

O estudo foi delineado contando com as seguintes etapas: busca sistemática nas bases eletrônicas de dados BVS, ScienceDirect e PubMed; seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão; interpretação e comparação das referências selecionadas; síntese das informações e elaboração da conclusão. A pesquisa nas bases eletrônicas foi realizada no período de março a maio de 2012 e compreendeu referenciais teóricos produzidos de 2002 a 2012.

Para a triagem dos materiais estabeleceram-se como critérios de inclusão as publicações em língua inglesa na forma de pesquisa, relatos de experiência e estudos de caso, independente da autoria, desde que apresentassem em seu conteúdo os descritores indexados: hypodermoclysis, palliative care, hospice care e drugs, e não indexado: subcutaneous therapy, nas seguintes formas de associação: hypodermoclysis AND palliative care; hypodermoclysis AND hospice care; subcutaneous therapy AND palliative care; subcutaneous therapy AND hospice care; hypodermoclysis AND palliative care AND drugs; hypodermoclysis AND hospice care AND drugs; subcutaneous therapy AND palliative care AND drugs; subcutaneous therapy AND hospice care AND drugs; subcutaneous therapy AND hypodermoclysis. A partir desses descritores, foram selecionados apenas artigos que tratassem de medicações analgésicas e suas associações.

Foram excluídas do estudo as publicações que tratassem de terapia de reidratação, tendo em vista a grande disponibilidade de material de pesquisa para esse assunto e a necessidade de discussão e estudos para as demais aplicabilidades da terapia subcutânea. Excluíram-se também as publicações que abordassem a terapia subcutânea em animais e os temas: medicação em bolus, cateteres subcutâneos totalmente implantáveis, infusão de insulina, e embolizações, por destoarem dos objetivos do estudo. A partir da combinação dos descritores e da filtragem com os critérios estabelecidos foram localizadas 11 publicações com informações sobre medicamentos utilizados pela via subcutânea para o manejo da dor. Estudos encontrados em mais de uma base de dados foram considerados somente uma vez. A Figura 1 esquematiza a busca dos artigos realizada nas bases de dados.

Figura 1 – Organograma da busca sistemática nas bases de dados.

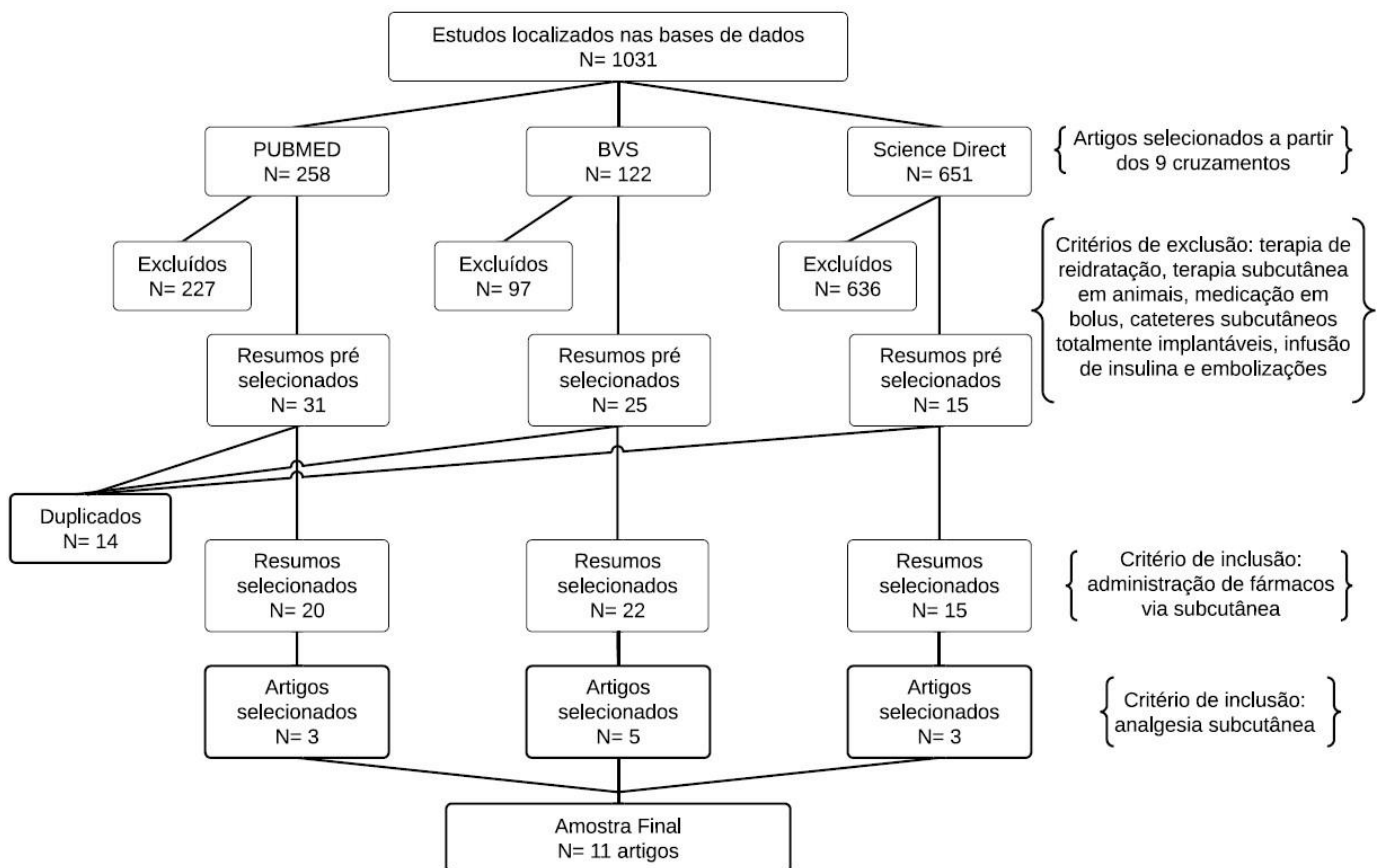


Tabela1: Quadro resumo dos artigos estudados

Autores/ Ano de publicação	Tipo de estudo/ Amostra	Objetivo	Sítio das neoplasias	Medicamentos analisados	Doses médias analisadas	Efeitos colaterais	Resultados/ Conclusão
Negro et al. (2002)	Ensaio de compatibilidade e estabilidade. Amostra N= 50.	Verificar a compatibilidade e estabilidade de misturas de Cloridrato de Morfina ou Tramadol com outras drogas frequentemente prescritas para pacientes oncológicos e avaliar os efeitos colaterais relacionados à administração subcutânea	Os mais frequentes foram: pulmão (24%), pâncreas (18%) e sistema digestivo (14%).	Cloridrato de morfina; Cloridrato de midazolam; Lactato haloperidol; Hioscina-N-butilbrometo; Fosfato sódico de dexametasona; Metoclopramida e Tramadol.	Cloridrato de morfina, 60 mg/dia; Cloridrato de midazolam, 15 mg/dia; Lactato haloperidol, 7,5 mg/dia; Hioscina-N-butilbrometo, 60 mg/dia; Fosfato sódico de dexametasona, 16 mg/dia ; Metoclopramida, 40 mg/dia e Tramadol, 400 mg/dia.	Efeito local: Endurecimento do sítio de punção (3 paciente). Efeito sistêmico: Sonolência (1 paciente), mioclonia multifocal (1 paciente) e inconsciência (1)	Foram obtidas 86 combinações de 2, 3, 4 e 5 drogas e destas 52 apresentaram-se fisicamente compatíveis. A combinação mais utilizada foi Morfina + Midazolam + Haloperidol + N-butil-bromide, ela foi administrada em 14 pacientes. O estudo concluiu que a administração subcutânea das combinações medicamentosas foi possível para a maioria dos pacientes, oferecendo mínimos efeitos adversos e minimizando os sintomas que deram origem à prescrição.
Peking et al. (2002)	Estudo aberto randomizado, crossover N= 18	Determinar midazolam por via subcutânea e sua farmacocinética em jovens, saudáveis, voluntários do sexo masculino.	Não se aplica	Midazolam e dois de seus metabólitos: 1'-hidroximidazolam e 4-hidroximidazolam 4-OHM	0,1 mg/ kg	Leve eritema e dor local, cefaleia. Eritema moderado.	O estudo demonstrou que midazolam subcutâneo tem excelente biodisponibilidade e que a administração de midazolam por esta via pode ser preferível quando a via intravenosa é inapropriada. A biodisponibilidade absoluta domidazolam subcutâneo foi de cerca (96%), embora aceitáveis variações interindividuais
Klespstad et al. (2004)	Prospectivo observacional. Amostra N=29.	Analisar variações nas concentrações séricas de morfina e metabólitos em pacientes em uso de morfina subcutânea e oral	Pulmão (6,90%), próstata (37,93%), mama (10,34%), pâncreas (6,90%), renal (10,34%), gástrico (3,45%), colorretal (17,24%), pele (3,45%), tecido muscular liso (3,45%).	Concentrações séricas de Morfina e metabólitos de morfina.	135 mg/dia	Não relatados	Varição das [] séricas de morfina VO= 46%. Varição das [] séricas de morfina subcutânea = 10%. Varição das concentrações séricas da morfina e de seus derivados eram menores entre os pacientes em infusão subcutânea
Negro et al. (2005)	Ensaio de estabilidade/ Prospectivo observacional. Amostra N= 21.	Analisar a estabilidade e eficácia da associação de 3 drogas para infusão subcutânea após 15 dias de armazenamento a 25°C.	Pulmão (19%), fígado (9,5%), laringe (9,5%), outros (62%).	Cloridrato de morfina (morfina HCL) + Lactato de Haloperidol+ Brometo de N-butilHioscina	30,12 mg / dia (7,5-140 mg / dia) para a morfina HCL, 2,78 mg / dia (1,6-5 mg / dia) para o lactato de haloperidol e, 57,14 mg / dia (30-80 mg / dia) para brometo de N-butilhioscina.	Não relatados	Após a análise bioquímica, não foi encontrada nenhuma alteração significativa no aspecto e concentrações das drogas. Com a realização dos testes clínicos, houve controle total dos sintomas em 17 dos 21 pacientes com muito boa tolerância nos sítios de punção.

Autores/ Ano de publicação	Tipo de estudo/ Amostra	Objetivo	Sítio das neoplasias	Medicamentos analisados	Doses médias analisadas	Efeitos colaterais	Resultados/ Conclusão
Barcia et al. (2006)	Ensaio de estabilidade.	Suprir a falta de informação quanto à compatibilidade e estabilidade física	Não se aplica	Cloridrato de tramadol e brometo de N-Butilhiocina em solução salina	100, 200 e 400 mg / dia para o cloridrato de tramadol e 40, 60 e 80 mg / dia para brometo N-butil-hiocina	Não se aplica	O artigo sugere que as soluções de infusão subcutânea, sejam armazenadas em seringas de polipropileno. Contêm cloridrato de tramadol e Brometo de N- Butilhiocina na concentração ensaiada, as mesmas podem ser previamente preparadas usadas com confiança em até 7 dias após a preparação. Se armazenadas sob condições de refrigeração, tais soluções irão reter mais do que 98,9% de tramadol para até 15 dias. Soluções contendo também Brometo de N-Butilhiocinapodem ser previamente preparadas e irão reter mais do que 93% do seu conteúdo inicial e, por conseguinte, permanecem estável a temperaturas de até 25 ° C durante pelo menos 15 dias após a preparação.
Negro et al. (2007)	Ensaio de estabilidade/ Prospectivo com validação clínica prospectiva. Amostra aleatória N= 6.	Estudar a compatibilidade e estabilidade do cloridrato de tramadol e fosfato sódico de dexametasona combinados em solução e informar sobre seu uso em pacientes com doenças terminais.	Tumores primários de fígado, cérebro, bexiga, fígado mama, colorretal e linfoma não- Hodgkin	Soluções de cloridrato de tramadol e dexametasona preparados em solução salina	Cloridrato de tramadol (100-400 mg / dia dexametasona (4-40 mg / dia)		A dexametasona é propensa à oxidação mas em solução salina a sua degradação foi < 3% (22 dias, 25° C). Houve controle completo da dor em quatro pacientes. Um paciente permaneceu com dor leve sem obtenção controle obtido e o outro paciente necessitou de comutação para um opióide mais forte.No estudo modificações de pH não alteraram a estabilidade do fármaco. Todas as misturas requerem proteção contra a luz. Sob condições de pH extremos tramadol é estável durante um mês quando armazenado a 4-50°C . As implicações clínicas dos resultados deste estudo são que o tramadol HCL (100-400 mg / dia) e fosfato sódico de dexametasona (4-40 mg / dia) podem ser combinados em soluções de infusão e utilizados durante 5 dias(25 ° C). Estes resultados só são válidos para o tipo de seringas e específicos preparações comerciais testados.

Autores/ Ano de publicação	Tipo de estudo/ Amostra	Objetivo	Sítio das neoplasias	Medicamentos analisados	Doses médias analisadas	Efeitos colaterais	Resultados/ Conclusão
Walsh et al. (2006)	Prospectivo observacional. Amostra N=50.	Analisar padrões de prescrição para morfina por diferentes vias de administração em pacientes com câncer em estágio terminal e dor oncológica	Pulmão (22%),próstata (12%), mama (12%), plasmócitos (10%), rins (10%), trato gastrointestinal (8%) e outros tipos não especificados no estudo (26%).	Morfina	IV-SC 124 mg/dia (subcutânea);Padrão misto: 123mg/dia; SC 24 mg/dia.	Não relatados para Infusão subcutânea.	Padrões de prescrições mistos,com diferentes vias de administração para morfina trazem melhores resultados para controle de dor em pacientes neoplasias em estágio terminal.
Hum et al. (2007)	Carta- Relato de caso	Relatar a experiência do uso da metadona em	Pulmão com metástase óssea e Leiomiossarcoma metastático	Metadona	Não relatada.	Ausentes	Há facilidade de transição de via oral para subcutânea sem prejuízos e comprometimento do alívio da dor do paciente. A metadona poder administrada através da via subcutânea, sem efeitos colaterais locais desde que seja feita lavagem da droga com solução através da hipodermóclise.
White et al. (2008)	Relato de experiência. Amostra N=48	Relatar a experiência do uso de sufentanil subcutâneo como alternativa à outros opioides em dor oncológica.	Não relatado.	Sufentanil	95-130 mcg/dia	Não relatados.	Controle da dor foi descrito como favorável, mas não há medida formal de eficácia ou toxicidade. Autores consideram sufentanil um opióide útil quando se considera rotação de opióides, principalmente em pacientes com insuficiência renal, devido a não haver excreção renal de metabólitos neste tipo de opióide (lipofílico)
Hewitt et al. (2008).	Estudo prospectivo observacional. Amostra N= 164	Examinar quais opióides são prescritos para crianças e jovens com câncer, estabelecer as principais vias de administração e doses prescritas.	Sistema nervoso central (33,9%), leucemia / linfoma (41,5%) e outros tumores sólidos (56,3%).	Morfina, Diamorfina e Fentanil. (os medicamentos administrados por via subcutânea não foram especificados)	Dose média geral: 3,67 mg/Kg/dia	Não especificados para a via subcutânea	As medicações mais utilizadas foram Morfina Diamorfina e Fentanil, sendo o último sempre administrado via transdérmica. A via oral foi a rota de administração medicamentosa mais utilizada (71,3%) seguida de endovenos (41,5%), subcutânea (28%), retal (12,2%) e transdérmica (11%). A dose média de drogas administradas variou durante o estudo, seu valor máximo foi registrado no ultimo mês de vida do paciente.
Li et al. (2010)	Análise retrospectiva. Amostra N= 150	Fornecer informações sobre o uso de opióides fortes em pacientes com câncer, baseando na experiência clínica de um centro médico em Taiwan.	Cabeça e pescoço (11,3%), aparelho respiratório (12%), aparelho gastrointestinal (50,7%), sistema urogenital (11,3%), pele (2,7%), outros (2,6%).	Morfina, Fentanil e Demerol. (os medicamentos administrado por via subcutânea não foram especificados)	96,79 mg/dia.	Não especificados para a via subcutânea	A análise mostra que 64,6% dos pacientes receberam apenas Morfina para o controle da dor, 4,7% receberam Fentanil e 28,7% receberam combinações de dois ou mais opióides fortes. A via subcutânea foi a mais utilizada (76%) e 42% dos pacientes necessitaram de mais de uma rota de administração.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a filtragem utilizando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 estudos. Os artigos encontrados tratavam de opióides diversos, metadona, midazolam, tramadol, morfina e sufentanil, associados ou não a outras medicações.

A tabela 1 apresenta um resumo das principais informações apresentadas em cada estudo. Após a leitura, tradução e análise de cada um dos artigos selecionados da amostra final foi constatado que grande parte dos estudos tratam de opióides fortes e sedativos em uso singular ou em associações. Há também estudos sobre opióides fracos. Os dois medicamentos mais estudados foram a morfina (ou sais de morfina), o tramadol e o midazolam. A morfina é um opióide forte, derivado natural da papoula, metabolizada no fígado em morfina-6-glicuronídeo (M6G) e morfina-3-glicuronídeo (M3G), ativos metabólitos mais potentes do que a morfina. Tramadol é um analgésico opióide fraco de ação central. O midazolam é um sedativo benzodiazepínico que atua como pré-anestésico e indutor do sono. (Brasil, 2001)

Três estudos observacionais prospectivos foram encontrados. Em um deles, Hewitt e colaboradores (2008), avaliaram quais opióides eram comumente prescritos para o tratamento da dor, bem como, quais as principais vias de administração utilizadas. O estudo realizado com 164 crianças e jovens, de 0 a 19 anos, num período de seis meses em um hospital do Reino Unido constatou que 147 pacientes receberam algum tipo de opióide, 13 receberam analgésicos não-opioides, como o paracetamol e quatro não receberam nenhuma medicação para dor. A via subcutânea foi utilizada por 28% dos pacientes e as principais drogas prescritas foram Morfina, Fentanil e Diamorfina, em combinação ou não.

Dois destes estudos observacionais prospectivos tratavam exclusivamente da morfina, principal analgésico opióide agonista forte utilizado para

manejo de dor em via subcutânea. Um destes estudos (Klepstad, et al, 2004) relatou a análise das variações nas concentrações séricas diárias da morfina e de dois de seus metabólitos. Walsh et al (2006) avaliou a eficácia da morfina no controle da dor de câncer, quando administradas por via intravenosa e subcutânea, ou em rodízio entre essas vias e a oral.

Klepstad e seu colegas (2004) avaliaram as variações diárias das concentrações séricas de morfina, morfina-6-glicuronídeo (M6G) e morfina-3-glicuronídeo (M3G) em 29 pacientes, internados em uma unidade de cuidados paliativos, que receberam morfina oral (n = 19) ou infusões subcutâneas contínuas de morfina (n = 10). Os pacientes em uso de morfina subcutânea tiveram doses médias de 135 mg/24 hrs. Os autores constataram que a variação das concentrações séricas da morfina e de seus derivados era menor entre os pacientes em infusão subcutânea. O estudo de Walsh e cols. (2006) avaliou a eficácia no controle da dor de padrões de prescrição de morfina para administração por diferentes vias, utilizados em 50 pacientes com câncer metastático internados em um serviço de medicina paliativa.

Dezesseis pacientes passaram da via intravenosa para a via subcutânea. A média da dose máxima de morfina subcutânea em 24 horas foi de 124mg (considerando-se a infusão contínua mais doses resgate). O controle da dor foi considerado bom em nove, pobre em quatro, e não foi registrado em três. Três pacientes deste estudo utilizaram apenas infusão subcutânea. Nenhum deles chegou ao fim do estudo, devido à perda para seguimento ou óbito. As doses iniciais eram de 10, 8 e 10mg/h e as doses finais foram de 28, 8 e 24mg/h. Os três pacientes não obtiveram melhora da dor. Cinco pacientes utilizaram padrões de prescrição mistos. Dois iniciaram utilizando a morfina intravenosa, passaram para subcutânea e depois para morfina oral, um iniciou com morfina intravenosa, passou pelo uso oral e depois

para a administração subcutânea, um paciente utilizou vias intravenosa e oral e ainda outro mudou de via de administração por nove vezes durante os estudos. De acordo com os autores, os pacientes deste padrão de prescrição obtiveram os melhores resultados no controle da dor. Os efeitos colaterais foram avaliados utilizando escala verbal de classificação de intensidade da dor variando de nenhuma dor (1) a dor severa (5). O valor médio encontrado durante 3 dias de avaliação para intensidade de náusea foi de 1,73, (na escala de 1 a 5). Para sedação o valor médio foi de 3,33, no mesmo período (Walsh et al, 2006).

Quatro artigos avaliaram a estabilidade de soluções para infusão subcutânea. Negro e cols. (2002) procurou verificar a compatibilidade e estabilidade de misturas de cloridrato de morfina ou tramadol com outras drogas frequentemente prescritas para pacientes oncológicos, bem como avaliar os efeitos colaterais locais relacionados à administração subcutânea. Das 86 combinações de 2, 3, 4 e 5 drogas obtidas, apenas 52 apresentaram-se fisicamente compatíveis. O período de avaliação foi de 7 dias e as combinações compatíveis apresentaram-se sem formação de descoloração visível, turvação ou precipitação e mantiveram o pH praticamente constante com variação máxima de 0,6 unidades em todas as misturas. O estudo foi realizado em 50 pacientes terminais de câncer que foram tratados através da infusão subcutânea com algumas das combinações de drogas pesquisadas, a duração média do tratamento foi de 4,4 dias. Os efeitos adversos obtidos após a infusão subcutânea das drogas testadas foram mínimos. A nível local verificou-se endurecimento (em 3 pacientes), os efeitos sistêmicos foram mioclonia multifocal (1 paciente), sonolência (1 caso) e inconsciência (1 paciente). A combinação de drogas mais utilizada foi Morfina + midazolam + haloperidol + Brometo de N-butilhiocina, ela foi fornecida a 14 pacientes e produziu bons resultados no controle dos sintomas apresentados por

eles (dor, dispnéia, vômitos, agitação e insuficiência cognitiva). O estudo concluiu que a administração subcutânea das combinações medicamentosas foi possível para a maioria dos pacientes, oferecendo mínimos efeitos adversos e minimizando os sintomas que deram origem à prescrição.

No segundo estudo foi avaliada a associação de três substâncias comumente utilizadas em cuidados paliativos oncológicos: cloridrato de morfina (opióide), lactato de haloperidol (neuroléptico bloqueador do receptor D2 da dopamina) e brometo de N-butilhiocina (anticolinérgico) (Negro e cols., 2005). Através de cromatografia líquida de alto desempenho, foi avaliada a estabilidade de 12 combinações de doses das drogas supracitadas com gamas de concentração iniciais de 1,67-10,0mg / ml para a morfina HCl, 0,417-0,625mg / ml para o lactato de haloperidol e, 5,0-6,67mg / ml para o brometo de N-butilhiocina, armazenados à 25 °C, durante 15 dias. Após a análise bioquímica, os autores não encontraram nenhuma alteração significativa no aspecto e concentrações das drogas. Posteriormente ao período de armazenamento e aos testes de estabilidade, o desempenho clínico da mistura foi analisado em 21 pacientes terminais oncológicos. Com a realização dos testes clínicos, os autores constataram que houve controle total dos sintomas em 17 dos 21 pacientes com muito boa tolerância nos sítios de punção.

Barcia e colegas (2006) testaram a compatibilidade e estabilidade física de cloridrato de tramadol e brometo de N-butilhiocina combinados em soluções de infusão subcutânea. A estabilidade de nove misturas (armazenado em seringas de propileno), a 4 e 25 ° C foi avaliada ao longo de um período de 15 dias. Não houve perdas estatisticamente significativas para tramadol HCl e um máximo 7% de perda para o brometo de N-butilhiocina. Os autores sugerem que soluções de infusão subcutânea, armazenadas em seringas de polipropileno e contendo tramadol HCl e

brometo de N-butil-hiicina nas concentrações ensaiadas, podem ser previamente preparadas e usadas com confiança para até 7 dias após a preparação. Se armazenadas sob condições de refrigeração, retêm 98,8% de tramadol 93% de hiicina e, permanece estável a temperaturas de até 25 ° C durante pelo menos 15 dias após preparação.

Negro e colegas (2007) estudaram a compatibilidade e estabilidade do cloridrato de tramadol e fosfato sódico de dexametasona combinados em solução e forneceram informações sobre seu uso em pacientes com doenças terminais. A solução foi analisada durante 5 dias a 25°C e o resultado clínico do uso da mistura foi avaliado retrospectivamente em seis pacientes terminais.

No estudo foram preparadas doze diferentes soluções contendo cloridrato de tramadol (opióide fraco) e fosfato sódico de dexametasona (corticóide) em solução salina e armazenadas em seringas de polipropileno durante 5 dias (25 °C). A análise foi realizada nos dias 1, 3 e 5 do estudo. O pH foi medido às 0 e 5 dias e permaneceu praticamente constante. Nenhuma das amostras apresentou alterações na cor, precipitação ou perda de volume. A dor foi completamente controlada em quatro pacientes. Um paciente permaneceu com dor leve sem obtenção de controle, e outro paciente necessitou de comutação com um opióide mais forte para controle da dor. Três pacientes apresentaram hematoma como intolerância local, que foi resolvido com a mudança do sítio de inserção do cateter. Os autores concluíram que as doses da associação estudada são estáveis durante pelo menos 5 dias quando combinados em solução salina e armazenado a 25°C. Os resultados só são válidos para o tipo de seringas e as preparações específicas testadas. A dexametasona foi incluída para controle de edema cerebral, vômitos e como um co-analgésico.

Dois dos artigos encontrados foram relatos de experiência. Um destes relatos (White et al, 2008) tratava do uso subcutâneo de sufentanil (analgésico opióide) em 48 pacientes em cuidados paliativos em um ambiente hospitalar, num período de 3 anos.

Todos os pacientes utilizavam algum outro opióide antes de passarem a utilizar o sufentanil (em geral fentanil ou morfina) e a troca foi realizada devido a fatores como limitações de volume e toxicidade da via subcutânea, insuficiência renal ou controle inadequado da dor. A maioria dos pacientes apresentou algum grau de insuficiência renal no momento da rotação de opióides para sufentanil. Os autores relatam uso concomitante de sufentanil com diversas outras drogas (clonazepam, ciclizina, glicopirrolato, haloperidol, hiicina, cetamina, metadona, metotrimeprazina, metoclopramida, midazolam e octreotida) sem ser observada incompatibilidade. A dose inicial de sufentanil variou de 15-600 mcg/24 h (mediana 95 mcg/24 h). Nos pacientes que permaneceram no hospital, a duração média de infusão de sufentanil foi de quatro dias (intervalo de 1-14 dias).

Hum e colegas (2007) apresentam através de relato de caso o sucesso do uso da metadona subcutânea no cuidado da dor de câncer em fase terminal. O paciente relatado passou por transição da via de administração medicamentosa, de oral para subcutânea sem demonstrar prejuízo e comprometimento do alívio da dor e com ausência de efeitos colaterais até a morte.

Um artigo foi estudo randomizado do tipo crossover, no qual Pcking, e colegas (2002) determinaram a biodisponibilidade absoluta do midazolam por via subcutânea e sua farmacocinética em jovens, saudáveis, voluntários do sexo masculino. Foram administradas doses únicas de 0,1 mg kg de midazolam intravenosa e subcutânea em dezoito pacientes num período de 7-15 dias. Foram coletadas

amostras de sangue até 12 h pós-infusão. A tolerância local para administração subcutânea foi considerada boa. Foi observado eritema moderado, que desapareceu em menos de 1h. Leve eritema e dor local foram observados, com maior frequência (9 e 2 indivíduos respectivamente) após a injeção subcutânea. Dor de cabeça e palpitação de intensidade leve também foram relatados. Todos estes efeitos, com exceção para palpitação, foram considerados como sendo relacionado ao midazolam. O tempo médio para a concentração plasmática máxima para o midazolam após administração subcutânea foi de cerca de 31 min, igual ou semelhante aos valores relatados após a administração oral (22-55min), retal (31min), bucal (30min), intramuscular (20min) e intranasal (20-25min) em adultos. Devido à sua alta biodisponibilidade, a administração subcutânea de midazolam foi considerada pelos autores uma alternativa atraente para a intravenosa em cuidados paliativos.

O último artigo analisado foi um estudo não intervencionista retrospectivo (Li e cols.,2010), que avaliou os prontuários de pacientes em cuidado paliativo em um centro médico de Taiwan, centrando-se no período de duas semanas antes da morte do paciente. A pesquisa analisou o uso de opióides para o manejo da dor de câncer em 150 prontuários, a fim de ajudar na tomada de decisão sobre o tratamento com a classe medicamentosa. A via de administração mais utilizada foi a subcutânea (76%), o que pode ser justificado pela condição clínica dos pacientes e idade avançada (média 60,3 anos). De acordo com a análise, 64,6% dos pacientes receberam Morfina, 4,7% receberam Fentanil e 28,7% receberam combinação com dois ou mais opióides fortes. Os autores consideraram como limitação da pesquisa o fato dela se restringir à realidade de apenas um centro médico, o que torna a amostra de estudo não representativa da população. Apesar da limitação a

pesquisa partilha a experiência clínica de um local especializado em cuidados paliativos.

Embora todos os artigos mencionem as doses de medicamentos utilizadas nos estudos, não foram encontradas informações sobre diluições dessas doses para administração por via subcutânea. Além disso, grande parte dos estudos não relatou efeitos colaterais sistêmicos ou locais das medicações estudadas. Em geral os artigos avaliados apresentaram pequenas amostras de pacientes estudados. Todos os estudos relataram resultados satisfatórios.

CONCLUSÃO

Este estudo analisou 11 artigos produzidos entre 2002 e 2012 que tratam de medicações para manejo de dor oncológica por via subcutânea. Os medicamentos analisados nestes estudos, seja unicamente para manejo de dor, sedação ou associações de analgésicos com outros fármacos, são comumente utilizados na prática clínica em cuidados paliativos, com vistas a melhorar a qualidade de vida do paciente terminal.

Após a apreciação dos estudos encontrados, fica evidente a importância da via subcutânea em pacientes oncológicos em cuidados paliativos, tendo em vista os grandes obstáculos encontrados para a administração de medicamentos por vias preferenciais (como a oral e endovenosa), devido à intolerância gastrointestinal ou a fragilidade do sistema venoso nestes pacientes.

Outro ponto de relevância é a importância do conhecimento por parte do profissional de enfermagem sobre a técnica e os aspectos farmacológicos dos analgésicos e sedativos utilizados por via subcutânea. Na terapia subcutânea, o papel do enfermeiro envolve zelar pela administração de medicamentos com segurança e por esta razão, deve possuir conhecimentos de anatomia, fisiologia,

farmacologia e biossegurança, evitando erros decorrentes de imperícia, negligência ou imprudência.

Espera-se, portanto que este estudo venha colaborar como facilitador ao acesso das informações mais

atuais referentes ao manejo farmacológico de dor por hipodermóclise. A promoção do conforto e qualidade de vida ao paciente terminal com dor só é possível através do conhecimento, a fim de se garantir a prática segura e de qualidade no cuidado paliativo.

REFERÊNCIAS

Academia Nacional de Cuidados Paliativos. (2009) Manual de cuidados paliativos. Rio de Janeiro: Diagraphic.

Azevedo, E. F. (2011) Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura. Riberão Preto, SP.

Barcia, E., Martín, A., Azuara, M. L., Sánchez, Y., Negro, S. (2007) Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. *Support Care Cancer*, v.15, n.1, p.57-62.

Brasil. Ministério da Saúde. (2009) Instituto Nacional de Câncer. Terapia subcutânea no câncer avançado. Rio de Janeiro: INCA.

Brasil. (2006) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Situação do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA.

Brasil. (2001) Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor. Rio de Janeiro, INCA.

Ferreira, K. A. S. L.; Santos, A. C. (2009) Hipodermóclise e administração de medicamentos por via subcutânea: uma técnica do passado com futuro. *Prática Hospitalar*. São Paulo, n 65, p.109-114.. Disponível em <http://www.uftm.edu.br/upload/ensino/hipodermoclise_artigo.pdf>. Acesso em 22 set. 2011.

Hewitt, M., Goldman, A., Collins, G. S., Childs, M., Hain, R. (2008) Opioid Use in Palliative Care of Children and Young People with Cancer. *The Journal of Pediatrics*, v.152, n.1, p.39-44.

Hum, A., Fainsinger, R. L., Bielech, M. (2007) Subcutaneous methadone-an issue revisited. *Journal Pain Symptom Manage*, v.34, n.6, p.573-575

Klepstad, P., Hilton, P., Moen, J., Kaasa, S., Borchgrevink, P. C., Zahlsen, K., Dale, O. (2006) Day-to-day variations during clinical drug monitoring of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide serum concentrations in cancer patients: A

prospective observational study. London: *BMC Clinical Pharmacology*, v.4,

Li, M. H., Yeh, E. T., Huang, S. C., Wang, H. M., Su, W. R., Lai, Y. L. (2010) Clinical Experience With Strong Opioids in Pain Control of Terminally ill Cancer Patients in Palliative Care Settings in Taiwan. *The Journal of Experimental Medicine & Clínica*, New York, v.2, n.6, p.292-296.

Morete, M. C, Minson, F. P. (2010) Instrumentos para a avaliação da dor em pacientes oncológicos. *Revista Dor*, v.11, n.1, p.74-80.

Negro, S., Salama, A., Sánchez, Y., Azuara, M. L., Barcia, E. (2007) Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v.32, n.5, p.441-444.

Negro, S., Azuara, M. L., Sánchez, Y., Reyes, R., Barcia, E. (2002) Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Cancer Support Care*, v.10, n.1, p.65-70.

Negro, S., Reyes, R., Azuara, M. L., Sánchez, Y., Barcia, E. (2006) Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability evaluation in terminal oncology patients. *International Journal of Pharmaceutics*, v.307, p.278-284.

Neto, I. G. (2008) Utilização da via subcutânea na prática clínica. *Medicina Interna Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, v.15, n.4, p.277-283.

Oliveira, R. A. (2008) Cuidado paliativo. São Paulo: Cremesp.

Pecking, M., Montestruc, F., Marquet, P., Wodey, E., Homery, M. C., Dostert, P. (2002) Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v.54, p.357-362.

Sampaio, R. F., Mancini, M. C. (2007) Estudos de revisão sistemática: um guia para a síntese criteriosa

da evidencia científica. Revista Brasileira de Fisioterapia, v.11, n.1, p.83-89.

Walsh, D., Perin M. L., Mciver B. (2006) Parenteral morphine prescribing patterns among in patients with pain from advanced cancer: A prospective survey of intravenous and subcutaneous use. American Journal of Hospice & Palliative Medicine, v.23, n.5, p.353-359.

White, C., Hardy, J., Boyd, A., Hall, A. (2008) Letter to the editor: Subcutaneous sufentanil for palliative care patients in a hospital setting. Palliative Medicine, v.22,pp.89-90.

World Health Organization. (2002) National cancer control programmes: policies and managerial guidelines.2 Ed. Geneva.